

# 一個容易被忽略的徵兆：微白蛋白尿

李佩賢<sup>1,2</sup> 張弘育<sup>1,2</sup> 董淳武<sup>1,2,3</sup> 徐永建<sup>1,2</sup> 雷振宙<sup>1,2</sup> 張洵浩<sup>1,2</sup> 施雅雪<sup>1,2</sup> 林俊良<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>嘉義長庚紀念醫院 腎臟科

<sup>2</sup>嘉義長庚紀念醫院 慢性腎臟病衛教中心

<sup>3</sup>長庚大學

## 摘要

微白蛋白尿的出現，除了代表糖尿病腎病變的早期變化，也暗示著未來進展到末期腎病的危險性。然而，除了腎臟的併發症，不管是在糖尿病或是非糖尿病患者，微白蛋白尿也是心血管疾病發生及死亡率的獨立危險因子，而且不受到腎功能的影響。微白蛋白尿已成為血管內皮細胞功能異常的指標，與血管結構及功能上的異常相關。有別於早期微白蛋白尿的定義，新近的研究發現，24小時的尿液檢查中，白蛋白尿超過30 mg/day (20  $\mu$  g/min)，或是單次小便檢查中，尿中白蛋白與肌酐酸的比值超過30 mg/g時，患者發生心血管疾病的危險性就會上升。而尿液中白蛋白排出量，與心血管疾病發生危險度，呈連續相關。本文將針對微白蛋白尿的機轉及臨床應用作介紹。

關鍵詞：微白蛋白尿 (Microalbuminuria)  
內皮細胞功能異常 (Endothelial dysfunction)  
腎臟病 (Nephropathy)

## 何謂微白蛋白尿

血液中的蛋白若經由腎絲球基底膜漏出至尿液中，並且不被腎小管上皮細胞所吸收，即為尿蛋白<sup>1</sup>。一般的尿液檢驗，需要尿液中的白蛋白超過300~500 mg/day才能驗出蛋白尿。而微白蛋白尿 (microalbuminuria)，是指尿液中的白蛋白排出量介於30~299 mg/day (20~200  $\mu$  g/min)，或是單次小便中的白蛋白及肌酐酸比值 (urine albumin-creatinine ratio, UACR)，介於30~299 mg/g，所以需要較特殊的檢驗方式<sup>2</sup>。因無法用常規的尿液試紙檢驗，故稱為微白蛋白

尿。過去的研究顯示：第一型糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 病人的蛋白尿若達到這個數值，將有較高的心臟血管疾病死亡率，以及較嚴重的糖尿病腎病變<sup>3</sup>。微白蛋白尿最早是應用在糖尿病腎病變，微白蛋白尿的出現及腎絲球過濾量上升，是糖尿病腎病變最早期的變化。當蛋白尿排出超過300 mg/day (200  $\mu$  g/min)，稱為顯著蛋白尿 (overt proteinuria)。早期蛋白尿的檢測主要應用在一般篩檢，以期及早發現腎臟異常，其排出量也與發展為嚴重腎病變的危險性呈線性相關。尿中蛋白的排出，除了可以早

期偵測糖尿病腎病變，從過去的研究結果顯示，微白蛋白尿不只是預測糖尿病併發症的一個指標，並且微白蛋白尿也是罹患心臟血管疾病一個有力且獨立的危險因子。許多在第一型及第二型DM且具有微白蛋白尿的病人研究顯示，他們具有較高的心臟血管疾病死亡率。在一篇綜合了多個第二型糖尿病病人研究所做的整合分析 (meta-analysis) 報告中，針對多個心臟血管疾病的危險因子做分析顯示，在去除了一些常見的危險因子，包括高血壓、血脂異常等因素之後，患有微白蛋白尿的患者，其心臟血管疾病發生以及死亡的危險性是其他人的兩倍。因此，微白蛋白尿是糖尿病腎臟病變的早期指標，也是一個心臟血管死亡率的預測因子。而在沒有糖尿病的高血壓病患中，微白蛋白尿盛行率範圍從5~40%，而且在這個族群，依然可以發現微白蛋白尿與心血管疾病的死亡率有相關性<sup>4</sup>。

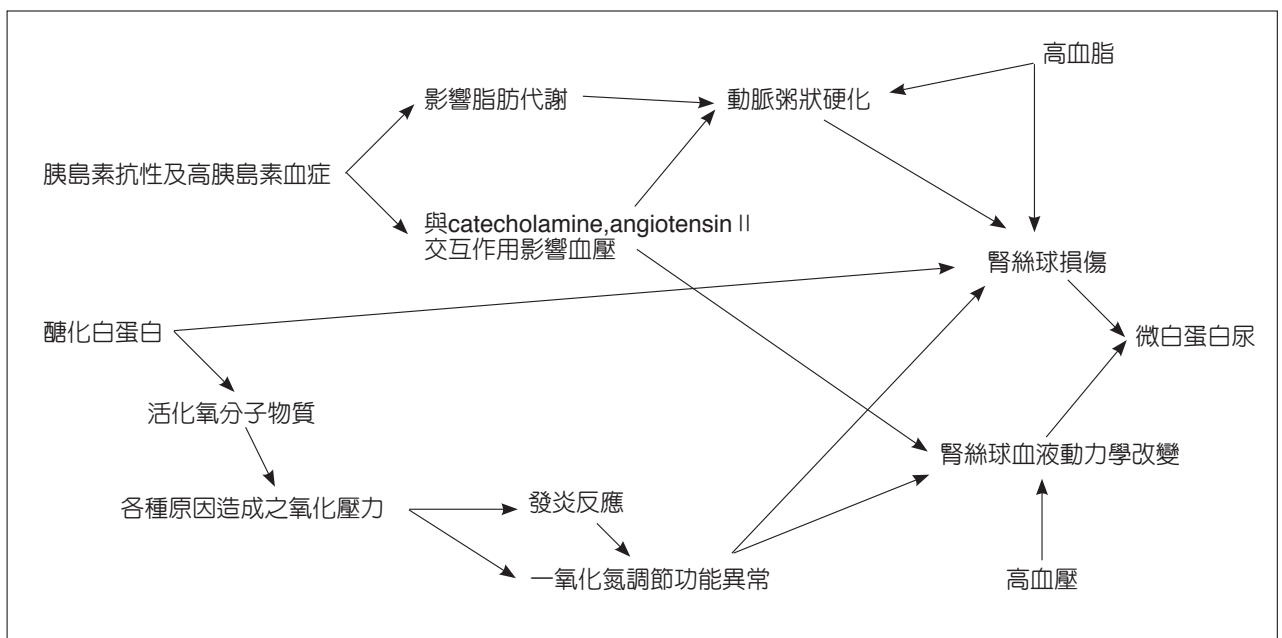
### 微白蛋白尿的機轉

根據文獻的回顧，有一些關於微白蛋白尿產生的研究，整理如圖一。詳述如下：

#### 一、在糖尿病的特別機制

針對糖尿病的研究顯示，當微白蛋白尿出現時，腎絲球過濾液中的大分子會增加，而基

底膜上的硫酸乙醯肝素 (heparan sulfate) 則會減少<sup>5,6</sup>。高度糖化終產物 (advanced glycation end-product, AGE) 可直接造成腎絲球基底膜傷害，導致基底膜失去大小的選擇性(size selection)。細胞膜的異常，導致白蛋白由細胞膜漏出，產生白蛋白尿。在糖尿病患者，白蛋白以醣化形式存在，白蛋白的醣化使它轉變成一種類抗原分子 (antigenic-like)，並能引發一些細胞及免疫反應，例如活化多型性白血球 (polymorphonuclear, PMN)。證據顯示，被高度糖化的白蛋白所引發的變化與活性氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 的產生相關，這些ROS會同時造成上皮細胞、血管平滑肌細胞及絲球間質細胞 (mesangial cell) 的傷害<sup>7</sup>。高度糖化終產物可以與腎絲球基底膜上的蛋白質結合，將負電荷中和，這些變化造成糖尿病病人喪失其電荷選擇性，進而造成血管及腎臟細胞膜的漏出 (leakage) 增加。在腎臟，除了腎絲球基底膜外，間質基質 (mesangial matrix) 也會受此影響。這些腎絲球基底膜的變化，逐漸造成微白蛋白尿以及腎臟病變。由動物實驗得到的證據顯示，白蛋白必須被糖化後才有致病性；而且間斷性的血糖上升，也會造成與糖尿病病人的細胞膜病變相似的變化<sup>8</sup>。因此，以血管學而言，高度糖化的



圖一：產生微白蛋白尿的可能機轉。

白蛋白，製造了一個適合發生粥狀動脈硬化的環境。另外，在糖尿病病患，AGE會與絲球基底膜上的陰離子結合，造成腎絲球基底膜損傷，使白蛋白由腎臟流失，並且造成白蛋白合成增加，進而惡化血管白蛋白漏出情形，使白蛋白滲出微血管的速率增加（transcapillary escape rate of albumin）。這是一個由局部血管異常，進展成瀰漫性血管異常的例子。

## 二、血行動力異常導致微白蛋白尿的產生

腎絲球淨水壓主要是由出球及入球小動脈的收縮及舒張所控制。這些小動脈的張力也是由很多不同的機轉所調控，包含收縮因子（pressor）及去收縮因子（depressor），如血管張力素（angiotension II）或心房利尿鈉（atrial natriuretic peptide, ANP）等。這些機轉主要是保護腎絲球免於遭受高血壓的傷害，一旦這個小動脈適應（adaptation）異常，就會產生腎臟病。以Dahl型鹽類敏感性（salt sensitive）老鼠為例，血壓上升後，入球小動脈（afferent artery）的阻力減少，結果造成絲球小動脈壓上升，並且進展成絲球硬化及蛋白尿<sup>9</sup>。在鹽類敏感性的高血壓患者，接受高鹽飲食，患者的腎臟血流量（renal blood flow）會下降，而過濾比例及絲球內壓會下降。同時，這些患者的蛋白尿量也會增加。絲球內壓與尿蛋白排出量呈現明顯相關性。這些屬於鹽類敏感性的高血壓患者，多也同時具有代謝症候群的其他特徵<sup>10</sup>。

## 三、腎絲球基底膜異常

在健康的成人，尿蛋白排出量也與腎絲球的電荷選擇性變差相關。引發基底膜通透性上升的原因，可能是絲球間質細胞（mesangial cell）或內皮細胞增加，分泌較多血管生成素（vascular endothelial growth factor, VEGF）或血管通透性因子<sup>11</sup>。糖尿病及慢性腎炎患者，可能也是因為血管通透性因子增加，造成蛋白尿<sup>12</sup>。如同糖尿病患者，在非糖尿病的微白蛋白尿患者，也出現內皮細胞功能失常以及細胞外間質（extracellular matrix）的改變，這些都會造成血管通透性上升並促成粥狀動脈硬化<sup>4</sup>。內皮細胞通透性的缺失使得血脂肪逆流（lipid reflux）進去血管壁，進而造成粥狀動脈硬化。在許多疾病中，血管通

透性上升是許多因素的最後共通病變，像是由補體活化及巨噬細胞所引發各種不同型態發炎反應，也會刺激內皮細胞，進而造成血管通透性上升。

## 微白蛋白尿與其他慢性病的臨床相關

出現微白蛋白尿的患者，也常同時合併有發生心血管疾病的危險因子，例如血壓升高、血脂異常（dyslipidemia）、以及胰島素抗性。這些因子都與內皮細胞功能失常及粥狀動脈硬化（atherosclerosis）的產生相關。詳述如下：

### 一、高血壓

很多研究發現，不管是使用24小時的血壓監控器或是門診單次紀錄，微白蛋白尿的量與收縮壓、舒張壓及平均血壓的上升成比例<sup>13,14</sup>。這個結果，也在一個包含787位，合併微白蛋白尿，且未接受治療的高血壓病患的研究中得到證實。研究結果發現，有微白蛋白尿的病人，其血壓值也較高。有趣的是，就算只出現低量的白蛋白尿（28~30 mg/day），這些患者還是比正常微白蛋白尿的病患，有較高的舒張壓及平均血壓<sup>15</sup>。另一個包含1567位參加者的義大利研究也發現，在非糖尿病族群，出現微白蛋白尿者較沒有微白蛋白尿者的收縮壓高了18 mmHg<sup>16</sup>。此外，同樣有微白蛋白尿，男性收縮壓升高的危險性較女性高。有微白蛋白尿患者，也被發現有生理週期性的血壓異常。

高血壓與白蛋白尿的出現，並無一定的先後順序。已出現微白蛋白尿的第一型及第二型糖尿病患者，其發生高血壓的時間並不相同。若以140/90 mmHg為高血壓的定義，當第一型糖尿病病患發生微白蛋白尿時，常常沒有出現高血壓症狀。但改以130/80 mmHg為定義，則發生微白蛋白尿的患者，大多數已出現高血壓。而不管是哪一類病患，當明顯的腎病變出現時，血壓全都明顯的上升。相反地，在第二型糖尿病病人，血壓已上升，微白蛋白尿通常已很明顯。總而言之，微白蛋白尿的量，反應出在第一型糖尿病病人其血壓控制時間，但第二型糖尿病則無此關聯<sup>17</sup>。因此，微白蛋白尿或許可以

當作長期血壓控制的指標，就像糖化血色素 (Glycosylated hemoglobin, HbA1c) 是血糖控制的指標。

## 二、高胰島素血症

胰島素抗性及代償性高胰島素血症，都是心血管危險因子。當這些危險因子一起出現，稱為代謝性症候群 (metabolic syndrome，包含高血壓、肥胖、高胰島素血症、葡萄糖不耐受性)<sup>18</sup>。最近的資料顯示，微白蛋白尿可能是代謝性症候群的另一個危險因子。在糖尿病及高血壓的病人，胰島素作用異常與尿液中白蛋白排出相關。但是其中的機轉仍未清楚。針對微白蛋白尿及胰島素的關聯，目前提出的假說有三個，分別為共同隔離理論 (the co-segregation theory)、成因相關理論 (the causal relationship theory) 以及同一病理機轉下的結果 (the final products of the same pathogenetic factor theory)<sup>3</sup>。這些理論主要是認為：同時有高血壓及微白蛋白尿的糖尿病患者，他們有較嚴重的葡萄糖失耐及脂肪代謝異常。而在非糖尿病患者，但具有高胰島素血症及微白蛋白尿者，其心血管疾病發生機率也會上升。

## 三、血脂異常

很多研究發現，微白蛋白尿的發生與血脂異常具相關性。在一般健康成人，微白蛋白尿也與較高脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1) 以及較低的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 相關。糖尿病控制及併發症試驗 (the Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)，是針對 1160 位第一型糖尿病病人所做的橫向 (cross-sectional) 分析。他們發現，隨著尿中白蛋白排出增加，血中前粥狀硬化性中密度脂蛋白 (proatherogenic intermediatedensity lipoprotein) 及小而密的低密度脂蛋白 (small dense LDL particles) 也會上升<sup>19</sup>。在所有高血壓患者 (包含糖尿病及非糖尿病)，微白蛋白尿的產生，與三酸甘油脂上升，及 HDL 降低，具相關性。其中，微白蛋白尿與低 HDL 的相關性最明確。他們推測，清除低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)，使 LDL 維持在低量，可以避免細胞的損傷。另一個研究則顯示：微白蛋白尿與高脂蛋

白 (a) (lipoprotein(a), Lp(a)) 較相關。微白蛋白尿與高血脂為何相關？學者所提出的機轉包括：過量食用高脂食物；因小便中的白蛋白流失，造成血中脂蛋白上升；高血脂造成腎臟損傷<sup>20,21</sup>。因此，微白蛋白尿與心血管疾病的關聯性，可能與血脂肪異常有關。值得注意的是，具有家族性高膽固醇血症的患者，他們會產生嚴重的早發性動脈硬化及心血管疾病，但微白蛋白尿發生率並未較一般人高<sup>20</sup>。

## 四、內皮細胞功能異常

臨床上，健康的受試者若有微白蛋白尿，就會合併有內皮細胞功能異常，例如調節血管擴張的功能。Stehouwer 等人也證實：老年人合併微白蛋白尿，不論有無合併糖尿病，都與由一氧化氮 (NO) 媒介的全身性血管擴張功能異常有明顯相關<sup>22</sup>。而造成這些病患體內一氧化氮異常的原因，可能與過多的氧化壓力及發炎反應相關<sup>23</sup>。而醣化白蛋白會產生可以活化氧分子的物質，因此造成氧化壓力過多。除此之外，在許多急性或慢性的疾病中，微白蛋白尿都與各種介質造成血管滲透性增加的途徑有關，包括各種不同發炎傷害引起的補體系統的活化，以及巨噬細胞球、中性球以及內皮細胞的刺激<sup>4</sup>。

內皮細胞失去正常抗血栓及血管舒張功能，是產生粥狀動脈硬化的主要因子。所以有人提出：在糖尿病及高血壓病患，內皮細胞的通透性異常，可能是發生微白蛋白尿的主要原因。很多研究提出，內皮細胞功能異常，可能是很多血管病變的共通表現。內皮細胞功能異常，在非糖尿病的絲球硬化及粥狀動脈硬化，扮演很重要角色。通透性增加，使得造成粥狀動脈硬化的脂蛋白顆粒，可以鑽到大血管管壁，進而發展成粥狀動脈硬化斑塊<sup>24,25</sup>。血管壁通透性增加合併  $\beta$ -接受體反應低下，兩者藉由阻止胰島素媒介的平滑肌舒張，致使胰島素誘發的血糖吸收異常，而造成胰島素功能失常。

研究中也發現：微白蛋白尿的發生，也與內皮細胞功能異常的指標相關，像是溫韋伯氏因子 (von Willebrand factor, vWF) 上升及血小板吸附功能上升。在人體，要研究內皮細胞功能的方式有二：1、測量依賴內皮細胞調節的介

質，2、干擾依賴內皮細胞的血管舒張功能<sup>26</sup>。其中，vWF是最被廣泛研究的。在單獨有高血壓或糖尿病的病人，如果同時有微白蛋白尿出現，他們的vWF抗原量也較無微白蛋白尿的人高，而且vWF的量也與白蛋白排出量呈正相關。vWF也影響血栓的生成，所以vWF量增加，可能也是一個心血管疾病的危險因子<sup>26,27</sup>。其它內皮細胞功能異常的生物指標包含：血管張力素II (angiotensin II)、組織血漿纖溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA)、血漿纖溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1)及內皮素(endothelin)<sup>25</sup>。Clausen等人針對發生微白蛋白尿患者，研究他們體內「依賴內皮細胞的血管舒張功能」。他們將參加者分兩組，微白蛋白尿量 $<150 \mu\text{g}/\text{min}$ 以及微白蛋白尿 $<6.6 \mu\text{g}/\text{min}$ 的參加者，比較肱動脈 (brachial artery) 舒張的能力<sup>28</sup>。其他研究也提出，微白蛋白尿較高者，其血流相關的舒張功能及受硝基甘油藥物 (Nitroglycerin) 作用所引發的舒張功能都有問題。他們的結論為：內皮細胞功能缺失，在腎絲球硬化、微白蛋白尿產生、胰島素敏感性及動脈硬化的形成，扮演重要的角色。內皮細胞受傷害，實際上等同於微小的標的器官傷害。

### 五、基因的相關性

目前已知，發生微白蛋白尿的人，其紅血球上的鈉-鋰鹽對向性轉換 (red-cell sodium-lithium counttransport) 及Lp(a)量都較高，而這兩者又與動脈硬化腎病變及心血管疾病相關<sup>29</sup>。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)研究發現：血管張力素轉化酶(ACE)基因多形化，與微白蛋白尿發生相關，而腎素-血管張力素系統 (renin-angiotensin system) 活性上升，是心血管疾病的一個獨立致病因子<sup>30</sup>。同時患有糖尿病及高血壓的病人，若有ACE基因的缺失 (AGE DD genotype)，白蛋白在尿中排出速率會上升<sup>31</sup>。

### 低量的微白蛋白尿 (Low-grade microalbuminuria)

有別於傳統對微白蛋白尿的定義，最近的

研究發現：在白蛋白尿 $<30 \text{ mg}/\text{day}$  ( $20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) 或是UACR $<30 \text{ mg}/\text{g}$ 時，發生心血管疾病的危險性就已經上升<sup>32</sup>。在The Copenhagen Heart Study中，針對2726個參與者，檢測尿蛋白，同時追蹤參加者的冠狀動脈疾病發生率及相關死亡率。尿蛋白排出量，在所有參加者的前1/4者 ( $>4\sim8 \mu\text{g}/\text{min}$ 或 $6\sim9 \text{ mg}/\text{day}$ )，發生冠狀動脈疾病的相對危險性為2.0，而與冠狀動脈疾病相關的死亡發生率的相對危險性為1.9。在高血壓參加者中，UACR $>5 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $>7.2 \text{ mg}/\text{day}$ )者，其心臟疾病的發生率為11%，而死亡率為23%；在UACR $<5 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $<7.2 \text{ mg}/\text{day}$ )者，則分別為5%及13%<sup>32</sup>。而在Framingham Heart Study中，包含1568位男女，參加者均無高血壓或糖尿病；追蹤六年期間，有54位參加者發生第一次的心血管疾病，有49位死亡。參加者中，UACR大於平均值者 (男性 $>3.9 \text{ mg}/\text{g}$ ，女性 $>7.5 \text{ mg}/\text{g}$ )，發生第一次的心血管疾病的比率明顯較高 (5.1%比1.8%)，危險率 (hazard ratio) 為2.92，95%信賴區間為1.57~5.44。死亡率也明顯較高，4.2%比2.0%<sup>33</sup>。Framingham Heart Study中也提到，在1499位非糖尿病且無高血壓的參加者中，微白蛋白尿高於平均值者 (男性 $>6.7 \text{ mg}/\text{g}$ ，女性 $>15.2 \text{ mg}/\text{g}$ )，進展到高血壓的危險性較高。在平均追蹤2.9年的期間，有15%的參加者進展到高血壓，33%則進展到較高血壓值組 (higher blood pressure category)<sup>34</sup>。同時，參加者的微白蛋白尿量高於平均值者，相較微白蛋白尿低於平均值者，他們發生高血壓及血壓升高的勝率 (odds ratio) 分別為1.93及1.45。另外在PREVENT IT study中，7730位參加者中，其中1244位心電圖有ST-T變化，有微白蛋白尿為885位，兩者皆發生的有223位。追蹤6年時間，具有ST-T變化及微白蛋白尿者，相較於只發生ST-T變化者，全部的死亡率 (all-cause mortality) 較高 (7.2%比1.1%)，心血管疾病死亡率也較高 (2.7%比0.5%)。相較其它的危險因子，如高血壓、高血脂，微白蛋白尿對總死亡率 (all-cause mortality) 更具影響力。

### 臨床應用

微白蛋白尿雖然具有高敏感度，但無特異性，

因為微白蛋白尿代表的是一般性的血管通透性異常。目前，微白蛋白尿可應用在危險因子評估、預後的評估、疾病嚴重度評估，以及作為心血管疾病的器官損傷標記<sup>31</sup>。

### 一、血管危險度評估

在Yudkin<sup>35</sup>等人發表『在非糖尿病病人，微白蛋白尿可做為血管病變的預測因子』的結果之後，很多研究也發現：尿液中白蛋白排出的增加，與一些造成心血管疾病的危險因子具相關性，例如較大的身體質量比指數 (body mass index, BMI)、抽煙、高血壓、男性、較高的左心室重量，以及血脂肪、尿酸及胰島素濃度上升<sup>16</sup>。整理參見表一。在第二型糖尿病病人中，相較於沒有微白蛋白尿者，有微白蛋白尿者的動脈硬化比例非常高。相反地，在第一型糖尿病病人，有微白蛋白尿者，較易進展到末期腎病變，而不是發生動脈硬化或是心臟病。在一個以具有正常腎功能的糖尿病患者為對象的研究，利用電腦斷層檢查，發現冠狀動脈及頸動脈的鈣化現象，與UACR成正相關。相較於其他檢驗，利用微白蛋白尿的篩檢，找出發生標的器官損傷、內皮細胞損傷，或是心血管疾病的病患，是較便宜的檢驗<sup>18</sup>。糖尿病學會已建議：在糖尿病病人，應規則篩檢微白蛋白尿。但是在針對非糖尿病患者的研究發現：如果未合併其他危險因子，檢測微白蛋白尿的效應並不明顯，治療後是否有幫助，也不明確<sup>4</sup>。但是在心血管疾病的最高危險群，微白蛋白尿的篩檢較有價值。

### 二、預後的預估

已有數篇研究發現：在糖尿病或高血壓病人，微白蛋白尿的確較常見，且不管是針對全部死亡率，或心血管疾病死亡率，微白蛋白尿的確是一個很強的預測因子。在HOPE<sup>36</sup>研究的9000個參加者中，有微白蛋白尿的患者，其發生最終併發症 (primary aggregated endpoint (包含心肌梗塞、中風、因心血管疾病死亡)) 的相對危險性較高；在糖尿病病人，其相對危險性 (relative risk, RR) 是1.97，在非糖尿病病人，其相對危險性是1.61。而且發生心血管疾病併發症的危險性，隨著微白蛋白尿的絕對值增加而

表一：可能造成微白蛋白尿的原因<sup>4</sup>

- 
- 1.較大的身體質量比(increased BMI)
  - 2.高血壓(increased blood pressure)
  - 3.血脂肪異常(altered lipid levels)
  - 4.抽煙(smoking)
  - 5.胰島素抗性或高胰島素血症(insulin resistance or hyperinsulinemia)
  - 6.對鹽分敏感(salt sensitive)
  - 7.老年人(elderly)
  - 8.其他原因造成之內皮細胞功能失調(endothelial dysfunction)
- 

增加<sup>36</sup>。另一個回溯性研究則指出：在糖尿病病人，出現微白蛋白尿者，所有死亡率發生的勝率是2.4，而心血管疾病發生的勝率是2.0<sup>37</sup>。某些研究也觀察到，當第二型糖尿病患者合併微白蛋白尿時，每年死亡率約8%，心血管疾病的死亡率則為4%，其比率為無微白蛋白尿者的4倍之多<sup>17,38</sup>。在第一型糖尿病病人，微白蛋白尿除了可以代表心血管疾病的早期器官損傷，也與心血管疾病相關的罹病率及死亡率相關。Agrawal<sup>39</sup>的報告顯示，在不合併糖尿病的高血壓病人，有微白蛋白尿者，其冠狀動脈疾病、中風及周邊血管疾病的發生率為31%、6%以及7%，而沒有微白蛋白尿者則分別為22%、4%以及5%。但是也有研究認為微白蛋白尿與心血管疾病的死亡及罹病率無相關。Aqrewall<sup>40</sup>在一個為期3.3年，包含300個高血壓男性的研究報告中提到：參加者若發生微白蛋白尿，其心血管疾病的死亡及罹病率並未上升，反而是顯著白蛋白尿有預測價值。另一個包含3800個非糖尿病病人的研究指出：發生微白蛋白尿的男性，追蹤9年，他們的的心血管疾病發生率，是沒有微白蛋白尿的男性的兩倍<sup>41</sup>。

在一個針對高血壓且合併左心室肥大的患者的研究~LIFE研究，非糖尿病參加者的平均UACR為10.2 mg/g，糖尿病參加者則為26.9 mg/g。事後分析(post hoc analysis)發現，在非糖尿病參加者，當UACR上升10倍，其心血管疾病及中風的危險性增加57%，而心血管疾病死亡危險性則增加98%。追蹤一年發現，參加者的微白蛋白尿下降時，他們的心血管疾病及中風的危險性也下降<sup>42</sup>。

### 三、疾病嚴重度分析

測量尿液中微白蛋白的排出，對偵測有無發炎情形，具高敏感度。在一些急性發炎情形，如外傷、敗血症，或手術，或是如缺氧後再灌注、急性心肌梗塞、周邊血管疾病等血管損傷，微白蛋白尿的出現或總量，也跟嚴重度相關<sup>4</sup>。

### 四、標的器官損傷的指標

有些研究發現，發生微白蛋白尿的患者，他們的左心室質量(LV mass)較大，且有較嚴重的左心室肥大<sup>43</sup>。但是，在患有高血壓的年輕族群(18到45歲)，卻無此發現<sup>44</sup>。所以推測，在有微白蛋白尿的族群，可能是因為長期血壓過高，進而造成左心室肥大。而在糖尿病及非糖尿病患者合併微白蛋白尿時，其頸動脈的內膜中層厚度(intimal-media thickness)有增加。這種血管重新塑造(vascular remodeling)的情形，可能與內皮細胞功能異常相關。在高血壓患者，若合併微白蛋白尿者，視網膜血管變化及心血管疾病的發生率，也高於無微白蛋白尿者<sup>45</sup>。有趣的是，接受治療後，微白蛋白尿有下降的患者，他們發生高血壓視網膜病變的機率也較低<sup>45</sup>。此外，有微白蛋白尿的患者，也有較高機率會發生巨白蛋白尿(macroalbuminuria)。

### 治療方式

在糖尿病病人，大家已有共識將微白蛋白尿降低到正常量，但是在非糖尿病病患部份，則存在許多疑問。在糖尿病病人，血管張力素轉化酶抑制劑angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)，或血管張力素受體阻斷劑angiotension receptor blocker (ARB)，或鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blocker, CCB)等，都可降低微白蛋白尿，同時也具有保護腎臟及心臟功能。在腎臟病的初期，低蛋白飲食及血糖控制，都可延緩腎臟功能惡化。但是一旦腎病變已發生，如血中肌酐酸大於1.3 mg/dl，則需要其他治療<sup>46</sup>。也有研究提出，即使是在未改變血壓及血糖的控制情形下，在糖尿病、高血壓患者，降低微白蛋白尿的好處已很明確。然而，對腎臟病患而言，高血壓的治療是很重要的。在UKPDS研究中，第二型糖尿病病人，控制血壓

的好處大於控制血糖<sup>47</sup>。在糖尿病或腎病變患者，將血壓控制在130/80 mmHg以下，就可以延緩腎臟功能惡化，及減少心血管疾病發生。很多證據顯示：在糖尿病患者，應使用ACEI或ARB做為高血壓的治療。在糖尿病動物實驗中，ACEI可以明顯減少腎絲球內基質(mesangial matrix)的擴張。而在用膽固醇餵食的兔子，ACEI可以預防動脈硬化<sup>48</sup>。不論血糖控制情形，這些藥物仍可預防腎絲球硬化發生。ACEI可以減輕微白蛋白尿的上升，使腎臟維持在正常大小，也能避免腎衰竭<sup>48</sup>。在第二型糖尿病病人，不論有無高血壓，都可以看到使用ACEI的好處。在一個針對第二型糖尿病且正常血壓的族群，用ACEI治療五年後，其血中肌酐酸濃度，及尿蛋白排出量，都可以維持穩定。相對地，接受安慰劑治療的病人，有13%的人血中肌酐酸上升，平均蛋白尿排出也增加2.5倍，有較高比例的患者發生明顯蛋白尿(42%比12%)，而且追蹤7年，這些差異仍然存在。MICRO是HOPE研究的子計畫，是一個評估ACEI在糖尿病患者的治療效果的大型隨機臨床試驗，主要是探討在糖尿病合併微白蛋白尿的患者，使用ramipril是否可以降低發生心血管疾病，以及嚴重腎病變的危險性。在3577個糖尿病病人中，其中1140個患者合併有微白蛋白尿，被隨機分配接受ramipril的治療。結果顯示，ramipril可降低發生心肌梗塞、中風及因心血管疾病死亡的機率。在295個尿蛋白排出大於36 mg/mmol的患者中，有117個接受ramipril治療的患者，及149個接受安慰劑的患者，進展到嚴重腎病變(RR = 24%, P = 0.027)。此外，不管患者是否合併微白蛋白尿，ramipril都可降低發生嚴重腎病變的危險性，也可以減少尿蛋白排出的量<sup>49</sup>。

另一個議題，是關於在無高血壓及微白蛋白尿的第二型糖尿病患者，這些抑制腎素-血管張力素-皮質醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system)的藥物，例如ACEI、ARB及貝他阻斷劑( $\beta$ -blocker)，是否具預防效果。根據數個臨床研究結果，這些藥物都有效，特別是ACEI及ARB。在一個為期2年，包含590個此類病患的研究，患者被隨機分配接受irbesartan

(150或300 mg/day)或安慰劑，其最終結果為發生嚴重腎病變。安慰組的發生率是14.9%，明顯高於接受irbesartan治療者（150 mg/day組為9.7%及300 mg/day組為5.2%），這個情形與血壓差異並無相關<sup>50</sup>。以現有資料顯示：ACEI及ARB在延緩早期糖尿病腎病變惡化，是一樣有效<sup>51</sup>。

## 結論

微白蛋白尿，是一個經常被忽略的臨床徵兆，卻是由腎臟所透露，一個早期血管內皮細胞功能異常的訊息。及早控制高血壓、高血脂等各項危險因子，並且運用現有可減少微白蛋白尿的藥物，將能進一步減少標的器官受損害，或發生心血管疾病的危險性。

## 參考文獻

1. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 809-25.
2. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, 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.
3. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
4. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7: 35-43.
5. Tamsma JT, van den BJ, Bruijn JA, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37: 313-20.
6. Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992; 41: 840-6.
7. Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, et al. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *QJM* 1994; 87: 601-7.
8. Mogyrosi A, Ziyadeh FN. Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 243-53.
9. Feld LG, Van Liew JB, Galaske RG, Boylan JW. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 1977; 12: 332-43.
10. Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L, et al. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 855-8.
11. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5.
12. Yeo TK, Senger DR, Dvorak HF, Freter L, Yeo KT. Glycosylation is essential for efficient secretion but not for permeability-enhancing activity of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor). *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 1568-75.
13. Bigazzi R, Bianchi S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 10-4.
14. Pontremoli R. Microalbuminuria in essential hypertension-its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2113-5.
15. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension* 1997; 30: 1135-43.
16. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1933-9.
17. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 189S-97S.
18. Lydakis C, Efstratopoulos A, Lip GY. Microalbuminuria in hypertension: is it up to measure? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 695-7.
19. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, et al. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1165-70.
20. Zouvanis M, Raal FJ, Joffe BI, Seftel HC. Microalbuminuria is not associated with cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1995; 113: 289-92.
21. Kaysen GA. Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 548-51.
22. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction-the Hoorn Study. *Kidney Int* 2004; 92: S42-S44.
23. Cooke MS, Lunec J, Evans MD. Progress in the analysis of urinary oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1601-14.
24. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1324-9.



25. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, Van H, V. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 55-68.
26. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-23.
27. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
28. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869-74.
29. Yudkin JS. Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med* 1992; 24: 517-22.
30. Pontremoli R, Sofia A, Tirota A, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2550-8.
31. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 219-23.
32. 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: 32-5.
33. Arnlov 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: 969-75.
34. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.
35. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 1988; 2: 530-3.
36. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
37. 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.
38. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
39. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8.
40. 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.
41. Halimi JM, Forhan A, Balkau B, et al. Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-46.
42. 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: 901-6.
43. Pedrinelli R, Bello VD, Catapano G, et al. Microalbuminuria is a marker of left ventricular hypertrophy but not hyperinsulinemia in nondiabetic atherosclerotic patients. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 900-6.
44. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens* 1996; 9: 334-41.
45. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994; 41: 211-8.
46. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 420-4.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
48. Gaber L, Walton C, Brown S, Bakris G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994; 46: 161-9.
49. 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: 253-9.
50. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 5519-24.
51. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.

## Microalbuminuria, A Sign Usually Ignored

Pei-Hsien Lee<sup>1,2</sup>, Hung-Yu Chang<sup>1,2</sup>, Chun-Wu Tung<sup>1,2,3</sup>, Yung-Chien Hsu<sup>1,2</sup>, Chen-Chou Lei<sup>1,2</sup>,  
Hsun-Hao Chang<sup>1,2</sup>, Ya-Hsueh Shih<sup>1,2</sup>, and Chun-Liang Lin<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Nephrology, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Chronic kidney disease care center, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi, Taiwan;*

<sup>3</sup>*School of traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taiwan*

Earlier study demonstrated that microalbuminuria was the earliest clinical finding of diabetic nephropathy and it also indicates higher risk in progress to end stage of renal disease. However, subsequent reports found an association between microalbuminuria and cardiovascular disease in nondiabetics and diabetics. Microalbuminuria has been recognized as a sign of endothelial dysfunction. The association between microalbuminuria and chronic disease, such as hypertension, dyslipidemia, or insulin-resistance, have also been proposed. Deferent from earlier definition of microalbuminuria, recently study has found that the risk of cardiovascular rises as the patients's microalbuminuria is equal or more than 30 mg/day (20  $\mu$ g/min) or urine albumin-to-creatinine ratio is equal or more than 30 mg/g. The pathophysiology and clinical application of microalbuminuria are reviewed in this article. ( J Intern Med Taiwan 2009; 20: 275-284 )