

Mikroalbüminüri: Kardiyovasküler Risk Faktörü

Microalbuminuria: a Cardiovascular Risk Factor

Ertuğrul ERCAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Albümin negatif yüklü bir proteindir. Albümin kreatinin oranı spot idrarda protein içeriğini değerlendirmek için kullanılır. Albüminüri genel populasyonda hypertansiflerde ve diabetiklerde yüksek risk göstergesidir. Albüminüri ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki risk faktörlerinin etkisi dışlanıldıktan sonra dahi devam etmektedir. Risk düzeyi idrar albümin miktarı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. İdrar albümin atılım hızının takip edilmesi yüksek kardiyovasküler riske sahip olgularda önerilir.

Anahtar sözcükler: Mikroalbüminüri; kardiyovasküler; risk.

Albumin is a protein which is charged negatively. By correcting for the daily excretion of creatinine, the albumin creatinin ratio implicates the daily excretion of albumin in spot urine. Albuminuria is a cardiovascular risk factor in patients with diabetes, hypertension, and the general population. Urinary albumin excretion is independently associated with an increased risk of cardiovascular events, even after adjustment for risk factors. Risk has been shown to increase continuously with increasing urinary albumin levels. Urinary albumin excretion rate should be monitored routinely in a group of patients with high cardiovascular risk.

Key words: Microalbuminuria; cardiovascular; risk.

Albüminüri kötü renal fonksyonlar için öngörücüdür. Aynı zamanda hypertansiflerde, diyabetiklerde ve genel populasyonda kardiyovasküler risk faktördür.^[1] Ek olarak albüminürinin tedavi edilmesinin risk profilinde iyileşmeye neden olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenlerle albüminüri bir risk faktörü olarak görülmeli ve tedavi edilmelidir.^[2-6]

Albüminürünün sıklığı diyabetiklerde 30%'dur. Microalbuminuria Prevalence çalışmasında hipertansif diyabetik olgularda mikroalbüminüri 40% ve makroalbüminüri ise 19% olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes çalışmasında, 24 151 hastanın mikroalbüminüri sıklığı 39% ve makroalbüminüri sıklığı 10% olarak rapor edilmiştir. Buradan kolayca anlaşılacağı üzere mikroalbüminüri sık görülmektedir.^[7,8]

ALBÜMINÜRİ ÖLÇÜMÜ

Proteinürünün sağlıklı insanlarda tarama testi olarak kullanılması için çubuk batırma (dipsitck) testi sık olarak kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemle ancak idrardaki albümin konsantrasyonu 300 mg üzerinde ise pozitif sonuç alınabilir. Eğer idrar albümını 300 mg altında fakat 30 mg üzerinde ise bu durumda mikroalbüminüri olarak kabul edilir. Mikroalbüminüride idrarda normalin üzerinde yanı 30 mg/gün'den çok albümin vardır. Testin 24 saatlik idrarda yapılması daha doğru sonuçlar verebilecek olsa da klinik kullanımı sınırlamaktadır. Daha geniş bir kabul görmesi için testin spot idrarda yapılması gereklidir. Spot idrarda yapılan ölçümlede, idrar albümünün kreatinine oranı yerine direkt olarak idrardaki albümin konsantrasyonuna bakılacak olursa yanlıltıcı sonuçlar alınabilemektedir. Bu nedenle spot idrarda sadece albümin konsantrasyonuna bakılması önerilmez. İdrar konsantrasyonu düşük ise dilüe idrar-

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ertuğrul Ercan. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 17100, Çanakkale.
Tel: 0286 - 218 00 18 Faks (Fax): 0286 - 218 03 93 e-posta (e-mail): ertugrulercan@yahoo.com

© Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

da, albümün konsantrasyonu yanlış olarak düşük ölçülecektir. Aksine idrar konsantrasyonu artmış ise, örneğin dehidratasyonda olduğu gibi, albümün konsantrasyonu daha yüksek bulunacaktır. Bu yanlışlık azaltmak amacıyla düzeltme yapılmaktadır. Bu düzeltme için idrarda kreatinin kullanılmaktadır. İdrar albümininin kreatinine oranı dilusyon ya da konsantrasyonun etkisini kısmen nötralize edecektir. Kadınların ve erkeklerin idrar kreatinin konsantrasyonu farklı olduğundan düzeltme sonucu cinsiyete göre farklılık göstermektedir.^[9-11] Bunun dışında uzun süreli ayakta kalınması, egzersiz, sirkadiyen ritim, ve miyokardiyal iskemiinde albüminüri üzerine etkisi olabilmektedir.

MİKROALBÜMINÜRİ TANIMI

Aslında mikroalbüminüri terimi hatalıdır. Çünkü mikroalbüminürik olgularda idrarda bulunan aynı albümün molekülüdür. Bu terim sanki albüminden daha küçük moleküller yapıları bir proteinin tanımlıyor gibidir. Mikro ile kastedilen az miktarda albümün atılmasıdır. Bu miktar 300 mg/gün altındadır. Daha doğru olan ve aslında genel olarak kullanılması gereken terim belki de 'idrar düşük albümün atılmıştır'. İngilizcede 'low grade albuminuria' olarak tanımlanan patoloji LGA şeklinde kısaltılmıştır.^[12] Türkçede 'idrarda düşük miktarda albümün'; IDA olarak kısaltılması bilimsel olarak daha açıklayıcı bir terim olabilir. Fakat bu derlemede alışık terminolojinin dışına genel olarak çıkmayacaktır.

Günde 150 mg altında protein birçok yazarca normal kabul edilmektedir. Bu miktarın içinde 120 mg'lık kısmı tubuler proteinler ve 30 mg'lık kısmı ise albümün tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle mikroalbüminüri içinde 30-300 mg albümün atımı olarak tanımlanmaktadır. Mogensen ve ark., çalışmasında 30 mg/gün altında albümünüri olan diyabetik olgularda прогнозun iyi olduğunu rapor etmiştir. Diyabetik nefropatide içinde 500 mg üzerinde proteinüri renal yetmezliğe gidişin habercisi olarak kabul edilmiştir. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) çalışmasında ortalama idrar albümün konsantrasyonu 6.1 mg/L olarak bulunmuştur. Toplumun %95'i 2.3-28.7 mg/L arasında değişen albümünüri değerlerine sahiptir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında albümün kreatinin oranı ortalama (ACR) 12.3 mg/g olarak genç yetişkinlerde rapor edilmiştir. Aslında geniş serili çalışmalarda albümünüri patojenik alt sınırı ACR 30 mg/gün'ün altında olarak rapor edilmektedir.^[13-19]

Mikroalbüminüri, 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg albümün bulunmasıdır. Klinik albümünüri ya da makroalbüminüri ise 24 saatlik idrarda 300 mg ya da daha fazla protein atımı olmasıdır (Tablo 1). Albümün idrardaki protein içeriğinin yaklaşık %40'ıdır. Proteinürünün ölçümlü çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Bunlar sabah spot idrarda ya da randomize idrar örneğinde; albümün-kreatinin oranı (ACR), 24-saatlik idrar örneğin-

de kreatinin ölçümü ile birlikte, ve zamanlı idrar örneği (gecelik ya da 4 saatlik gibi) ayrılabilir.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative klavuzuna göre sabah spot idrarda ACR ölçümü yeterlidir ve sürekli örnek toplama mutlak gereklidir. Spot idrarda albümün ölçümü yanlış sonuçlar verebilir. Bu nedenle yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Bunun engellenmesi amacı ile idrar kreatininin de ölçülmesi ve albümene oranı kullanılmaktadır. Kadınların daha az kreatinin ekskrete ettiğleri hatırlanacak olursa kadın ve erkeklerde sınır oran farklı değerlerde alınmaktadır.^[19-21]

ALBÜMINÜRİ PATOFİZYOLOJİSİ

Albüminüri kardiyovasküler ve renal hastalıklar için bağımsız bir risk göstergesidir. Altta yatan patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Albüminürünün endotelyal disfonksiyonu yansıttığı belirtilmiştir. Mikroalbüminürünün endotelyal disfonksiyonun inflamatuar işaretlerle (CRP, fibrinojen, interlekin-6, adezyon molekülleri), koagulan faktörlerle (faktör VIII, D-dimer) ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.^[17-22]

Albümin kaçağının kendisi inflamasyona neden olabilir. 'Transforming growth faktör beta' gibi büyümeye faktörlerinin ya da sitokinlerin renal doku hasarından sorumlu olarak albümünüri artırdıkları ileri sürülmüştür.^[18] Kardiyovasküler hastalıklar ya da diyabetik nefropati seyrinde albümünüri tubüllerdeki filtrasyona uğramış albümının degradasyonundaki azalma sonucunda olabilir.

Albümin moleküller ağırlığı 66 kDa olan negatif yüklü bir proteindir. Glomeruler geçirgenlikteki değişimler ve elektriksel yük değişiklikleri albümünüri nedeni olabilir. Diyabetik hastaların glomerüllerindeki porların daha geniş olduğu ve bu nedenle daha fazla miktarda plazma proteinin idrara filtre edildiği ileri sürülmektedir. Glomerül membranının heparan sülfat miktarındaki azalmaya bağlı olarak elektriksel yükünde azalma proteinüriyi artırmaktadır.^[23-24]

Albüminüri renin anjiyotensin aldosteron sistemindeki hatayı yansıtıyor olabilir. Steno hipotezi mikroalbüminürünün anjiyotensin kaynaklı endotelyal disfonksiyonu işaret ediyor olabileceğini belirtmektedir. Anjiyotensin kaynaklı inflamasyon ve aterosklerotik sürecin komponentleri mikroalbüminüri açılayabilmektedir.

Diyabetik olgularda intrarenal vasküler rezistans artmıştır ve bu etki anjiyotensin reseptör blokerleri verilmesi ile geriletebilir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin mikroalbüminürik olgulardaki önemini diğer bir göstergesi ise bu sistemi inhibe eden ajanların uygulanması ile albümünürünün azalmasıdır. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) çalışmasında hipertansiyonu olan ya da olmayan Tip 2 diabetik olgularda anjiyotensin reseptör blokeri ya da kalsiyum

Tablo 1. Albüminüri tanım ve sınır değerleri

| Tanım | Protein (mg/gün) | Albümin (mg/gün) | Spot idrar |
|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| Normal | <150 | <30 | <30 µg albümin/mg kreatinin |
| Mikroalbüminüri | <500 | 30-300 | 30-300 µg albümin/mg kreatinin |
| Makroalbüminüri | ≥500 | >300 | >300 µg albümin/mg kreatinin |

antagonisti gruplarına ayrılmıştır. Anjiyotensin reseptör blokeri ile idrar albümin atılımında 44%, kalsiyum antagonisti ile ise 8% azalma sağlanabilmiştir. Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA-2) çalışmasında ise hipertansif Tip 2 diabetik olgular incelenmiş ve proteinürünün kan basincı kontrolünden bağımsız olarak azaldığı bulunmuştur.^[25-28]

ALBÜMINÜRİNİN KARDİYOVASKÜLER SONLANMA NOKTALARINA OLAN ETKİSİ

Albüminüri ve kardiyovasküler risk

Kardiyovasküler hastalıklar ve albüminüri arasında risk daha önce rapor edilmiş olsa da düşük dereceli albüminüri (DDA) ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki ancak son zamanlarda ortaya konulmuştur. Rachmani ve ark. kardiyovasküler hastalık riskinin diyabetiklerde albüminüri düzeyinin 10 miligramdan 30 miligrama çıkması ile 10 kat arttığını belirtmişlerdir. Hillege ve ark. ise bunun genel populasyonda da düşük dereceli albüminüri ve kardiyovasküler hastalıklar bağlamında geçerli olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra albüminürinin 5 miligramdan 10 mg/L yükselmesi ile kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski ortalama %30 artmıştır. Heart Outcomes Prevention Evaluation çalışmasında da albüminürünün 4.4 mg/g üzerine çıkması ile risk artışı rapor edilmiştir. Copenhagen Heart çalışmasında ACR>6 mg/g olması ile ölüm riski artışı rapor edilmiştir. Albüminürünün varlığı kompleks hücresel aterosklerotik süreçteki değişiklikleri işaret ediyor olabilir.^[29-36]

MİKROALBÜMINÜRİNİN KLİNİK ANLAMI

Düşük miktarda albüminürinin prognostik anlamı vardır. Erkeklerde 1.7-3.8 mg/g kadınlarda 3.4-4.5 mg/g mikroalbüminüri hipertansiyon gelişimi açısından bu değerlerin altındaki populasyona göre %71 daha yüksek riske sahiptir. Yaşlı erkeklerde kısa zaman önce yapılan bir araştırmada mikroalbüminürük olguların 10 yıl içinde kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altında oldukları ortaya koymuştur. Mikroalbüminüri kardiyovasküler mortalitede %74 risk artışı ile birliktedir. (HR 1.74; 95% CI, 1.08-2.82). Bunlara ek olarak mikroalbüminüri ateroskleroz gelişimi açısından risk altındaki bireylerin örnekleme grubunun oluşturulmasında da yararlı olabilmektedir. Bu etkileşim artmış inflamatuar göstergelerle de doğrulanmıştır.

Kardiyovasküler mortalite açısından glomerul filtrasyon hızı ile mikroalbüminüri karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Glomerul filtrasyon hızının <60 mL/dk/1.73 m², olması ile renal fonksiyonlarda kayıp kantitatif olarak derecelendirilmiş olur ve bu kardiyovasküler olay sıklığı ile yakından ilgilidir. HUNT II çalışmasında genel populasyonda kreatinin ve mikroalbüminüri miktarındaki artış birbirinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar için prognostik öneme sahiptir. İlginç olarak glomerul filtrasyon hızı <45 mL/dk/1.73 m² olan fakat mikroalbüminürisi bulunmayan olgularda (ACR <5 mg/g erkek, <7 mg/g kadın), kardiyovasküler mortalite mikroalbüminürisi bulunan olgulardan oldukça farklıdır. Buradan çıkan sonuçla glomerul filtrasyon hızında azalma vasküler yataktaki hastalığı yansıtmadır. Glomeruler filtrasyon hızındaki azalma daha çok renal fonksiyonlardaki kayıp açısından bilgilendirir. Glomerul filtrasyon hızında her 5 mL/dk/1.73 m² azalma %22 risk artışı ile birliktedir. Oluşturulan modelde bu risk artışının %17 gibi önemli bir kısmının aslında mikroalbüminüri kaynaklı olduğu anlaşılmıştır.^[37-41]

GENEL POPULASYONLA YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR

Albüminüri birçok çalışmada kardiyovasküler sonlanma noktaları ile yakın ilişkilidir. (Tablo 2). Damsgaard ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların albümin atılım hızı ve kardiyovasküler mortaliteleri arasında yakın ilişki bulunmuştur. Yudkin ve ark. albümin atılım hızının koroner arter hastalığı ve mortalite ile ilişkili bulmuşlardır. Kadınlarda mikroalbüminürünün kardiyovasküler nedenli ölümlerle ilişkisi bulunmuştur.^[31,42] Miettinen ve ark. proteinürük olguların mortalite hızını daha yüksek olarak bulmuşlardır.

Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) çalışmasında mikroalbüminüri 7% olguda saptanmıştır. Bu olguların stroke ve myokard infarktüsü sıklığı daha yüksektir. İdrar albümin atılım hızı genel populasyonda tüm nedenli mortalite ile sıkı ilişkili bulunmuştur. Artmış mortalitenin nedeni kardiyovasküler kaynaklıdır ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır. Framingham araştırmacıları diyabetik olmayan normotansiflerde idrar albümin atılım hızının hipertansiyon gelişimi için gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Third Copenhagen City Kalp Çalışması'nda koroner arter hastalığı olmayan katılımcıların analizinde mikroalbüminürünün koroner arter hastalığı ve ölüm için güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğunu rapor

Tablo 2. Kardiyovasküler sonlanma noktaları üzerine albüminürinin etkisi

| Çalışmanın adı | Çalışma populasyonu | İzlem (yıl) | Kardiyovasküler olay için albüminürünün getirdiği risk |
|----------------|--|-------------|--|
| PREVEND | Genel populasyon | - | 1.6 |
| EPIC-Norfolk | Genel populasyon | 7 | 1.49 |
| FHS | Genel populasyon | 17 | 1.4 |
| LIFE | Hipertansiyon | 5 | 2.3 |
| MONICA | Hipertansiyon | 2 | 3.5 |
| HOPE | Kardiyovasküler olaylar için yüksek risk taşıyan olgular | 4 | 1.83 |
| IDNT | Diyabet+nefropati+hipertansiyon | 3 | 1.29 |

etmişlerdir. European Prospective Investigation Norfolk Çalışması'nda mikroalbüminürük olguların tüm nedenli ve kardiyovasküler mortalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Multivariate inceleme sonucunda kardiyovasküler nedenli mortalite (HR 2.03 95% CI, 1.55 to 2.67) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Genel populasyonun incelenmesi sonucunda albüminürü kardiyovasküler olaylar için artmış risk ile bireltilerdir.^[44,45]

DİABETİK OLGULARLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışması yüksek riskli olgularda mikroalbüminürü varlığının kardiyovasküler olay için risk göstergesi olabileceğini işaret etmiştir. IDNT çalışmasında albüminürü kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktördür. RENAAL çalışmasında bazal albuminuri değerinin kardiovasküler olay gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Albüminürideki azalma ile kardiyovasküler olay ve kalp yetmezliği riski sırası ile 18% ve 27% azalmaktadır.^[45-48]

HİPERTANSİF HASTALARLA YAPILAN ÇALIŞMALAR

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) çalışmasında hipertansif sol ventrikül hipertrofisi saptanan olguların kardiyovasküler sonlanma noktaları albüminürük olgularda anlamlı olarak daha yüksek rapor edilmiştir. Mikroalbüminürü kardiyovasküler bir risk faktöridür. Jensen ve ark. hipertansif mikroalbüminürük olguların iskemik kardiyak olaylarla karşılaşma sikliğinin diğer risk faktörlerinin etkisi dışlandıktan sonra dört kat daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda yapılan Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) çalışmasında proteinürü 20% hastada tespit edilmiştir. Multivariate analiz sonucunda proteinürük olguların total mortalite kardiyovasküler mortalite açısından riskli oldukları anlaşılmıştır. Ayrıca proteinürüsü olan hasta grubunun diğer hasta grubuna göre ACEI'den elde edecekleri klinik fayda daha fazla olmaktadır. Sonuç olarak proteinürü ACEI'den

daha fazla fayda görecek hasta grubunu tespit etmek amacıyla kullanılır.^[49-51]

ALBÜMINÜRÜ AZALTICI TEDAVİNİN KARDİYOVASKÜLER SONLANMA NOKTALARI ÜZERİNE ETKİSİ

HOPE çalışmasında albüminürü olan hastaların kalp yetmezliğine gitme riskinin albüminürü olmayan hastalardan 1.82 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. HOPE çalışması direkt olarak mikroalbüminürünün etkisini analiz etmek için dizayn edilmiş olmadığından LIFE çalışmasından elde edilen bulgular daha değerli olmuştur. LIFE çalışmasında spot idrarda mikroalbümin kreatinin oranı (ACR) median değerinin altına düşürülmesi halinde stroke, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm sikliğinin azaldığını göstermiştir. PREVEND çalışmasında fosinoprilin mikroalbüminürü sikliğini ve kardiyovasküler sonlanma noktalarını azalttığı rapor edilmiştir. İdrar albümür atılımının %26 azalması ile kardiovasküler mortalite ve hospitalizasyon %40 azalmıştır. Hangi derecede albüminürü düşüşü hedeflenmesi gerektiği sorusunun cevabı henüz net değildir. Albüminürünün azaltılması, hipertansif sol ventrikül hipertrofisi olan olgularda, daha önce kardiyovasküler hastalık anamnesi bulunanlarda ve diabetiklerde hedef olmalıdır.^[52-55]

ALBÜMINÜRİNİN AZALTILMASINDA KOMBİNE TEDAVİ

Albüminürünün tedavisinde ilk başlangıç ACEI veya ARB kullanmaktadır. Her iki ilaç sınıfının da geniş randoimize çalışmalarla albüminürüyi azalttığı gösterilmiştir. Jacobsen ve ark. ACEI ve ARB'nin birlikte kullanılması ile albüminürünün azaltılmasında ek fayda sağladığını belirtmiştir. Dual blokaj ile albüminüride sağlanan ek fayda dışında renal prognозda daha olumlu değişiklikler rapor edilmiştir. Diyabetik olmayan olgularda losartan ve trandolaprilin kombine edilmesi sonucunda kreatinin artışının daha etkin sınırlandığı rapor edilmiştir. Kombine tedavinin endikasyonu için yapılan çalışmalar tek ilaçla RAS blokajı çalışmalarından sayıca daha az olmasına karşın dual blokajdan elde edilen klinik fayda daha fazladır. IDNT çalışmasında irbesartan, amlodipin, ya da kontrol grubunda sistolik ve

diastolik kan basıncında azalma proteinüride azalma ile birliktedir. MARVAL çalışmada ise valsartan ve amlodipin karşılaştırmasında ARB'lerin albümürünü azaltmada daha etkin oldukları sonucuna ulaşmışlardır. Anjiotensin reseptör blokerleri ve anjiyotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörü albümürünü azaltmak amacıyla kullanılabilecek seçenek ilaçlardır. Ancak hangi grup antihipertansif ilaç tercih edilirse edilsin kan basıncı hedef değerlerin altına çekilmelidir. Statinlerin albümürünü azaltmada yararlı oldukları çalışma ilişkili çalışmalar vardır. Uygun hastalarda tedaviye eklenebilirler. Ek klinik fayda umut edilen seçenekler arasında aldosteron antagonizleri ve renin inhibitörleri ile kombinasyon sayılabilir. Renin anjiyotensin sistemi inhibitörlerinin kullanılmasını takiben anjiyotensin II (Ag II) düzeyinde kaçak yollarla eskiye dönüş olmaktadır. Anjiyotensin II kaynaklı renin inhibisyonu ortadan kalktı için renin aktive olmaktadır. Bu hastalara eklenecek renin inhibitörlerinin RAS daha etkili olarak baskınlanması adına önemli klinik faydalari olabilir. Teorik olarak beklenilede tam anlamı ile cevap olmasa da renin inhibitörü kombinasyon tedavisinde albümürünün azaltılmasında ek klinik fayda sağlanmıştır. Alisken deneyel modellerde son organ hasarının azaltılmasında yararlı olmuştur. Epstein ve ark. eplerenone gibi aldosteron antagonistlerinin Tip 2 diabetiklerde antiproteinürük etkisini göstermişlerdir.^[56-60]

TARTIŞMA

Genel populasyonda, hipertansiflerde ve diyabetiklerde kardiyovasküler ve renal risk tanımlanmasında albümürü önemli ve güçlü öngörücüdür. Çalışmalarda albümür farklı metotlarla ve farklı olgularda ölçülmüş olsa da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Albümürünün prognostik mekanizması tam anlaşılamamıştır fakat inflamasyon, endotelial disfonksiyon, ya da renin anjiotensin aldosteron sisteminin yansımaları neden olabilmektedir. Albümür kardiyovasküler hastalık progresyonunun şiddetli seyredeceğini işaret ediyor olabilir.^[61] Elde edilen sonuçlar mikroalbuminürünün erken kardiak, renal, vasküler ve retinal hasar işaretini olduğunu belirtmektedir. Albümür kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktördür ve risk altındaki olgularda ölçülmelidir.^[62] Hipertansiyon ve diyabet varlığında albümürünün ölçülmesi risk değerlendirilmesinde ve ACEI/ARB tedavisi başlanmasında ya da tedavinin etkinliğini değerlendirmek için uygun olabilir. Mikroalbuminürü gelecek kardiyak olayları öngörmeye kullanılması gereken bir risk faktördür.

Önemli bir problem hangi derecede idrar protein azalma düzeyinin başarılı karşılaşması gerekeceğidir. Mikroalbuminürü 24 saatlik idrar örneğinde 30–300 mg albümür olmasıdır. Klinik albümür ya da başka bir isimle makroalbuminürü ise 24 saatlik idrarda 300 miligramdan daha fazla albümür olmasıdır. Fakat eğer spot idrar kullanılacaksa 30 mg albümür/g kreatinin'den

yüksek olması kabul edilmektedir ve bu sonuç cinsiyete göre analiz edilmelidir. Tedavinin amacı albümürünün maksimal düzeyde azaltılması olmalıdır. ACEI???? ya da anjiotensin reseptör blokerleri albümürüyü azaltmaktadır. Doz albümürüyü belirgin olarak azaltacak düzeyde artırılmıştır. Albümürüyü düzeyi primer sonlanma noktası gibi tedavi edilmeli ve tedavi süresince izlenmelidir. Buna ek olarak ACEI ve ARB'nin birlikte uygulanması tek başına ACEI ya da ARB verilmesinden daha faydalı olabilmektedir. Hipertansiyon kontrol edilebilmesi ile mikroalbuminürünün gerilebilmesi mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008;5:e207.
- Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006;26:635-53.
- Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:219-23.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008;26:18-25.
- Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995;25:107-12.
- Metcalf PA, Scragg RK. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. *J Diabetes Complications* 1994;8:157-63.
- Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998;316:504-9.
- Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034-9.
- Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81.
- Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc* 2008;83:806-12.
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clini-

- cal nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
 15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
 16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
 17. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1207-14.
 18. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense HW, Loewel H, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: the MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2780-7.
 19. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-75.
 20. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ. Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993;16:1485-93.
 21. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 1997;20:999-1005.
 22. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996;125:201-4.
 23. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:6-9.
 24. Mogensen CE, Poulsen PL. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:248-56.
 25. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94-7.
 26. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 1992;152:373-7.
 27. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-2.
 28. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Ottos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:817-28.
 29. 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;157:1413-8.
 30. Hoy WE, Wang Z, VanBuynder P, Baker PR, Mathews JD. The natural history of renal disease in Australian Aborigines. Part 1. Changes in albuminuria and glomerular filtration rate over time. *Kidney Int* 2001;60:243-8.
 31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
 32. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, 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;110:32-5.
 33. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003;108:2783-9.
 34. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, et al. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity in a British population: the EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:207-13.
 35. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. 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;42:466-73.
 36. Peterson GE, de Bakker T, Gabriel A, Ilic V, Vagaonescu T, Appel LJ, et al. Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension* 2007;50:1033-9.
 37. Palatini P, Mormino P, Mos L, Mazzer A, Dorigatti F, Zanata G, et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens* 2005;23:175-82.
 38. Ingelsson E, Sundström J, Lind L, Risérus U, Larsson A, Basu S, et al. Low-grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community-based cohort of elderly men. *Eur Heart J* 2007;28:1739-45.
 39. Jørgensen L, Jenssen T, Johnsen SH, Mathiesen EB, Heuch I, Joakimsen O, et al. Albuminuria as risk factor for initiation and progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic persons: the Tromsø Study. *Eur Heart J* 2007;28:363-9.
 40. Bakker SJ, Gansevoort RT, Stuveling EM, Gans RO, de Zeeuw D. Microalbuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:379-84.
 41. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JG, de Jong PE, Gans RO, et al. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension* 2004;43:791-6.
 42. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
 43. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
 44. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-13.
 45. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in

- hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
46. Pedrinelli R, Di Bello V, Catapano G, Talarico L, Materazzi F, Santoro G, et al. Microalbuminuria is a marker of left ventricular hypertrophy but not hyperinsulinemia in nondiabetic atherosclerotic patients. *Arterioscler Thromb* 1993;13:900-6.
 47. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101-14.
 48. Obialo CI. Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:21D-24D.
 49. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:801-7.
 50. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:164-9.
 51. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-6.
 52. Dell'omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1-8.
 53. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995;9:827-33.
 54. Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28:1710-6.
 55. Ruilope LM, Redón J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:1-9.
 56. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S150-5.
 57. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, 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;22:1805-11.
 58. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
 59. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bentol T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
 60. Mangrum AJ, Bakris GL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: safety issues. *Semin Nephrol* 2004;24:168-75.
 61. Sierra C, de la Sierra A. Early detection and management of the high-risk patient with elevated blood pressure. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:289-96.
 62. Luque M, de Rivas B, Alvarez B, Garcia G, Fernandez C, Martell N. Influence of target organ lesion detection (assessment of microalbuminuria and echocardiogram) in cardiovascular risk stratification and treatment of untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:187-92.