

Mikroalbuminurie. Od diabetu ke kardiovaskulárnímu riziku

V. Monhart^{1,2}

¹ Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

² Nefrologická ambulance Synlab Czech s.r.o. Praha

Souhrn: Zvýšená hodnota albuminurie označovaná termínem mikroalbuminurie se vyskytuje u řady onemocnění. Nejčastěji je spojována s diabetes mellitus a hypertenzí. U diabetu 1. typu je mikroalbuminurie časným projevem počínající diabetické nefropatie, zatímco u diabetu 2. typu, stejně jako u esenciální hypertenze, je spíše ukazatelem stavu kardiovaskulárního rizika. Zvýšená exkrece albuminu se v současnosti považuje za renální projev generalizované endoteliální dysfunkce. Jednoduché a pacienta nezatěžující vyšetření by mělo být u diabetu a hypertenze prováděno včas a opakovaně, protože nízké hodnoty mikroalbuminurie jsou léčebně ovlivnitelné.

Klíčová slova: mikroalbuminurie – diabetes mellitus – hypertenze – endoteliální dysfunkce – kardiovaskulární riziko

Microalbuminuria. From diabetes to cardiovascular risk

Summary: An increased albuminuria level, known as microalbuminuria is associated with a range of diseases, most frequently with diabetes mellitus and hypertension. Microalbuminuria in type 1 diabetes is an early sign of diabetic nephropathy onset, while it tends to be an indicator of the level of cardiovascular risk in type 2 diabetes and essential hypertension. At present, an increased albumin excretion is considered to be a renal symptom of generalized endothelial dysfunction. A simple investigation, not bothersome to a patient, should be performed early and repeatedly in all patients with diabetes and hypertension, as low microalbuminaemia levels can be managed with appropriate treatment.

Key words: microalbuminuria – diabetes mellitus – hypertension – endothelial dysfunction – cardiovascular risk

Úvod

Albumin je kvantitativně nejvýznamnější bílkovinou tekutin lidského organismu. Ledviny, kterými denně protéká 35–40 kg albuminu, dokážou účinně bránit jeho úniku močí. U zdravých dospělých osob nepřevyšuje močová exkrece albuminu hodnotu 15 µg/min (20 mg/24 hod). Vzhledem ke značné intra- i interindividuální variaci albuminurie se hodnoty do 20 µg/min (30 mg/24 hod) považují za fyziologické, tedy za normoalbuminurii. Vstup exkrece albuminu do moči nad výše uvedenou hranici již spadá do pásma mikroalbuminurie (MAU).

MAU je velmi citlivým a spolehlivým příznakem zvýšené propustnosti albuminu stěnou glomerulárních kapilár nebo jeho nedostatečné reabsorpce v proximálních tubulech. Vzestup renální exkrece albuminu je součástí zvýšeného generalizovaného průniku albuminu z kapilárního řečiště při dysfunkci endotelu. Tento stav má za ná-

sledek rozvoj aterosklerózy v orgánech se souvislou endoteliální výstelkou a vyšší kardiovaskulární (KV) morbiditu a mortalitu.

Definice mikroalbuminurie

Označení použitá pro zvýšené hodnoty albuminurie, mikroalbuminurie i mak-

roalbuminurie (proteinurie), jsou nepřesná a zavádějící, protože molekula intaktního albuminu má ve všech 3 pásech stejnou velikost [1]. Hraniční hodnoty vymezující normoalbuminurii, MAU a makroalbuminurii závisí na způsobu odběru moči a použité metodě vyšetření albuminurie (tab. 1). MAU se

Tab. 1. Klasifikace albuminurie [8].

	24 hod mg/24 hod	Noční sběr µg/min	Albumin mg/l	Pohlaví	Poměr albumin : kreatinin	
					mg/ mmol	mg/g
normální AU	< 15	< 10	< 10	M	< 1,25	< 10
				Ž	< 1,75	< 15
vysoká normální AU	15–30	10–20	10–20	M	1,25–2,5	10–20
				Ž	1,75–3,5	15–30
MAU	30–300	20–200	20–200	M	2,5–25	20–200
				Ž	3,5–35	30–300
proteinurie	> 300	> 200	> 200	M	> 25	> 200
				Ž	> 35	> 300

AU – albuminurie, MAU – mikroalbuminurie, M – muži, Ž – ženy

vyjadřuje v různých jednotkách, buď v časové jednotce objemové, nebo ve vztahu k množství vyloučeného kreatininu. Za MAU se považují hodnoty 2,5–25,0 mg/mmol (20–200 mg/g) u mužů a 3,5–35,0 mg/mmol (30–300 mg/g) u žen [2].

Vyšetřování MAU

Testovací močový proužek pro kvalitativní nebo semikvantitativní hodnocení MAU má uplatnění v rámci prvotního screeningu. Pozitivní nález je nutné ověřit dalším vyšetřením. V současnosti je nejpoužívanějším a nejvíce doporučovaným způsobem posouzení albuminurie stanovení poměru koncentrace albuminu ke kreatininu v prvním ranním vzorku moči [3,4].

Toto vyšetření překonává variabilitu koncentrace albuminu v moči danou hydratací, diuretiky a dalšími faktory. Je ale nutné mít na zřeteli, že koncentrace kreatininu by mohla vnést do výsledku chybu, pokud by nepřihlížela k pohlaví, etnické příslušnosti, dietním zvyklostem (konzumace masa) a hodnotě BMI [4,5].

Ke stanovení koncentrace močového albuminu jsou používány imunochemické metody založené na interakci protilátek s albuminem [4] – nefelometrie, imunoturbidimetrie či radioimunoassay (RIA). Neimunoreaktivní podíl albuminu je možné stanovit vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Jejím pomocí lze u diabetiků zjistit MAU o 2–4 roky dříve [6].

Albuminurie má cirkadiánní rytmus a její hodnota může kolísat v závislosti na postavení a fyzické aktivitě. Přesnější posouzení albuminurie je možné z 24hodinového sběru moči, jde ale o nepohodlný, nepraktický a často, co do přesnosti, nespolehlivý postup [2,5,7,8]. Potvrzení trvalé přítomnosti MAU vyžaduje vyšetřit močový poměr albumin : kreatinin 2–3krát během 3–6 měsíců [4,9]. U pozitivních výsledků je nutné vyloučit kontaminaci močovou infekcí či menstruační krví, a to vyšetřením moči testacím proužkem na leukocyty a erytrocyty [4].

MAU a přidružená onemocnění Diabetes mellitus

MAU je nejčasnější známkou diabetické nefropatie. Trvale zvýšené vylučování albuminu se v prvních 5 letech trvání diabetu 1. typu a u dětí mladších 15 let neobjevuje. Rizikovými faktory rozvoje MAU u diabetu jsou nedostatečná metabolická kontrola a hypertenze. MAU ohrožuje diabetika 1. typu progresí diabetické nefropatie, diabetika 2. typu ale ještě navíc vznikem KV komplikací. Riziko KV chorob zvyšuje oproti diabetu 2. typu bez MAU dvojnásobně.

U diabetu 1. typu upozorňuje nález MAU na vznik incipientní diabetické nefropatie, u diabetu 2. typu na zvýšené riziko KV chorob. MAU je ale důležitá i ve vztahu k makroangiopatickým komplikacím. Při dlouhodobějším trvání diabetu 1. i 2. typu je riziko mortality na KV choroby až 70 %, zatímco u stejně starých diabetiků 1. typu bez známek diabetické nefropatie jen 30 %.

Esenciální hypertenze

MAU pozitivně koreluje s hodnotou systolického a diastolického krevního tlaku, s hypertrofií levé srdeční komory, s KV morbiditou a mortalitou. MAU není jen důsledkem hypertenze. Je zřejmě vázána na změny propustnosti kapilární stěny, protože vzestup exkrece albuminu je přítomen již u normotenzních dětí hypertenzních rodičů. Snížení hodnot MAU je známkou úspěšného léčení hypertenze.

Gravidita

MAU je indikátorem rizika vývoje těhotenské hypertenze. Vzestup exkrece albuminu může o několik týdnů předcházet zvýšení krevního tlaku. Vzestup albuminurie v graviditě bez prokazatelné hypertenze je spojen s vyšším rizikem vývoje hypertenze v následující graviditě.

MAU se vyskytuje u 15 % těhotných diabetiček v 15.–20. týdnu gravidity.

Jiná onemocnění a metabolické odchylky

Zvýšená albuminurie se vyskytuje u některých jedinců s metabolickým syn-

dromem, obezitou, hyperlipoproteinemií, hyperfibrinogenemií, chronickým etylizmem, nikotinizmem a retardací růstu. I u těchto stavů je spojena s vyšší KV morbiditou a mortalitou.

Prevalence MAU

MAU, která je nejčastěji spojována s diabetem a hypertenzí, se nachází také u nediabetických normotenzních jedinců. Její výskyt vykazuje určité odlišnosti v závislosti na věku, pohlaví a etniku.

Prevalence v obecné populaci se opírá o výsledky velkých populačních studií. Dvě evropské studie – PREVEND (Nizozemsko) a HUNT (Norsko), spolu s 1 studií v USA – NHANES III, prokázaly obdobnou prevalenci MAU v obecné populaci dosahující 7–8 %, při vyloučení diabetiků a hypertoniků pak 5–6 % [10–12]. Výskyt MAU v uvedených studiích stoupal v závislosti na věku. Častější přítomnost MAU u mužů než u žen prokázaly obě evropské studie. V posledních 10 letech došlo k nárůstu prevalence MAU ze 7 na 8 %, zřejmě v důsledku stárnutí populace, většího zastoupení menšin a zvyšování hodnot BMI [13].

Prevalence u pacientů s diabetes mellitus se pohybuje v rozmezí 15–40 %. Údaje vychází z podskupinových analýz populačních studií PREVEND a NHANES III, při kterých byla zjištěna prevalence MAU u pacientů s diabetem 1. a 2. typu v rozmezí 16–29 % [10,12]. Obdobně prokázala australská studie AusDiab MAU v 21 % [14]. U diabetiků 2. typu bez známé nefropatie ve studii DEMAND byla MAU přítomna u 39 % [15]. Vyšší prevalence MAU se přisuzuje výraznějšímu zastoupení asijského a hispánského etnika v této studii.

Prevalence u pacientů s hypertenzí je rovněž výsledkem analýz podskupin hypertoniků v populačních studiích. Ve studii PREVEND byla MAU přítomna u 11,5 % a ve studii NHANES III u 16 % pacientů se zvýšeným krevním tlakem [10,12]. U hypertoniků s přítomnou hypertrofií levé srdeční komory ve studii LIFE se MAU vyskytla

u 23 % osob [16]. Studie i-SEARCH zjistila MAU u 58,4 % hypertoniků navštěvujících kardiologa nebo internistu [17]. Za vysokou prevalencí může být, kromě jiných faktorů, také použití semikvantitativních testů nadhodnocujících koncentraci albuminu [18]. Nižší zastoupení MAU, 22,7 %, bylo ve studii REDHY u nediabetických hypertoniků středního věku bez KV komplikací a přítomných renálních onemocnění [19]. Studie I-DEMAND zjistila prevalenci MAU u 27 % italských hypertoniků [20].

Patofyziologie MAU

MAU je výsledkem poškození glomerulární bariéry a nebo tubulární reabsorpce [21]. U esenciální hypertenze je MAU spíše důsledkem zvýšené propustnosti albuminu stěnou glomerulárních kapilár než snížené reabsorpce v proximálních tubulech. Na poruše funkce glomerulární filtrační bariéry se podílí jak hemodynamické faktory, tak také funkční změny nebo strukturální poškození glomerulární stěny [22]. **Hemodynamické vlivy** při vzniku MAU se uplatňují prostřednictvím narušení glomerulární autoregulace (souhry aferentních a eferentních arteriol) vedoucí ke zvýšení intraglomerulárního hydrostatického tlaku a vzniku hyperfiltrace. **Nehemodynamické funkční změny** glomerulární bazální membrány se projevují zvýšením její propustnosti pro albumin v důsledku poklesu účinnosti elektrostatické repulze jejich strukturálních součástí. Rozhodujícím faktorem pro narušení repulzivního účinku je snížení nábojové selektivity glomerulární membrány. Změny mikrostruktury glomerulární bazální membrány zjištěné u osob s diabetem zahrnují odchylky ve složení extracelulární matrix s úbytkem heparan sulfát proteoglycanu (snížení negativního náboje) a zvětšením velikosti pórů [23], ale také depleci i změnu funkce podocytů [24].

Repulzivní účinek povrchu endotelu se projevuje v kapilárách všech orgánů a omezuje průnik albuminu do intersticiálního prostoru v celém kapilárním ře-

čišti. V některých orgánech vytváří kapilární endotel souvislou vrstvu (kosterní svalstvo, myokard, CNS) a v intersticiální tekutině těchto orgánů je koncentrace albuminu podstatně nižší než v plazmě (10–20 g/l). **MAU je renálním projevem generalizované endotelialní dysfunkce.** Tento názor podporují jak nálezy zvýšených plazmatických hladin proaterogenních adhezních molekul ICAM-1 a VCAM-1 u hypertoniků [22], tak také protrombotických a prozánětlivých markerů endotelialní dysfunkce (např. von Willebrandova faktoru, inhibitoru aktivátoru plazminogenu, ICAM-1, VCAM-1 a E-selektinu) u diabetiků 1. a 2. typu s MAU [25]. Spolupodílí se také zvýšená aktivita renin-angiotenzinového systému, kdy angiotenzin II působením na AT₁ receptor stimuluje syntézu i uvolňování zánětlivých cytokinů (interleukinu 6) a také podporuje zvýšenou tvorbu kyslíkových radikálů [23]. Angiotenzin II navíc přímo narušuje integritu ultrafiltrační glomerulární bariéry snížením syntézy proteoglykanů. Angiotenzin II rovněž stimuluje proliferaci mezangiálních a glomerulárních endotelialních buněk, což ovlivňuje rozsah glomerulární filtrační plochy a velikost filtrace [26].

MAU a kardiovaskulární riziko

MAU, dříve pouze časný marker renálního onemocnění, je dnes považována za silný a nezávislý prediktor KV onemocnění. Existující kontinuální vztah mezi albuminurií a KV rizikem platí pro jakoukoli hodnotu albuminu v moči [22,27,28]. Riziko vzniku KV příhody u normotenzních nediabetiků je zvýšené již při normálních hodnotách albuminurie [29]. Celková a KV mortalita u osob s MAU je 2–3krát vyšší než u jedinců s normoalbuminurií [30,31]. MAU zvyšuje u diabetiků 1. i 2. typu relativní riziko KV na 1,5–5,5 a riziko celkové mortality na 1,5–3 [30,32–35]. U diabetiků starších 75 let představuje MAU ≥ 30 mg/g nezávislý rizikový faktor zvýšené mortality bez ohledu na stav renální funkce [36]. Zvýšení albuminurie v časně fázi IM je silným

a nezávislým prediktorem mortality [37,38]. MAU v obecné populaci zvyšuje riziko CMP o 50 %, u jedinců s DM znamená relativní riziko 2,2 [33,39].

MAU vykazuje kromě hypertenze a diabetu těsný vztah také k dalším klasickým rizikovým faktorům – kouření, dyslipidemii, stárnutí a metabolickému syndromu [22]. Prevalence nediagnostikovaných KV rizikových faktorů v obecné populaci je mnohem vyšší, než je počet osob s již známými rizikovými faktory. Výskyt nově zjištěných KV rizikových faktorů u pacientů s MAU je ve srovnání s obecnou populací významně vyšší [40]. Pro posouzení rizika KV komplikací je kromě výše albuminurie důležitá také znalost stavu renální funkce. MAU, stejně jako snížená renální funkce, jsou na sobě nezávislými prediktory KV rizika, a to bez ohledu na přítomnosti tradičních rizikových faktorů [41]. Hodnota albuminurie (vyjádřená močovým poměrem albumin : kreatinin) 1,1 mg/mmol a vyšší je společně s odhadnutou glomerulární filtrací < 1 ml/s/1,73 m² nezávislým prediktorem rizika mortality v obecné populaci [42].

MAU a doporučené postupy

Potřebu vyšetřování MAU uvádí jak zahraniční diabetologická, tak hypertenziologická, kardiologická a nefrologická doporučení. Podle nich by MAU měla být každoročně vyšetřována u diabetu 1. typu po 5 letech jeho trvání a u diabetu 2. typu již od jeho zjištění [9]. Evropská, americká i japonská doporučení uvádí nutnost vyšetření MAU u každého pacienta s hypertenzí [43–45]. Podle doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) by měla být MAU vyšetřena u všech pacientů s vysokým rizikem vzniku chronického onemocnění ledvin, tedy při diabetu, hypertenzi a pozitivní rodinné i osobní anamnéze renálního či KV postižení [4].

Prevence vzniku MAU Inhibitory ACE

V prospektivní studii BENEDICT u normotenzních diabetiků 2. typu trando-

lapril (samotný nebo s verapamilem) ve srovnání s placebem téměř o polovinu snížil a také zpomalil vznik MAU [46].

Antagonisté receptorů angiotenzinu II – AT₁ blokátory

Telmisartan ve studii TRANSCEND u vysoce rizikových pacientů s KV onemocněním nebo diabetem [47], stejně jako candesartan ve studiích DIRECT u normotenzních normoalbuminurických diabetiků 1. a 2. typu [48], neprokázal ve srovnání s placebem významnější efekt při ovlivnění albuminurie. Rovněž losartan, na rozdíl od enalaprilu, neovlivnil u normotenzních pacientů s diabetem 1. typu a normoalbuminurií po 5 letech výskyt MAU [49]. Z AT₁ blokátorů prokázal pouze jediný, olmesartan ve studii ROADMAP, u hypertenzních diabetiků 2. typu s alespoň 1 dalším rizikovým faktorem významnou 23% redukcí rizika vzniku MAU [50–52].

Kombinace inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů

Ve studii ONTARGET bylo při kombinaci ramiprilu s telmisartanem signifikantně nižší riziko vzniku MAU než při podání samotného inhibitoru ACE a AT₁ blokátoru, ale kombinační léčba neposkytovala lepší KV protekci, a navíc byla zatížena závažnými nežádoucími účinky [53].

Možnosti léčebného ovlivnění MAU

Nízké hodnoty MAU (< 80 µg/min či 8 g/mmol kreatininu) jsou reverzibilní a vyžadují maximální úsilí o kompenzaci diabetu a kontrolu krevního tlaku. Snížení MAU brání progresi diabetických a některých nediabetických onemocnění ledvin. Ovlivnění MAU je známkou úspěšného léčení hypertenze. MAU je možné ovlivnit farmakologickou bloádou systému renin-angiotenzin-aldosteron inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů angiotenzinu II – AT₁ blokátory. K regresi MAU přispívá léčba statiny a fibráty [54,55].

Inhibitor ACE ramipril (v kombinaci s ostatní antihypertenzní léčbou) normalizoval během 42 měsíců v prospektivní studii MARPLE MAU u 30 % nediabetických hypertoniků [56]. Studie IMPROVE neprokázala, že kombinace ramiprilu s irbesartanem je účinnější při snížení MAU ve srovnání se samotným ramiprilem [57].

Pokles MAU provází významné snížení KV a renálního rizika jak u diabetických, tak i u nediabetických pacientů [21,56,58]. Post hoc analýza výsledků studie RENAAL prokázala, že každé 50% snížení albuminurie vedlo k 18% poklesu KV rizika a 27% poklesu rizika srdečního selhání [21].

Závěr

Vyšetření na přítomnost MAU je jednoduché, nezatěžující, široce dostupné a levné. Pozitivní výsledek má velkou výpovědní hodnotu pro detekci jak renálního postižení, tak také KV rizika u pacientů s diabetes mellitus, hypertenzí a metabolickým syndromem. Cílem včasných a účinných preventivních i léčebných opatření proti vzniku, navození regrese nebo zpomalení progresu MAU je příznivé ovlivnění KV chorob a renální prognózy.

Literatura

1. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006; 70: 1214–1222.
2. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D et al. PREVENT Study Group. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 897–905.
3. Busby DE, Bakris GL. Comparison of commonly used assays for the detection of microalbuminuria. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (Suppl 3): 8–12.
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improve Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100.
5. de Zeeuw D, Parving HH, Hening RH et al. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100–2105.
6. Comper WD, Osicka TM, Clark M et al. Earlier detection of microalbuminuria in

diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int* 2004; 65: 1850–1855.

7. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 565–568.

8. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2120–2126.

9. The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13–S61.

10. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. Prevalence Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519–526.

11. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466–473.

12. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–459.

13. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 792–798.

14. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.

15. Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057–2063.

16. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143: 319–326.

17. Böhm M, Thoenes M, Danchin N et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25: 2317–2324.

18. Agrawal B, Berger A, Wolf K et al. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223–228.

19. Cerasola G, Mulé G, Nardi E et al. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction. The Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. *J Nephrol* 2008; 21: 368–373.
20. Leoncini G, Viazzi F, Rosei EA et al. Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: the I-DEMAND study. *J Hypertens* 2010; 28: 2317–2324.
21. 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.
22. Cerasola G, Cottone S, Mulé G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens* 2010; 28: 2357–2369.
23. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 927–946.
24. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1626–1634.
25. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (Suppl 2): S151–S162.
26. Rüster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985–2991.
27. 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: 2–35.
28. Menne J, Chatzikyrkou Ch, Haller H. Microalbuminuria as a risk factor: the influence of renin-angiotensin system blockade. *J Hypertens* 2010; 28: 1983–1994.
29. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
30. Jager A, Kostense PJ, Ruhé 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.
31. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782.
32. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
33. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1093–1100.
34. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901–906.
35. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM et al. 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.
36. O'Hare AM, Hailpern SM, Pavkov ME et al. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes. *Arch Intern Med* 2010; 170: 930–936.
37. Berton G, Córdiano R, Palmieri R et al. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004; 47: 1511–1518.
38. Berton G, Córdiano R, Mazzucco S et al. Albumin excretion in acute myocardial infarction: A guide for long-term prognosis. *Am Heart J* 2008; 156: 760–768.
39. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med* 2004; 255: 247–256.
40. Özyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D et al. PREVEND Study Group. Selection on albuminuria enhances the efficacy of screening for cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3560–3568.
41. Hallan S, Astor B, Romundstad S et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490–2496.
42. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, 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.
43. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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: 1105–1087.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
45. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H et al. Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32: 3–107.
46. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
47. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L et al. TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1–10.
48. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK et al. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes: Three Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11–20.
49. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40–51.
50. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. Prevention of microalbuminuria: in type 2 diabetes (Roadmap Trial). *J Hypertension* 2010; 28: 233.
51. Haller J, Ito S, Izzo JL et al. Prevention of microalbuminuria: Predictors for a good response to olmesartan treatment (Roadmap Trial). *J Hypertension* 2010; 28: 275.
52. Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53: 49–57.
53. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. ONTARGET investigators. Renal out-

comes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ON-TARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.

54. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–124.

55. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): ran-

domised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.

56. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006; 24: 541–548.

57. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: Results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885.

58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertensive study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

www.uvn.cz

e-mail: vaclav.monhart@uvn.cz

Doručeno do redakce: 10. 1. 2011

www.ambitmedia.cz