
Albuminuri – ett nytt behandlingsmål?

JOHAN FAGERUDD

Albuminuri är en robust markör för såväl progressiv njurskada som hjärt-kärlsjukdom. Den kardiovaskulära risken stiger parallellt med albuminurinivån, och riskökningen kan påvisas redan långt under den vedertagna gränsen för mikroalbuminuri. Hos patienter med diabetisk njursjukdom kan albuminuri klassas som fienden nummer ett: ju högre nivå, desto större risk för terminal njursvikt och förtida död. Patienter med lägre grad av albuminuri, exempelvis en typ 2-diabetiker eller en hypertensionspatient med mikroalbuminuri, är högriskpatienter framför allt för kardiovaskulära sjukdomar. Graden av albuminuri kan påverkas med behandling och responsen på intensifierad behandling har en prognostisk betydelse: ju mer albuminurin sjunker, desto bättre prognos för patienten. En patient med diabetes vars albuminuri inte minskar signifikant efter att behandlingen intensifierats (t.ex. i form av blockad av renin-angiotensinsystemet) är fortfarande en högriskpatient för vilken ytterligare interventioner är indicerade. Forskningen kring albuminurin som ett behandlingsmål likställt med blodtryck, kolesterol och glukos är intensiv. Stora pågående läkemedelsprövningar med albuminurisänkande preparat kommer ytterligare att definiera albuminurins roll i den framtida kliniska vardagen.

Albuminuri som diagnostiskt instrument

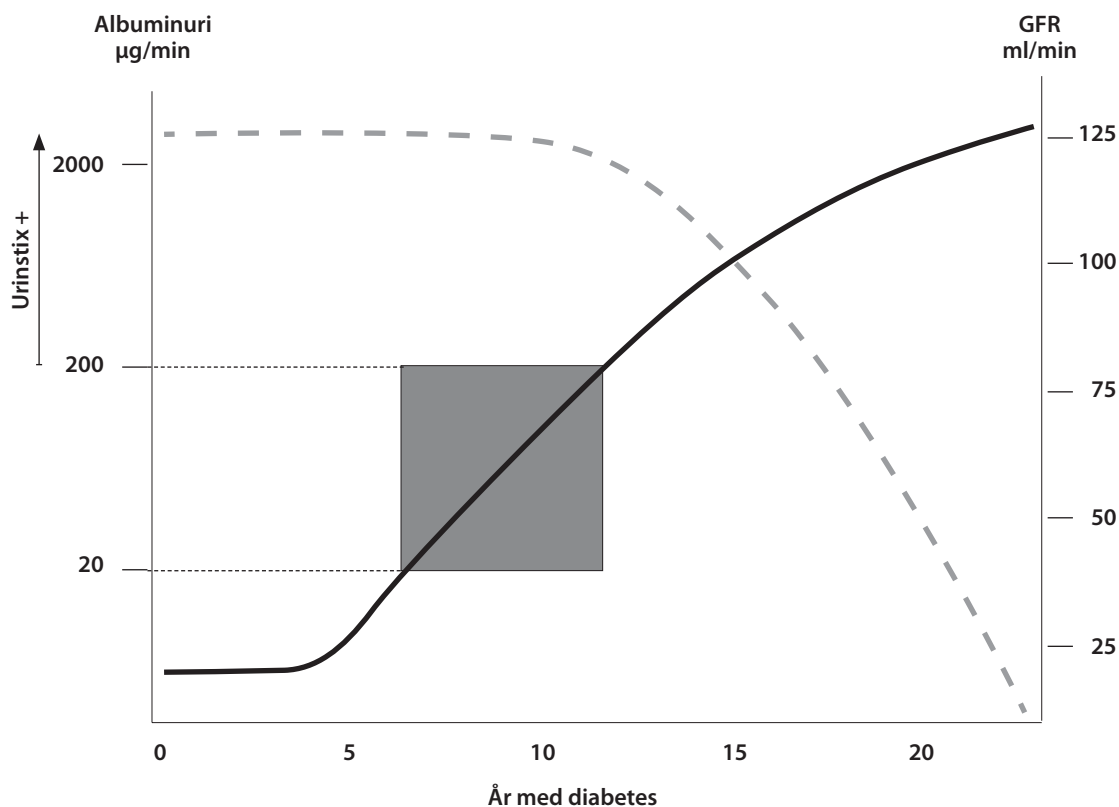
En ökad utsöndring av protein i urinen är ett klassiskt diagnostiskt tecken på njurskada. Proteinuri består till största delen av ett ökat läckage av albumin i urinen, vilket även reflekteras av den hypoalbuminemi som så ofta är närvarande vid ett fullt utvecklade nefrotiskt syndrom. Albuminurin har en väl etablerad ställning vid diagnostiken av den vanligaste orsaken till dialys i den industrialiserade delen av världen: diabetisk njursjukdom. Till skillnad från de flesta andra proteinuriska sjukdomar kräver diagnosen av diabetisk njursjukdom vanligen ingen diagnostisk prov-

bit från njurarna. Om sjukdomsförloppet är det typiska med långvarig diabetes, samtida belägg för diabetiska ögon- eller nervskador samt ett urinsediment fritt från hematuri eller pyuri är diagnosen klar.

En diabetiker med fortgående proteinuri har alltså diabetisk njursjukdom tills annat bevisas. I tidiga skeden av sjukdomsförloppet utgörs proteinurin företrädesvis av albuminuri, men ju mer skadan på det glomerulära membranet (njurarnas "filter") framskrider, desto mer utsöndras även andra proteiner i urinen. I takt med att bestämningsmetoderna för albumin i urinen förbättrades på 1970- och 1980-talen började man allt mer betrakta albuminuri som en kvantitativ snarare än en kvalitativ variabel. Diabetiker med lindrigt förhöjd albuminutsöndring men med ett fortsatt negativt urinstixtest, löpte en kraftigt förhöjd risk för att senare utveckla diabetisk njursjukdom (1–4). Så här i efterskott var detta måhända föga överraskande: med förbättrade detektionsmöjligheter kom man helt enkelt närmare den patogenetiska processens början (Figur 1). För patienterna skulle det enkla fyndet dock komma att ha en stor betydelse.

FÖRFATTAREN

MD **Johan Fagerudd** är läkare under specialisering i invärtesmedicin. För närvarande arbetar han som forskare vid Folkhälsans forskningscentrum samt som överläkare för Doctagon Ab. Författarens forskning har gällt genetiska och kliniska aspekter av diabetisk njursjukdom.



Figur 1.

Det naturliga förloppet vid utvecklingen av diabetisk njursjukdom vid typ 1-diabetes. Albuminuri (i heldragen linje) är vanligen normal minst 5–10 år efter att patienten insjuknat i diabetes. I mikroalbuminuriskedet (markerat med mörk ruta) är den glomerulära filtrationshastigheten (GFR, i streckad linje) fortfarande normal. Njurfunktionen försämras vanligen först när albuminurin ytterligare ökar.

Denna lindrigt förhöjda men fortfarande stixtestnegativa albuminuri kom att benämnas mikroalbuminuri (Tabell I). Den övre gränsen för mikroalbuminuri sattes till 300 mg per dygn, vilket ungefär motsvarar detektionsgränsen vid test med urinstix. Den nedre gränsen sattes arbiträrt till 30 mg per dygn, eftersom patienter med albuminuri under denna gräns hade en mycket liten risk för diabetisk njursjukdom. Mikroalbuminuribegreppet kom att revolutionera handläggningen av diabetespatienter, då det blev möjligt att identifiera patienter med hög risk att senare utveckla progressiv njurskada. Vid sidan av andra viktiga milstolpar i vården av diabetiker, som effektiviserad blodtrycks- och blodsockerbehandling samt aktiv vård av terminal njursvikt, har nog införandet av mikroalbuminuribegreppet varit en starkt bidragande orsak till den förbättrade prognosen för patienter med diabetes (5, 6).

Albuminuri som riskmarkör

Albuminuri visade sig dock inom kort vara förmer än enbart ett tecken på njurskada. Det blev snart uppenbart att den ökade kärlpermeabiliteten för albumin inte är isolerad till njurarnas glomerulära kärlnystan, utan att hela blodkärlstrådet läcker albumin som ett tecken på en universell endotelcellsdisfunktion (7). En stark koppling mellan proteinuri och hjärt-kärlsjukdomar hade kunnat påvisas (8). Kanske albuminuri kunde tjäna också som en kardiovaskulär riskmarkör?

Hos patienter med diabetes har albuminuri visat sig vara en robust och självständig riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom (8–10). Hos patienter med typ 2-diabetes är sambandet mellan förhöjd albuminuri och kardiovaskulär sjukdom så starkt, att man tillspetsat kan påstå att typ 2-diabetiker med

Tabell I.
Olika grader av albuminuri.

	Dygnsurin (mg/24h)	Natturin (μ g/min)	Albumin/kreatinin ¹ (mg/mmol)	Stix-testets resultat ²
Normoalbuminuri	<30	<20	<2,5(M)/<3,5(K)	-
Mikroalbuminuri	30-300	20-200	2,5-25(M)/3,5-35(K)	-
Diabetisk njursjukdom	>300	>200	>25(M)/>35(K)	+

¹Kvoten av albumin och kreatinin mätt ur ett vanligt morgonurinprov. Skilda gränser för män (M) och kvinnor (K).

²Riktgivande.

mikroalbuminuri kan skatta sig lyckliga om de hinner utveckla terminal uremi – så stor är risken för en förtida död främst i kardiovaskulära komplikationer (10, 11). Trots detta har vi under de senaste åren på våra dialysavdelningar runt om i landet kunnat se en kraftig ökning av patienter med långtgången njursvikt orsakad av typ 2-diabetes, en direkt följd av att den globala diabetespandemin drabbat även oss.

Kopplingen mellan albuminuri och kardiovaskulär sjukdom existerar dock även hos individer utan diabetes. LIFE-studien inkluderade över 8 000 patienter med hypertension med samtidig vänsterkammahypertrofi, en högriskgrupp när det gäller kardiovaskulär sjukdom. En delanalys undersökte sambandet mellan graden av albuminuri i utgångsläget och förekomsten av kardiovaskulära händelser under studiens gång (12). Förhållandet mellan albuminuri och kardiovaskulär sjukdom visade sig vara i det närmaste lineärt – ju mer uttalad albuminuri, desto större kardiovaskulär risk (Figur 2). Uppenbart var likväl att den kardiovaskulära risken ökar redan långt under den vedertagna gränsen för mikroalbuminuri. Man har gjort liknande fynd även i populationer med låg kardiovaskulär risk. En uppföljning av 1 500 individer utan vare sig diabetes, hypertension eller kardiovaskulär sjukdom bosatta i Framingham, den kardiovaskulära epidemiologins stöttepelare, gav vid handen att den kardiovaskulära risken stiger redan vid albuminurivärden mindre än en tredjedel av den undre gränsen för mikroalbuminuri (13).

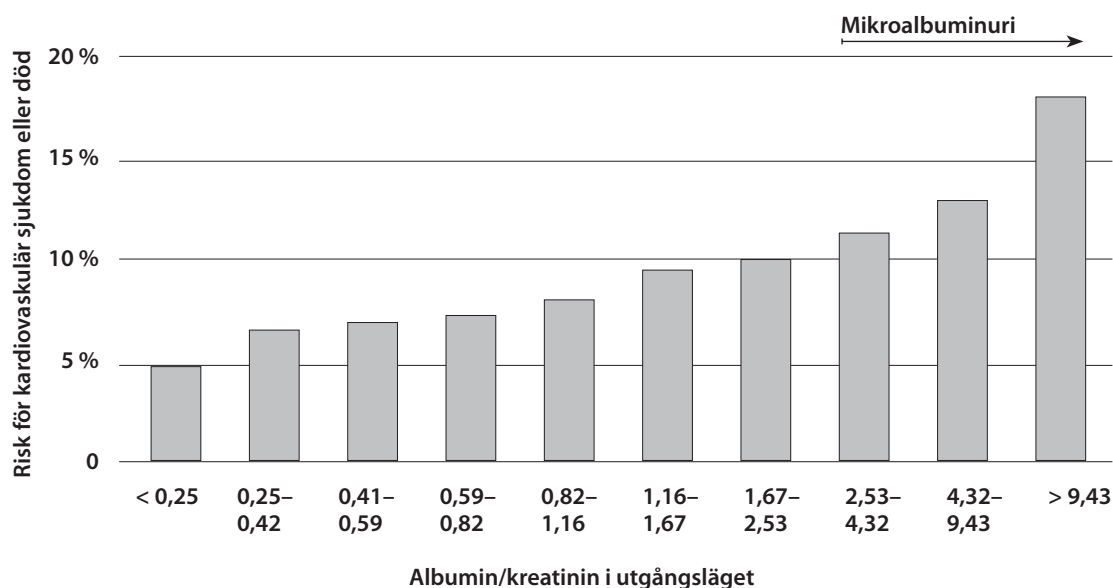
Risken för kardiovaskulär sjukdom stiger alltså vid betydligt lägre albuminurivärden än gängse definition för mikroalbuminuri. Sålunda har ett nytt begrepp införts för att

definiera denna lindriga albuminuri som dock inte uppfyller kriterierna för mikroalbuminuri – låggradig albuminuri (från engelskans low-grade albuminuria). Albuminurins prognostiska betydelse är betydligt mer än ett kvalitativt testresultat “mikroalbuminuri + eller -” och bör hellre ses som en kvantitativ variabel där den kardiovaskulära risken ökar med stigande värden. Förhållandet verkar vara oberoende av andra välkända kardiovaskulära riskfaktorer, som förhöjt blodtryck, dyslipidemi, diabetes, övervikt, rökning och njursvikt. Det bör även påpekas, att låggradig albuminuri i bakgrundspopulationen inte enbart ökar risken för kardiovaskulär sjukdom *per se*, utan även förutspar utvecklingen av andra kardiovaskulära riskfaktorer, som hypertension, njursvikt och diabetes (14–16).

Albuminuri som behandlingsmål

För att albuminuri ska kvalificera sig som ett nytt mål för intervention räcker det dock inte att risken ökar med ökande albuminvärden. Man bör ha tillgång till intervention som påverkar riskfaktorn i gynnsam riktning och detta bör i sin tur resultera i förbättrad prognos. Dessutom bör den skyddande effekten vara oberoende av förändringar i andra, sedan tidigare kända riskfaktorer.

Det är möjligt att påverka graden av albuminuri med olika interventioner. När det gäller icke-farmakologiska medel bör nämnas att ett minskat kostintag av protein och natrium samt även regelbunden motion har visat sig ha en albuminurisänkande effekt. Den viktigaste farmakologiska interventionen i dagens läge utgörs dock av läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet. Jämfört med andra



Figur 2.

LIFE-studien. Risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller hjärnslag (stroke) enligt graden av albuminuri i utgångsläget. Analysen är baserad på resultaten från 7 143 patienter med hypertension men inte diabetes. Gränsen för mikroalbuminuri markerad. Anpassad efter Wachtell *et al* (12).

blodtryckssänkande mediciner sänker angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), angiotensinreceptorblockerare (ARB) och aldosteronantagonister (spironolakton) albuminurin med i medeltal 30–40 procent, en effekt som är oberoende av den blodtryckssänkande effekten (17).

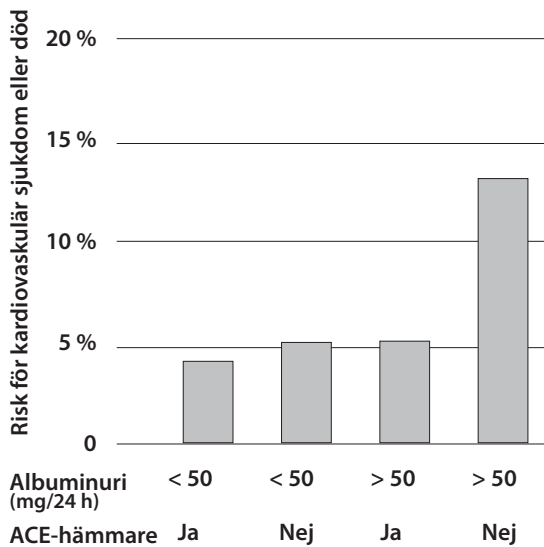
Behandling med denna grupp av läkemedel har i ett flertal studier visat sig ha en speciellt gynnsam prognos, såväl ur kardiovaskulär synvinkel (18–20) som med tanke på njurprognosen (21, 22). I vilken utsträckning kan detta förklaras med effekten på albuminurin?

I den tidigare nämnda LIFE-studien, med antingen losartan- (ARB) eller atenololbaserad behandling av hypertensiva patienter, kunde man visa att den albuminuriska responsen på behandling i hög grad påverkade prognosen (23). Patienter vars albuminurivärden var förhöjda i utgångsläget men som sedermera sjönk under studiens gång hade märkbart mindre risk för kardiovaskulära händelser än patienter vars albuminurivärden förblev förhöjda interventionen till trots.

Liknande fynd har gjorts hos patienter med diabetes. *Post hoc*-analyser av RENAAL-studien på typ 2-diabetiker med diabetisk njursjukdom har klart kunnat påvisa att

patienter vars albuminuri minskar som ett resultat av intervention, har en bättre såväl kardiovaskulär som nefrologisk prognos (24, 25). Typ 1-diabetiker med inledningsvis kraftigt nefros (albuminurivärde över 2,5 g/d) vars albuminuri man lyckas få i remission (under 0,6 g/d) med behandling, har en klart mindre risk för dialys eller död i förtid än patienter med fortgående kraftigt albuminuri (26).

Den holländska PREVEND IT-studien är den enda där albuminuri har behandlats i ett populationsbaserat urval (20). Befolkningen i staden Groningen, som är ungefär av Vasas storlek, kartlades för förekomsten av förhöjda albuminurivärden (över 15 mg/d). Efter analys av mer än 40 000 urinprov randomiserades 900 individer med förhöjd albuminuri att få antingen fosinopril, en ACE-hämmare, eller placebo under fyra års tid. Studiepopulationen var rätt frisk, med en prevalens av individer med kardiovaskulär sjukdom eller diabetes på mindre än 5 procent i utgångsläget. De kardiovaskulära händelserna minskade med 40 procent i interventionsgruppen, ett resultat som dock inte var statistiskt signifikant. Om man däremot särskiljde individer med en klart förhöjd albuminuri i utgångsläget (över 50 mg/d), var interventionen förknippad med förbättrad prognos (Figur 3).



Figur 3. PREVEND IT-studien. Risken för kardiovaskulär sjukdom och död enligt graden av albuminuri i utgångsläget (över eller under 50 mg/24h) samt enligt behandling med ACE-hämmaren fosinopril eller placebo i ett populationsbaserat urval. Behandling av individer med albuminuri > 50 mg/24h med en ACE-hämmare resulterade i förbättrad prognos jämfört med placebo. Anpassad efter Asselbergs *et al* (20).

Konklusioner

Är albuminuri då ett nytt mål för behandling? Även om mycket tyder på det, bör det poängteras att de bevis som talar för albuminuri som ett mål för behandling enbart härrör från observationsstudier: man har studerat en behandlingsform och kunnat konstatera att den skyddande effekten av behandlingen är speciellt uttalad hos patienter med samtidig minskning av albuminuri. Det slutliga beviset, en interventionsstudie där behandlingen titreras på basis av albuminurinivån, saknas fortfarande. I dagens läge kan man inte utsluta att en gynnsam albuminurirespons på behandling trots allt bara är en ytterligare markör, eventuellt beroende av graden av histologiska förändringar i njurarna eller en mer långtgående kärlsjukdom.

Det som står utom allt tvivel är dock att albuminuri är något att följa med. Kliniker med ett kardiovaskulärt särintresse kan dra

nytta av den prognostiska information som albuminuri erbjuder, men detta kräver förstås att man monitorerar variabeln i fråga! Om man hos en patient med diabetes konstaterar mikroalbuminuri och inleder behandling med en ACE-hämmare, kan man med fördel kontrollera albuminuri på nytt 2–3 månader senare. En signifikant minskning (> 30–40 %) är förknippad med en gynnsam prognos, vilket borde tillfredsställa såväl läkare som patient. Om den återstående albuminuri fortfarande är förhöjd, är patienten en högriskpatient, vilket bör föranleda ytterligare intensifiering av de preventiva åtgärderna (27).

En annan sak för den kardiovaskulärt orienterade läkaren att följa, är den aktuella forskningen i albuminuri. Under 2007 väntas resultat från ONTARGET-studien, där effekten av samtidig ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockad testas (28). Nya medel för intensifierad blockad av renin-angiotensinsystemet är snart tillgängliga, t ex i form av reninhämmaren aliskiren (29). Det slutliga svaret på huruvida albuminuri kvalificerar sig som ett nytt behandlingsmål kommer dock troligen att fås från helt nya preparat som minskar albuminuri utan vare sig hemodynamiska eller metaboliska sidoeffekter. Hit hör den orala glukosaminoglykanen sulodexid (30), ett slags miniheparin i tablettform, som för närvarande prövas kliniskt i en stor multicenterstudie.

MD Johan Fagerudd
Biomedicum, Helsingfors C314a
HUUS, Nefrologiska kliniken
PB 63
00014 Helsingfors universitet
johan.fagerudd@helsinki.fi

Referenser

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430–32.
2. Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;100:550–555.
3. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–360.
4. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89–93.
5. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C: Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *Jama* 2005;294:1782–87.

6. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1258–64.
7. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B: Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:629–633.
8. Borch-Johnsen K, Kreiner S: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987;294:1651–54.
9. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, Rønn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen JS: Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871–874.
10. Schmitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988;5:126–134.
11. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;65:225–232.
12. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906.
13. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS: Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
14. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT: Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:331–335.
15. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT: Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2525–30.
16. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE: An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl*:S 2004;18–21.
17. Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259.
19. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
20. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH: Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809–16.
21. Brenner BM, Cooper MA, de Zeeuw D, Keane W, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
22. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dosedini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–51.
23. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y: Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
24. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–20.
25. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
26. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH: Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1180–86.
27. Fagerudd J, Groop PH: Diabeettisen munuaistaudin hoito. *Diabetes ja lääkäri* 2005;34:6–10.
28. Sleight P: The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol* 2005;42:S50–S56.
29. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK: Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006;24:243–56.
30. Gambaro G, Kinalska I, Okša A, Pontuch P, Hertlova M, Olšovský J, Manitiš J, Fedele D, Czekalski S, Perusicova J, Skhra J, Taton J, Grzeszczak W, Crepaldi G: Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1615–25.