

MİKROALBUMİNÜRİ ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA SİSTEMİK VE RENAL ENDOTEL ETKİLENME GÖSTERGESİ MİDİR?

IS MICROALBUMINURIA A MARKER OF SYSTEMIC AND RENAL ENDOTHELIAL DAMAGE IN ESSENTIAL HYPERTENSION?

Saniye Şen, Gülay Durmuş Altun*, Şükran Çiftçi*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,
• Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon (HT) tanısı konan, SKB:161,4±16mmHg, DKB:100,8±8mmHg, yaş ortalaması 47,6±9 yıl, HT yaşı 46,8±4 ay olan non-komplike 168 olgu ve SKB:120,2±7mmHg, DKB:79,3±5mmHg olan 88 sağlıklı birey ile çalışıldı. Endojen kreatinin klirensi (GFR), proteinüri, dakika idrarla atılan albumin (UAE) değeri hesaplandı. Sistemik vasküler endotel göstergeleri olan plazma fibrinojen ve vonWillebrand Faktör (vWF) ölçüldü. Serumda lipoproteinler, ürik asid, elektrolitler ölçüldü. HT lu grupta proteinüri (P:0,019), UAE (P:0,000), fibrinojen (P: 0,003), vWF (P: 0,012), trigliserid (P:0.001) ve ürik asid (P:0.0000) yüksek bulundu. Kontrol grubunda %3,4 ve HT grubunda %32 oranında mikroalbuminüri (MA) bulundu. HT grubun %65 nde retinopati bulundu. Bulgularımız HT un erken evrede hedef organları etkileyebildiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, endotel, mikroalbuminüri.

GİRİŞ

Mikroalbuminüri UAE nin subklinik artışıdır (1,2). Normalde değeri 1-22 mg/gün olan ve kan basıncı (KB), postür, egzersiz ile günden güne %31-52 lik değişim gösteren UEA nin 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk değerleri MA olarak tanımlanır (3). Sağlıklı insanlarda UAE %5-10 MA değerine ulaşabilmektedir (4,5). Goetz ve ark.(6) sağlıklı insanlarda sistolik kan basıncı (SKB) ve sigara ile ilişki gösteren %8 oranında MA bildirmişlerdir. Sigara içiminde böbreğin hedef organ oluşturduğu (6), benzer şekilde alkol alımı ile MA de artış olduğu bildirilmiştir (8). Tedavi edilmeyen HT lular da oluşan MA nin tedavi ile gerilediği gözlenmiştir

SUMMARY

Study was performed on 168 patients with essential hypertension (HT). Their SBP, DBP were 161,4±16 and 100,8±8 mmHg. Mean age was 47,6±9 years and HT duration was 46,8±4 months. 88 healthy subjects with mean age 46,4±9 years were included as a control. Endogenous creatinine clearance (GFR), proteinuria, urinary albumin excretion in minute (UAE) were measured. Plasma fibrinogen, vonWillebrand factor (vWF), serum lipoprotein, uric acid, electrolytes were measured. Proteinuria (P:0,019), UAE (P:0,000), fibrinogen (P:0,003), vWF (P:0,012), triglyceride (P: 0,001) and uric acid (P:0,000) values were higher in HT group. Microalbuminuria (MA) was observed %3,4 in control and %32 in HT group. There was %65 hypertensive retinopathy in patients. Our observations suggest that HT effects the systemic and renal endothelium at early stage.

Key words: Essential hypertension, endothelium, microalbuminuria.

(9). Non-diyabetik HT da subklinik UAE (>20 µg/dk) nun % 10-40 arasında değiştiği, yaş ve KB şiddeti, HT süresi ile prevelansın artış gösterdiği bildirilmiştir (10). Genel popülasyona göre HT lerdeki MA artışından değişik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır, intra glomerüler basınç artışı (9,11), glomerüler vasküler permselektivite değişimi ve/veya tubuler albumin geri emilim yetersizliği (11,12) gibi sistemik basınç artışına bağlı renal hemodinamik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. MA İ HT'lular da endotel disfonksiyonu, insülin rezistansı ve prokoagulanT eğilim, (13,14) ve tuza duyarlı HT da MA oluşumunda artış bildirilmiştir (15,16). Agravat ve ark. (17) 11343 HT'ludaki chort

çalışmada %30 oranında MA saptadıklarını ve bunların %24'ünde izole sistolik HT olduğunu, MA lilerde koroner, serebral ve periferik vasküler hastalık, lipid bozukluğu, strok oranının daha yüksek olduğunu gözlemişler ve kardiovasküler hastalık yönünden KB yüksekliğinden sonra MA nin güçlü bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. MA oluşumunda genetik yatkınlığın da önemi bildirilmekte (19) ve aterogenesisin erken fazında permeabilite değişimi ile trans-vasküler makromoleküler sızıntıda anormal artış hipotezi ileri sürülmektedir (18). HT da sık gözlenen; KB artışı ve 24 saatlik profil değişimi, insülin rezistansı ve tuza duyarlılık, aterojenik serum lipid profili, sistemik endotelial disfonksiyon, renin-anjiyotensin sistem aktivite artışı bu hipotezi desteklemektedir (20). Corasola ve ark. (21) %30 saptadıkları MA nin KB düzeyi ve sol ventrikül kas indeksi ile ilişki göstermesi, bu hastaların 2/3ünde retinopati bulunması nedeniyle MA nin HT da endorgan bozulma göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Trakya bölgesindeki renal fonksiyon ve parankim bozukluğu oluşmamış, non-komplike HT lulara endotel fonksiyonu, lipid profili ve UAE inceleyerek erken evrede sistemik endotel ve renal etkilenmeyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1996- Aralık 1998 arasında Nefroloji kliniğinde ayaktan incelenerek yeni tanı almış veya tedaviye ara veren, esansiyel HT tanısı konan ve farklı zamanlarda en az üç kez KB > 140/90 mmHg olan olgular incelemeye alındı. Yaşam ve beslenme şeklini içeren ayrıntılı öykü, klinik ve laboratuvar inceleme (renal ultrasonografi, gerekli görülürse radionükleid incelemeyi içeren) de renal fonksiyon ve parankim etkilenmemiş, kardiovasküler (KV) bozukluk oluşmamış, non-komplike ve diyetle 10 günlük tuz kısıtlama önerildikten sonra KB > 140/90 mmHg de kalan 168 HT lu çalışmaya alındı. Başka nedenlerle yakınması olan ve ilaç kullanan, ön incelemede metabolik ve sistemik bozukluğu bulunan (AKŞ, ESR yüksekliği, idrar bozukluğu, vb.), aşırı obez olan, gebe ve emziren HT lular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak, yakınması olmayan, ilaç almayan, klinik ve laboratuvar ön incelemede bozukluk saptanmayan 88 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

HT grubunu; yaşları 30-70 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 47.56±8.7 yıl ve HT yaşı 46.82±38 ay olan, 123'ü kadın 44'ü erkek toplam 168 olgu oluşturdu. Kontrol grubunu; yaşları 28-70 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 46.40±9.2 yıl olan 52 kadın 36 erkek toplam 88 sağlıklı birey oluşturdu. Her iki gruptaki

bireyler son 10 günlük ilaç, 48 saat alkol ve 10 saat sigara içmemeleri son 24 saatlik idrar toplamaları önerilerek çalışmaya çağrıldı. KB, kilo ve boy ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (BMİ-kg/m²) hesaplandı. Taze idrarda mikroskopik inceleme, 24 saatlik idrarda yoğunluk, protein ölçümü yapıldı. Açlık kan örneklerinden hematolojik, biyokimyasal ve renal fonksiyon incelemeleri (GFR) aynı gün tekrarlandı. Lipoproteinler için serum, fibrinojen ve vWF için 1/9 oranındaki sitratlı plazma örnekleri ve MA için 24 saatlik idrar örnekleri derin dondurucuda saklandı. MA incelemesi BioDPC double antibody albumin kiti kullanılarak chemiluminescent enzyme immunoassay (CIA) yöntemiyle ölçüldü ve dakikada atılan albumin hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmede; gruplar arası karşılaştırma Student t testi ile yapıldı. Grup içi parametrelerin ilişkileri step wise lineer regresyon analizi ve Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ön incelemede primer HT tanısı alan 185 hastadan, 10 günlük tuz kısıtlaması ile KB < 140/90 mmHg olan 17 olgu çalışma dışı bırakıldı. KB yüksek kalan 168 hastada tuz kısıtlaması öncesi SKB ve DKB değeri 165±14 ve 103±7 mmHg iken tuz kısıtlaması sonrası 161±16 ve 101±8 mmHg düşüş göstermekle birlikte istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi. Serum Na değeri de 143.32±1.54 mEq/L den 142.75±2.43 mEq/L ye düştü (p<0.05). JNC VI sınıflamasına göre %87 si hafif ve orta dereceli, %13 ü ciddi derecede HT lu olan olguların %65 inde Keith-Wegener sınıflamasına göre 1° ve 1° den hipertansif retinopati bulgusu saptandı. Her iki grubun karşılaştırılmasında (**Tablo 1**) yaş farkı yoktu. Kontrol grubuna göre HT grubundaki BMİ ve ailede HT hikayesi belirgin yüksek bulundu. Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ve serum protein, albumin, Na değerleri arasında farklılık saptanmazken, serum K değeri HT grubunda düşük bulundu. Her iki grupta GFR farksız iken HT grubunda günlük proteinüri ve UAE yüksek bulundu. Olguların %32 sinde UAE artışı açık MA düzeyinde idi. HT grubunda plazma fibrinojen, vWF ile serum ürik asid (UA), trigliserid (TG) yüksekliği anlamlı bulunurken, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü anlamlı değildi. Kadın ve erkek değerleri karşılaştırılmasında (**Tablo 2**), yaş, KB değerlerinde farklılık gözlenmedi. Erkeklerde Hb, Hct, TG, UA değerleri yüksek, HDL düşük bulundu. Sigara içenlerde (n:39) Hb (13.8Ü.2 ve

Tablo 1: Hipertansiyon ve kontrol grubu klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	HT grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (yıl)	47,5 ± 8,7	46,4 ± 9,2	NS
HT aile öyküsü	%77 (135/175)	%32 (28/88)	0,000
BMI (kg/m ²)	29,5 ± 4,4	27,3 ± 3,8	0,000
SKB (mmHg)	161,4 ± 16	120,2 ± 7,3	0,000
DKB (mmHg)	100,8 ± 8,1	79,3 ± 4,5	0,000
Retinopati	I-%39, H-%26	-	-
GFR (ml/dk)	108 ± 20	104 ± 16	NS
Hb (gr/dl)	13,4 ± 3,8	13,36 ± 1,8	NS
Albumin (gr/dl)	4,54 ± 0,54	4,57 ± 0,44	NS
Proteinüri (mg/gün)	113 ± 71	93 ± 43	0,019
UAE (g/dk)	18,54 ± 2,3	6,64 ± 8,8	0,000
Fibrinojen (mg/dl)	319 ± 56	296 ± 63	0,003
VWF (%)	91 ± 58	74 ± 38	0,012
TK (mg/dl)	211 ± 44	204 ± 39	NS
TG (mg/dl)	170 ± 101	131 ± 58	0,001
HDL (mg/dl)	38 ± 41	40 ± 36	NS
LDL (mg/dl)	142 ± 41	137 ± 36	NS
UA (mg/dl)	4,49 ± 1,4	3,4 ± 0,9	0,000
Na (mEq/L)	142,7 ± 2,4	143,3 ± 2,4	NS
K (mEq/L)	4,37 ± 0,4	4,47 ± 0,3	0,04

Tablo 2: Hipertansiyon grubunda kadın ve erkek değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Erkek (n:44)	Kadın (n:124)	P:
Yaş (yıl)	49.3±9	46.7±8	NS
Ht yaşı (ay)	43.2±36	41.5±39	NS
SKB (mmHg)	161.4±13	162.4±16	NS
DKB (mmHg)	101.9±9	100.4±8	NS
BMI (kg/m ²)	28.2±3.7	29.9±4.5	0.019
HB (gr/dl)	14.4±1.2	13.0±1.0	0.000
Htc (%)	44.4±3.6	40.3±3.4	0.000
Kolesterol (mg/dl)	217±42	209±45	NS
Trigliserid (mg/dl)	219±119	153±88	0.000
HDL (mg/dl)	34.3±7.7	40.3±9.2	0.000
LDL (mg/dl)	136.7±39	138.4±41	NS
Ürik Asid (mg/dl)	5.57±1.4	4.1±1.1	0.000

0.01), Hct (42.9 ± 3.6 ve 40.9 ± 3.9 , $p:0.006$) ve UA (4.9 ± 1.3 ve 4.4 ± 1.1 , $p:0.02$) değerleri içmeyenlerden yüksek bulundu. HT grubundaki veriler arası korelasyon incelemesinde retinopati ile HT yaşı ($r:0.40$, $p:0.000$), SKB ($r:0.30$, $p:0.000$), DKB ($r:0.57$, $p:0.008$), vWF ($r:0.19$, $p:0.01$), TK($r:0.18$, $p:0.02$), TG ($r:0.20$, $p:0.01$) ve fibrinojen ile HT yaşı ($r:0.21$, $p:0.023$), sigara ($r:0.21$, $p:0.002$) arasında pozitif ilişki gözlemlendi. UEA ile albumin (**n0.32**, $p:0.02$), proteinüri ($r:0.46$, $p:0.000$), DKB ($r:0.25$, $p:0.03$), BMİ ($r:0.28$, $p:0.02$) parametreler arasında anlamlı ilişki. JNC ye göre HT derecelendirmesinde UEA değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

Çalışmalarda renal fonksiyonu normal olan HT lularda renal etkilenme gözlenmiştir (9-17). Bu etkilenmenin hemodinamik, endotelial ve yapısal bozulmadan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (18-21).

Multifaktöriyel olarak gelişen ve çok sayıda organı bozan HT da böbrek önemli hedef organdır. (10,13,19,21,22). Diyaliz tedavisindeki önemli sayıda hastanın renal yetmezlik nedeninin HT oluşu bunun kanıtıdır (23). HT da böbreğin etkilenmesinde; yaş, cins, KB derecesi ve süresi (10), sigara(6), alkol alımı (8), tuza duyarlılık (16,24,25), sıklıkla gözlemlenen lipid bozukluğu (26), genetik yatkınlık (19) gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır. Bu etkilenmenin erken evresinde UAE artışı önemli bir göstergedir. Ateroskleroz ve KV bozulma ile ilişkili olan MA nin bağımsız risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (19,20,25,26). Çalışmamızda bu görüşe uygun şekilde kontrol grubuna göre HT grubunda proteinüri ve daha belirgin olarak UAE da artış gözlemlendi ve kontrol grubunda MA %3,4 düzeyinde iken HT grubunda %32 oranında, literatürle uyumlu olarak, saptandı (10,15,17,21,25). UAE ile ilişki gözlenmemekle birlikte plazma fibrinojen ve vWF yüksekliği de sistemik endotelial ve renal vasküler etkilenmeyi destekleyici bulundu.(16,20,25). Hastalarımızdaki ateroskleroz lipid dağılımı, bu bozulmaya katkıda bulunucu olarak değerlendirildi.(19,25,26). Diyetdeki tuz kısılması ile KB da göz ardı edilemeyecek derecede gerileme ve ailede yüksek oranda HT hikayesi ateroskleroz eğilimi destekleyici şekilde idi. Aile hikayesi ile belirgin ilişkisi bilinen tuza duyarlı HT da renal etkilenmenin daha belirgin, MA oranının daha yüksek olduğu, tuz duyarlılığında vasküler tonusun azaldığı, endotel ve renal etkilenmenin daha kolay geliştiği bildirilmektedir (16,24,25). Ayrıca hastalarımızdaki BMİ in normalden yüksek olan kontrol grubuna göre daha da yüksek oluşu bu endotel etkilenmeyi ve MA oluşumunu

kolaylaştırmış olabilir (26). Hastalarımızdaki BMİ yüksekliği, tuz alımı ile kan basıncının etkilenmesi ve ateroskleroz lipid profilinin varlığı, MA oluşmasında genetik yatkınlığın etkili olabileceğini düşündürmüştür (19).

Çalışmamıza alınan endorgan komplikasyonu oluşmamış erken evre HT larda ayrıntılı klinik ve laboratuvar inceleme ile sistemik ve renal endotelial etkilenmenin oluştuğunu gözledik. Bu nedenle HT lularda hedef organ zedelenmesinin araştırılmasında erken evre etkilenme markerlarının incelenmesi ve bu organların korunmasında multidisipliner düşünülerek sistemik ve renal endotelial koruyucu yöntem ve ilaç kullanımı seçimine özen gösterilmesinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup .IC, Keen H Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int* 1982;21(5):714-20
2. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2(6):962-7
3. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987 ;31(2):673-89
4. Yudken JS. Microalbuminuria in vascular disease In : Mopensen CE, ed. *Microalbuminuria a maker for organ damage*. Science Press Ltd, London 1993;pp:69-80.
5. Tomura S, Kawada K, Saito K, et al. Prevalence of microalbuminuria and relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population. *Am J Nephrol* 1999;19(1):13-20
6. Goetz FC, Jacobs DR Jr, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997 15;145(2):91-102
7. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51(6): 1669-77.
8. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AT, Wild CJ Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. *Clin Chem* 1993;39(9): 1793-7
9. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 15; 1(7868): 1190-2
10. Pedrinelli R. Microalbuminuria in Hypertension. *Nephron* 1996;73(4):499-505
11. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12 Pt 1):956-60

12. Cottone S, Cerasola G. Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension. *Am J Nephrol* 1992;12(5):326-9
13. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *A J Hypertens Suppl* 1996;14(2):S89-93; discussion S93-4
14. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *A J Hum Hypertens* 1996;10(10):657-61
15. 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(1):94-7
16. Nesovic M, Stojanovic M, Nesovic MM, Ciric J, Zarkovic M. Microalbuminuria is associated with salt sensitivity in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996;10(9):573-6
17. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14(2):223-8
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;20;314(8):488-500.
19. Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3):379-81
20. Pontremoli R. Microalbuminuria in essential hypertension—its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11):2113-5
21. Cerasola G, Cottone S, Mule G et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(7):915-
22. Fliser D, Ritz E. Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens Suppl* 1998;16(4):S13-5
23. Valderrabano F, Jones EH, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 5:1-25
24. Bataineh A, Rajj L. Salt sensitivity and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8:199-203.
25. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood Press Suppl* 1997;2:67-70
26. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;2;344(8914): 14-8.