

Μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

Μ. Μπουγουλιά
Η. Ευθυμίου
Κ. Λούστης
Γ.Ε. Κρασσάς

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης μας είναι η εκτίμηση της συχνότητας και της εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στη διάγνωση αυτή συνέβαλε ο προσδιορισμός της λευκωματίνης των ούρων με τη συσκευή DCA 2000 desktop (Bayer), που εκφράζει το αποτέλεσμα, με τον λόγο της λευκωματίνης (μg) /κρεατινίνη ούρων (mg). Μελετήθηκαν 320 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 45-65 χρ, BMI από 28-35, διάρκεια νόσου από 10-25 έτη που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (102 σε δισκία, 218 σε ινσουλίνη). Υποβάλλονταν στον καθιερωμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο κάθε 3 μήνες-γλυκόζη ορού, HBA1C, λιπιδαιμικές παράμετροι, και συνήθειες βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις. Οι 218/ 320 ασθενείς, ποσοστό (68%) δεν παρουσίασαν παθολογική απέκκριση. Από τους υπόλοιπους οι 87/320 (27%), είχαν παθολογική απέκκριση λευκωματίνης (Λευκωματίνη ούρων (mg/l) $61,5 \pm 21,3$, λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/l) $59,1 \pm 23,2$). Οι 10/320 (3,1%) ενεφάνισαν λευκωματουρία και οι 5/320 (1,5%) νεφρωσικό σύνδρομο. Ο ετήσιος αριθμός των διαγνωσθέντων ασθενών με μικρολευκωματινουρία τα τελευταία 5 χρόνια είναι 7, 10, 10, 28, 22, αντίστοιχα. Η πρόωπη διάγνωση της μικρολευκωματινουρίας (incipient diabetic nephropathy) σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση των ασθενών, την καλή ρύθμιση του σακχάρου, την εφαρμογή ειδικής φαρμακευτικής αγωγής βοηθούν στην αναστροφή ή την σταθεροποίηση της νεφροπάθειας. Η μικρολευκωματινουρία είναι ένας ευαίσθητος πρόωμος δείκτης αρχόμενης νεφροπάθειας και ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων για την ομάδα των ασθενών αυτών και δείκτης ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Η νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Εκδηλώνεται σε ποσοστό 40% περίπου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μετά πάροδο 20-40 χρόνων, ενώ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται από 5-16%¹.

Στις ΗΠΑ το 30% των ασθενών που βρίσκονται σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοδιύλισης πάσχει από ΣΔ τύπου 1 και 2 σε ίση αναλογία².

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης της αρχόμενης νεφροπάθειας και τακτικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών με σκοπό την αναστροφή ή την επι-

Ενδοκρινολογική Κλινική,
Νοσοκομείο "Παναγία"
Θεσσαλονίκη

βράδυνση της επιπλοκής αυτής.

Τα τελευταία χρόνια ο προσδιορισμός της λευκωματίνης των ούρων, σπειραματικής προέλευσης, συμβάλλει σημαντικά στην πρόωμη διάγνωση της νεφροπάθειας³. Αξίζει να τονισθεί επίσης ότι η μικρολευκωματινουρία (incipient diabetic nephropathy) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, θεωρείται ένδειξη γενικευμένης μικρο- και μακροαγγειοπάθειας⁴⁻⁶ και δείκτης θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο^{6,7}. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να καθορισθεί η συχνότητα και η εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 για εκτίμηση αρχόμενης διαβητικής νεφροπάθειας σε διάστημα 5 ετών.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 320 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 45-65 χρ, BMI από 28-35, διάρκεια νόσου από 10-25 χρ που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (102 σε δισκία, 218 σε ινσουλίνη). Οι ασθενείς υποβάλλονταν στον καθιερωμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο κάθε 3 μήνες, με τις συνήθεις βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις, όπως γλυκόζη ορού, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HBA₁C) και λιπιδαιμικές παράμετροι (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς προσδιορίζονταν η λευκωματίνη και η κρεατινίνη ούρων. Στους ασθενείς μας γίνονταν 3 μετρήσεις πρώτου πρωινού δείγματος ούρων, με τη συσκευή DCA 2000 desktop (Bayer) το δε αποτέλεσμα, εκφράζεται ως το πηλίκο της λευκωματίνης (μg) προς την κρεατινίνη ούρων (mg). Γενικώς, μικρολευκωματινουρία, ορίσθηκε η αποβολή λευκωματίνης από 30-300 mg/24h ή από 20-200μg/min, είναι δε σπειραματικής προέλευσης. Η λευκωματίνη προσδιορίζονταν με ανοσοθολωσιμετρική και η κρεατινίνη με χρωματογραφική μέθοδο που στηρίζεται στην αντίδραση Benedict-Behre. Οι ασθενείς κατά τις μετρήσεις δεν είχαν εμφανίσει πρόσφατα οξεία εμπύρετα νοσήματα, ακραίες βραχυπρόθεσμες υπεργλυκαιμίες, παροξυστική αρτηριακή υπέρταση, ουρολομώξεις, καρδιακή ανεπάρκεια και δεν είχαν υποβληθεί σε έντονη σωματική άσκηση το προηγούμενο 24ωρο. Για την μέτρηση της γλυκόζης και των λοιπών βιοχημικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφική μέθοδος (bioanalyzer wako chemicals GmbH), ενώ για την HBA₁C η συσκευή DCA 2000 desktop (Bayer).

Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το student t -test (για ζεύγη και μη ζεύγη) και η μέθοδος Pearson. Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση και στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές στις οποίες το p ήταν μικρότερο του 0.05 (p<0,05).

Αποτελέσματα

Οι 218 (68%) στους 320 ασθενείς, που μελετήθηκαν δεν παρουσίασαν παθολογική απέκκριση λευκωματίνης.

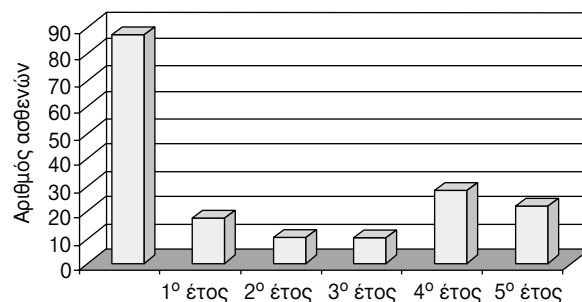
Από τους υπόλοιπους 87 (27%) είχαν παθολογική απέκκριση λευκωματίνης (μέσος όρος λευκωματίνης ούρων 61,5±21,3 (MO±SD), λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/l) 59,1 ±23,2), οι 10 (3,1%) ενεφάνισαν λευκωματουρία και οι 5 (1,5%) νεφρωσικό σύνδρομο. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων.

Ο ετήσιος αριθμός των διαγνωσθέντων ασθενών με μικρολευκωματινουρία τα τελευταία 5 χρόνια ήταν 7,10,10,28,22, αντίστοιχα (Σχ. 1).

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της λευκωματίνης ούρων όπως επίσης και τα αποτελέσματα του πηλίκου της λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων στις δύο ομάδες των ασθενών.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων των ασθενών χωρίς (n=218) ή με (n=87) μικρολευκωματινουρία

	N=218	N=87
Ηλικία	45-65 (58 ±5,7)	48-65(61 ±4,3)
BMI	28-35 (30,1 ±3,4)	29-34 (31 ±2,1)
Διάρκεια νόσου	10-25 (13 ±3,69)	15-24 (19 ±1,3)
Φαρμ. αγωγή	102 δισκία/ 218 ινσουλ.	17 δισκία/ 60 ινσουλ.



Σχ. 1. Η κατ' έτος εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας στα 5 έτη παρακολούθησης ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Πίνακας 2. Τα αποτελέσματα των 2 ομάδων των ασθενών χωρίς (n=218) ή με (n=87) παθολογική απέκκριση λευκωματίνης

	N=218	N=87	P
Λευκωματίνη ούρων (mg/l)	12,6 ±3,8	61,5 ±21,3*	p<0,01
Λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/l)	13,5 ±3,5	59,1 ±23,2*	p<0,01

Πίνακας 3. Μέσες τιμές γλυκόζης πλάσματος, HbA1c, συστολικής και διαστολικής πίεσης, χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων και HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) στις δύο ομάδες των ασθενών μας

	N=218	N=87	P
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	145,7 ±13,7	175,6 ±20,8 *	p<0,01
HbA1C (%)	7,9 ±1,2	9,1 ±1,2 *	p<0,01
Συστολική πίεση (mmHg)	145 ±3,2	150,6 ±4,8	NS
Διαστολική πίεση (mmHg)	81,3 ±0,5	95,1 ±2,4	NS
Χοληστ (mg/dl)	210,7 ±29,9	271,8 ± 61,7	NS
Τριγλ. (mg/dl)	170 ±28,9	201,7 ±44,9	NS
HDL (mg/dl)	43,4 ±10,1	44,2 ±11,1	NS

νών, ενώ στον πίνακα 3 εμφανίζονται οι μέσες τιμές γλυκόζης πλάσματος, HbA1c, συστολικής και διαστολικής πίεσης, χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων και HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) στις ομάδες αυτές. Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται σε ειδική στήλη στους δύο πίνακες.

Από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων βρέθηκε επίσης θετική συσχέτιση της λευκωματίνης των ούρων των ασθενών με τη διάρκεια νόσου (p<0,01) και με την HbA_{1c} (p<0,01). Όλες οι άλλες συσχετίσεις ήταν στατιστικά μη σημαντικές.

Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι κατά τη διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών ένας σημαντικός αριθμός ενεφάνισε μικρολευκωματινουρία.

Αναφορικά με τη συχνότητα της μικρολευκωματινουρίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας αυτή είναι παρόμοια με ανάλογα δεδομένα της βιβλιογραφίας⁴⁻⁶.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο προσδιορισμός της λευκωματίνης ούρων έγινε με τη συσκευή DCA 2000, που είναι μια απλή, φθηνή και προσιτή σε κάθε κλινικό γιατρό μέθοδος, έχει μικρό κόστος και καλή συσχέτιση με τον υπολογισμό της λευκωματίνης με βιοχημικές μεθόδους⁶.

Γενικά η μικρολευκωματινουρία είναι πρόωμη εκδήλωση της νεφροπάθειας⁵. Είναι γνωστό ότι ποσότητα μικρολευκωματίνης στα ούρα μέχρι 70

mg/24h μπορεί να αναστραφεί και να μη καταλήξει σε νεφροπάθεια, ενώ άνω του ορίου αυτού συνήθως καταλήγει σε κλινική νεφροπάθεια (overt nephropathy)⁸. Τα ευρήματα της μελέτης μας που αφορούν τη συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας με τη διάρκεια της νόσου, τη ρύθμιση του ΣΔ, τη γλυκόζη πλάσματος και τη HbA1c, ταιριάζουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας².

Άλλοι αναφερόμενοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση νεφροπάθειας είναι η αρτηριακή υπέρταση, η κληρονομικότητα και οι γονιδιακές βλάβες^{6,8}. Στους ασθενείς με την μικρολευκωματινουρία η αρτηριακή πίεση και οι λιπιδαιμικές παράμετροι βρέθηκαν αυξημένες αλλά δεν παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα. Ενδεχομένως το μικρό χρονικό διάστημα που παρακολούθηθηκαν -πέντε χρόνια- να περιορίζει τη δυσμενή επίδραση τους στην εκδήλωση της μικρολευκωματινουρίας.

Οι ασθενείς με την πρωτεϊνουρία και το νεφρωσικό σύνδρομο παρακολούθηθηκαν πιο τακτικά, με ιδιαίτερη προσοχή στη τροποποίηση της δίαιτας σε λευκώματα καθώς και καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης^{3,7}. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με τη μακροαγγειοπάθεια των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και θεωρείται επίσης δείκτης θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο. Είναι επίσης γνωστός ο επιβαρυντικός ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας στην μακροαγγειοπάθεια των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 αλλά και της αρτηριακής

υπέρτασης στην επιδείνωση της νεφροπάθειας⁹.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η μικρολευκωματινουρία είναι ένας ευαίσθητος πρόωμος δείκτης αρχόμενης νεφροπάθειας και ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και για την ομάδα των ασθενών αυτών δείκτης ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη. Η πρόωμη διάγνωση της μικρολευκωματινουρίας σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση των ασθενών, την καλή ρύθμιση του σακχάρου και την εφαρμογή ειδικής φαρμακευτικής αγωγής βοηθά στην αναστροφή ή την σταθεροποίηση της νεφροπάθειας^{10,11}.

Summary

Bougoulia M, Efthimiou H, Loustis K, Krassas GE. Microalbuminuria in patients with diabetes mellitus type 2. Hellen Diabetol Chron 2004; 2: 170-173.

The aim of this study was the evaluation of the incidence and the progression of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus type 2 (DM 2). This was done by measuring microalbuminuria in the urine. A total of 320 patients with DM2 were examined. All of them were investigated every 3 months with the usual clinico-laboratory examination, which consisted from measuring plasma glucose, HbA1c, clearance creatinine, lipid profile and finally microalbumin in the urine. For the evaluation of microalbuminuria the DCA 2000 desktop (Bayer) was used. The results are expressed as albumin (μg)/creatinine urine (mg). Our results showed, that 218 (68%) out of 320 diabetic patients had normal albumin in urine, while 87 (27%) presented with microalbumin in urine. The annual appearance of microalbuminuria in our cohort for the 5 years of investigation was 7,10,10,28 and 22 respectively. A positive correlation between microalbuminuria and the duration of the disease as well as with glucose regulation was found. In conclusion these results indicate that in the 5 years of our in-

vestigation 27% of our patients presented with microalbuminuria which had a positive correlation with the duration of the disease as well as with HbA1C.

Βιβλιογραφία

1. Knowler WC, Mogensen CE(ed). The Kidney and Hypertension in Diabetes mellitus, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1988: 25-32.
2. De Fronzo RA(ed). Diabetic nephropathy. Seminars in Nephrology 1990; 10: 183-304.
3. Renal complications-microalbuminuria- textbook Basic and clinical Endocrinology. International Edition by Francis S. Greenspan, David-Gardner, 6th edition, Lange Medical book, 2000: 689-690.
4. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria: Implication for micro- and macrovascular disease, Diabetes Care 1992; 15: 1181.
5. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients . Alternatives to microalbuminuria. Diabetes 1990; 39(7): 761-767.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical and early mortality in maturity. N Engl J Med 1984; 310: 356-360.
7. Schmitz A. Kidney function and cardiovascular risk in non insulin dependent diabetics (NIDDM) with microalbuminuria. J Intern Med 1990; 228(4): 347-552.
8. Mauer M, Mogensen CE, Viberti GC. Symposium on the progress in diabetic nephropathy. Kidney Int 1992; 41: 717-929.
9. Estacio RO, Jeffers BW, Giffard N. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: B54-B64.
10. Andersen S, Mortensen J, Parving H. Kidney Function During and After Withdrawal of Long-Term Irbesartan Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. Diabetes Care 2003; 26: 3296-3302.
11. Zatz R, Dunn BR, Meyer TN. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clinical Invest 1986; 77: 1925-1930.

Λέξεις κλειδιά:

Μικρολευκωματινουρία
Σακχαρώδης διαβήτης

Key words:

Microalbuminuria
Diabetes mellitus