

Συσχέτιση μικρολευκωματινουρίας και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με τις συνιστώσες της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς

Π.Ι. Κλουφέτος
Γ.Π. Βυσσούλης
Ε.Α. Καρπάνου
Α.Γ. Μαρινάκης
Χ.Κ. Σταυροθεόδωρος
Α.Φ. Κόκκινος
Π.Κ. Τούτουζας

Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική και
Α' Καρδιολογική Κλινική
ΩΚΚ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ μικρολευκωματινουρίας (μΛ), υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ), και των συνιστωσών της ΑΠ [συστολικής (ΣΑΠ), διαστολικής (ΔΑΠ) και πίεσης παλμού (ΠΠ)]. Μελετήθηκαν 4170 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εξ αυτών 586 ήταν διαβητικοί. Μετρήθηκαν ή υπολογίστηκαν οι συνιστώσες της ΑΠ, ο ΔΜΑΚ, η νεφρική λειτουργία, η αποβολή λευκώματος (μικρολευκωματινουρία και α1-μικροσφαιρινουρία) και ο λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη στα ούρα 24-ώρου με τις κλασικές μεθόδους. Η μικρολευκωματινουρία συσχετίζεται θετικά με τη συστολική και τη διαφορική ΑΠ στους ασθενείς της μελέτης με ιδιοπαθή υπέρταση ($r = 0.415$ για ΣΑΠ και $r = 0.417$ για ΠΠ) καθώς και μετά τη διόρθωση για το διαβήτη ($r = 0.3245$ για ΣΑΠ και $r = 0.3219$ για ΠΠ). Παρόμοια συσχέτιση παρατηρείται και για την ΥΑΚ. Η ΔΑΠ δεν συσχετίστηκε με καμιά από τις παραπάνω παραμέτρους. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό μικρολευκωματινουρία και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σχετιζόμενες με τη συστολική υπέρταση και την πίεση παλμού. Η μικρολευκωματινουρία και η ΥΑΚ είναι γνωστοί σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνάγεται ότι σημαντικές συνιστώσες αυτού του κινδύνου είναι η ΣΑΠ και η ΠΠ. Η σχέση αυτή χωρεί ανεξάρτητα αν οι ασθενείς είναι διαβητικοί ή όχι. Υποθέτουμε δε ότι αποτελούν εκφράσεις της ίδιας νοσολογικής οντότητας, μιας αγγειακής νόσου (sick vessel disease).

Η έκτη έκθεση της JNC σχετικά με τη σταδιοποίηση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) έδωσε έμφαση τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική πίεση για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁵⁷. Η διαφορική πίεση (ή πίεση παλμού) μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο σε αυτήν την αξιολόγηση⁴⁸.

Εξάλλου, ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα παρουσιάζει αύξηση παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της μικρολευκωματινουρίας⁵⁶. Η παρουσία μικρολευκωματινουρίας σε >9000 συμμετέχοντες στη μελέτη HOPE, συσχετίστηκε με αυξημένο σχετικό κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο σε διαβητικούς και μη ασθενείς (1,97:1 και 1,61:1 αντίστοιχα).

Επίσης, η ύπαρξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) σε υπερτασικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από τη γεωμετρία της, συνδέεται με εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας⁵⁴. Η ΥΑΚ, επιπλέον, σε πολυάριθμες μελέτες έχει καθοριστεί σαφώς ως μείζων και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Η ΥΑΚ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αιφνίδιου θανάτου και ολικής θνητότητας. (54)

Θετική συσχέτιση μικρολευκωματινουρίας και υπέρτασης έχει αναφερθεί στο παρελθόν, κυρίως σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, αλλά και σε μη διαβητικούς^{56,58}.

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να ερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση και ποια μεταξύ της ύπαρξης ή μη μικρολευκωματινουρίας, ΥΑΚ και αρτηριακής υπέρτασης, ως προς τη συστολική συνιστώσα, τη διαστολική συνιστώσα αλλά και την πίεση παλμού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τέσσερις χιλιάδες εκατόν εβδομήντα ασθενείς και των δυο φύλων (2356 άνδρες και 1814 γυναίκες) με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I έως III περιλαμβάνονταν στη μελέτη. Στους ασθενείς που ήδη έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή προηγήθηκε περίοδος έκπλυσης (washout) 15 ημερών και στη

συνέχεια διενεργήθηκε κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος μέσα από τον οποίο ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση εξαιρέθηκαν. Ασθενείς με οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο ή συστηματικό νόσημα, ενδοκρινολογικές, κλινικά σημαντική νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, συμπτωματική στεφανιαία νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άλλη σοβαρή πνευμονική νόσο, ιστορικό πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κοιλιακές αρρυθμίες ή διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής, σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<55 bpm) ή ταχυκαρδία (>100 bpm), έκδηλη παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος >36 kg/m²) δεν περιλαμβάνονταν στη μελέτη. Σε κάθε επίσκεψη μετρήθηκε η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και υπολογίστηκε σε κάθε μέτρηση η διαφορική πίεση ή πίεση παλμού σε ηρεμία στην καθιστή θέση. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο τυχαίου μηδενισμού (random zero sphygmomanometer). Καταγράφηκαν τρεις μετρήσεις με μεσοδιάστημα ενός λεπτού και χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή που προέκυψε από τις μετρήσεις αυτές. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Από τους 4170 ασθενείς της μελέτης, 36,9% ήταν καπνιστές, 14,1% διαβητικοί και 53,4% με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 53,5 έτη, η αρτηριακή τους πίεση ήταν 165/102. Μεμονωμένη διαστολική υπέρταση είχαν 1533, 2163 συστολοδιαστολική υπέρταση και 474 μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Η ομαδο-

Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

ΑΠ	ΜΑΥ	ΣΔΥ	ΜΣΥ	Σύνολο
Ασθενείς (n)	1533	2163	474	4170
Άνδρες /Γυναίκες (n)	876/657	1260 / 903	220 / 254	2356 / 1814
Ηλικία (έτη)	45,9±11,2	55±10,7	71,1 ± 9	53,5±13,1
Καπνιστές (%)	548 (35,7)	843 (39)	149 (31,4)	1540 (36,9)
Διαβητικοί (%)	64 (4,2)	385 (17,8)	137 (28,9)	586 (14,1)
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (%)	421 (27,5)	1422 (65,7)	390 (82,3)	2233 (53,5)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	149,1±6,2	173,8±11,9	178,1±10,9	165,2±15,9
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	103,3±4,2	105,6±6,6	88,1±3,4	102,8±15,9
Πίεση παλμού (mmHg)	45,8±7,2	68,2±11,4	90±11,8	62,4±17,6
Κάθαρση κρεατινίνης	159,6±63,9	152,4±66,5	119,4±55,3	152,7±65,7
Μικρολευκωματίνη (mg/L)	22,0±17,8	36,5±31,3	51,1±35,6	32,8±29,2
Μικρολευκωματίνη (mg/24h)	32,6±27	58,6±61,4	74±64,2	50,7±53,9
α1μικροσφαιρίνη (mg/L)	6,57±3,23	8,84±5,25	10,77±5,08	8,23±4,79
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη	38,5±19,2	74,4±37,1	96,1±45,5	71,1±35,6
Μικρολευκωματινουρία (>20mg/L)	511 (33,3)	1260 (58,3)	348 (73,4)	2119 (50,8)
Μικροσφαιρινουρία (>8mg/L)	332 (21,7)	979 (45,3)	312 (65,8)	1623 (38,9)
Μικρολευκωματινουρία (>30mg/24h)	539 (35,2)	1371 (63,4)	375 (79,1)	2285 (54,8)
Λόγος Λ/Κ (>30)	318 (20,7)	1099 (50,8)	350 (73,8)	1767 (42,4)

ποίηση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Framingham Study. Οι βιοχημικές παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι παρακάτω: κρεατινίνη ορού και ούρων 24h και υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min), μικρολευκωματίνη (mg/L και mg/24h, με όριο τα 20 και 30 mg αντίστοιχα) και α_1 -μικροσφαιρίνη (mg/L, με όριο τα 8 mg/L) ούρων εικοσιτετράωρου, ενώ υπολογίσθηκε κι ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη (Λ/Κ, με όριο το 30) ούρων 24ωρου (ACR, albumin/creatinine ratio).

Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο μετρήθηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστεράς κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή και υπολογίσθηκε ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (g/m^2) με τις κλασικές μεθόδους⁵⁹.

Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε τεταρτημόρια ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), ως προς τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) και ως προς την πίεση παλμού (ΠΠ). Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των τεταρτημορίων αρτηριακής πίεσης, υπολογίσθηκαν οι τιμές του συντελεστή F του Fisher, μετά από ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA). Εξάλλου, αξιολογήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης r του Pearson, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης παλμού με τις παραμέτρους λευκωματουρίας και το λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη (Λ/Κ) ούρων 24h.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους 4170 υπερτασικούς ασθενείς που μελετήθηκαν, η επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας ήταν 50,8%, της α_1 μικροσφαιρινουρίας 38,9%, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) 53,4% και του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) 14,1% (Πίν. 1).

Οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση (ΜΣΥ) είχαν μεγαλύτερη ηλικία (71,1 έτη) σε σχέση με τους ασθενείς με συστολοδιαστολική υπέρταση (ΣΔΥ, 55 έτη) και με τους ασθενείς με μεμονωμένη διαστολική υπέρταση (ΜΔΥ, 45,9 έτη). Παρουσίαζαν μεγαλύτερη επίπτωση διαβήτη (28,9%) έναντι των ασθενών με ΣΔΥ (17,8%) και των ασθενών με ΜΔΥ (4,2%). Επίσης, είχαν συχνότερα ΥΑΚ (82,3%) έναντι των ασθενών με ΣΔΥ (65,7%) και των ασθενών με ΜΔΥ (27,5%). Εξάλλου, παρουσίαζαν σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση μικρολευκωματινουρίας (73,4%) έναντι των ασθενών με ΣΔΥ (58,3%) και των ασθενών με ΜΔΥ

(33,3%), όπως αντίστοιχα α_1 μικροσφαιρινουρίας (79,1%) έναντι 63,4% και 35,2% των ασθενών με ΣΔΥ και ΜΔΥ αντίστοιχα. Υψηλότερη απέκκριση μικρολευκωματίνης (51,1 mg/L) και α_1 μικροσφαιρίνης (10,7 mg/L) παρουσίαζαν οι ασθενείς με ΜΣΥ σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔΥ (36,5 mg/L και 8,8 mg/L αντίστοιχα) και τους ασθενείς με ΜΔΥ (22 mg/L και 6,57 mg/L αντίστοιχα).

Η κάθαρση κρεατινίνης ενώ ήταν εντός φυσιολογικών ορίων για όλους τους ασθενείς, παρουσίαζε μια σχετική μείωση στους ασθενείς με ΜΣΥ σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν ΣΔΥ και ΜΔΥ (Πίν. 1).

Η συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίζεται με την άνοδο της ηλικίας. Επίσης εμφανίζει θετική συσχέτιση τόσο με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, α_1 -μικροσφαιρινουρίας και παθολογικών τιμών του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη (Λ/Κ), όσο και με την επιδείνωση αυτών των παραμέτρων, υψηλότερη απέκκριση μικρολευκωματίνης και α_1 -μικροσφαιρίνης σε μεγαλύτερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας από 28,2% στο 1^ο τεταρτημόριο ανέρχεται σε 44,5% στο 2^ο τεταρτημόριο και σε 59,8% και 73,4% στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο συστολικής πίεσης αντίστοιχα, η επίπτωση της α_1 μικροσφαιρινουρίας από 17,8% στο 1^ο τεταρτημόριο ανέρχεται σε 32,2% στο 2^ο και σε 44,6% και 63,6% στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο αντίστοιχα. Η μικρολευκωματινουρία αυξάνει από 20 mg/l στο 1^ο τεταρτημόριο σε 51 mg/l στο 4^ο τεταρτημόριο. Παρόμοια αύξηση παρατηρείται και για την α_1 μικροσφαιρίνη. Η επίπτωση του ΣΔ παρουσιάζει αύξηση με την άνοδο της συστολικής αρτηριακής υπέρτασης από 3% στο 1^ο τεταρτημόριο σε 28,9% στο 4^ο. Η επίπτωση της ΥΑΚ παρουσιάζει σχεδόν γραμμική αύξηση με την άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η κάθαρση της κρεατινίνης είναι ανεξάρτητη της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η συχνότητα των καρπιτών είναι παρόμοια και στα τέσσερα τεταρτημόρια ΣΑΠ (Πίν. 2).

Παρόμοιες συσχετίσεις της μικρολευκωματινουρίας, της α_1 μικροσφαιρινουρίας, της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, του ΣΔ, της κάθαρσης της κρεατινίνης, του λόγου Λ/Κ και της ηλικίας έχουμε τόσο με την άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης όσο και με την αύξηση της πίεσης παλμού (Πίν. 3).

Όσον αφορά τη διαστολική αρτηριακή πίεση, δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με τις προανα-

Πίνακας 2. Τιμές των παραμέτρων που μελετήθηκαν, ανάλογα με τα τεταρτημόρια της συστολικής αρτηριακής πίεσης

Τεταρτημόρια ΣΑΠ Αριθμός ασθενών	1ο 1151	2ο 956	3ο 1064	4ο 999
Άνδρες/Γυναίκες	639 / 512	557 / 399	609 / 455	551 / 448
Ηλικία	44,9±11	51,9±11,6	56,4±11,1	61,8±12,4
Καπνιστές	399 34,7%	361 37,8%	404 38%	376 37,6%
Διαβητικοί	35 3%	84 8,8%	178 16,7%	289 28,9%
Υπερτροφία αρ. κοιλίας	269 23,4%	413 43,2%	704 66,2%	847 84,8%
Συστολική πίεση	146,7±5,2	159±3,1	170±3	186,8±9,7
Διαστολική πίεση	1,3,2±3,8	103±5,7	102,1±7,8	102,8±11,5
Πίεση παλμού	43,5±6,3	56,6±6,8	68,0±8,5	84,0±13,3
Κάθαρση κρεατινίνης	162,3±65,2	149,3±59,7	157±70,2	136,4±62,2
Μικρολευκωματίνη (mg/L)	20±16,2	27,1±21,3	34,9±26,7	50,8±39,1
Μικρολευκωματίνη (mg/day)	29,7±25,2	41,1±37,2	53,9±45,1	80,9±80
α1μικροσφαιρίνη (mg/L)	6,26±2,87	7,34±3,52	8,5±4,67	11,03±6,18
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη	32,4±16,1	51,2±25,5	62,6±30,7	98,8 ±48
Μικρολευκωματινουρία (>20mg/L)	325 28,2%	425 44,5%	636 59,8%	733 73,4%
Μικροσφαιρινουρία (8mg/L)	205 17,8%	308 32,2%	475 44,6%	635 63,6%
Μικρολευκωματινουρία (>30mg/day)	350 30,4%	475 49,7%	688 64,7%	772 77,3%
Λογος λευκωματίνης/κρεατινίνη	187 16,2%	330 34,5%	532 50%	718 71,9%

Πίνακας 3. Τιμές των παραμέτρων που μελετήθηκαν, ανάλογα με τα τεταρτημόρια της διαφορικής αρτηριακής πίεσης

Τεταρτημόρια πίεσης παλμού Αριθμός ασθενών	1ο 1069	2ο 1194	3ο 949	4ο 958
Άνδρες /Γυναίκες	662 / 407	549 / 645	605 / 344	540 / 418
Ηλικία	43,2±9,9	51,2 ± 10,7	55,6±10,1	65,8±10,8
Καπνιστές	384 35,9%	442 37%	372 39,2%	342 35,7%
Διαβητικοί	26 2,4%	108 9%	169 17,8%	283 29,5%
Υπερτροφία αρ. κοιλίας	260 24,3%	544 45,6%	629 66,3%	800 83,5%
Συστολική πίεση	147±6,3	160,7±6,7	171,8±7,5	184,6±11,7
Διαστολική πίεση	104,9±4,5	104,4±5,3	104,1±7,1	97,1±10,3
Πίεση παλμού	42,2±5,2	56,3±4,6	67,7±3,9	87,5±10,4
Κάθαρση κρεατινίνης	167,8±67,4	145,3±57,8	160,9±72	129,2±59
Μικρολευκωματίνη (mg/L)	21,1±17,8	25,7±19,4	35,9±8,6	51,6±38,9
Μικρολευκωματίνη (mg/day)	31,5±26,8	39,1±35,5	57,4±53,2	80,1±77,4
α1μικροσφαιρίνη (mg/L)	6,34±3,09	7,20±3,35	8,77±5,35	11,07±5,79
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη	33,4±16,6	47,7±23,7	65±31,9	99,9±48,3
Μικρολευκωματινουρία (>20mg/L)	324 30,3%	516 43,2%	573 60,4%	706 73,7%
Μικροσφαιρινουρία (8mg/L)	201 18,8%	360 30,2%	440 46,4%	622 64,9%
Μικρολευκωματινουρία (>30mg/day)	351 32,8%	558 46,7%	620 65,3%	758 78,9%
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη	187 17,5%	395 33,1%	488 51,4%	697 72,8%

φερθείσες παραμέτρους. Επιβεβαιώνεται όμως η αρνητική συσχέτιση της με την άνοδο της ηλικίας (Πίν. 4).

Στον πίνακα 5 δίνονται οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης r της αρτηριακής πίεσης με τη λευκωματινουρία, πριν και μετά τη διόρθωση με το μεταβολισμό σακχάρου. Επιβεβαιώνεται η ισχυρή θετική συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας και της α_1 μικροσφαιρινουρίας τόσο με τη συστολική αρτηριακή πίεση όσο και με την πίεση παλμού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κυρίαρχο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η μικρολευκωματινουρία παρουσιάζει υψηλό βαθμό συσχέτισης τόσο με τη συστολική αρτηριακή πίεση όσο και με την πίεση παλμού και στους διαβητικούς και στους μη διαβητικούς ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών⁴ Η θετική αυτή συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τη νεφρική λειτουργία. Αν και η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με κλινι-

Πίνακας 4. Τιμές των παραμέτρων που μελετήθηκαν, ανάλογα με τα τεταρτημόρια της διαστολικής αρτηριακής πίεσης

Τεταρτημόρια ΔΑΠ Αρ. ασθενών	1ο 1015	2ο 786	3ο 1251	4ο 1118
Άνδρες /Γυναίκες	656 / 359	409 / 377	623 / 628	668 / 450
Ηλικία	63,6±13,3	53,6±12,3	49,7±11	48,6±10,5
Καπνιστές	311 30,6%	306 38,9%	469 37,5%	454 40,6%
Διαβητικοί	217 21,4%	96 12,2%	132 10,6%	141 12,6%
Υπερτροφία αρ. κοιλίας	633 62,4%	358 45,5%	570 45,6%	672 60,1%
Συστολική πίεση	169,2±15,8	160,7±14,1	160,9±13,9	169,6±17,2
Διαστολική πίεση	93,4±6	101±1	103,8±1,4	111,3±5,5
Πίεση παλμού	75,8±19,4	59,6±14,2	57±14	58,3±15,1
Κάθαρση κρεατινίνης	140,1±63	152,3±65,5	159,4±67,6	154,8±64,2
Μικρολευκωματίνη (mg/L)	39,8±33,1	29,9±26	28,4±23,9	33,5±31,8
Μικρολευκωματίνη (mg/day)	59,8±58,3	46,1±48,1	43,2±41,8	54,2±63,3
α1μικροσφαιρίνη (mg/L)	9,31±4,95	7,71±3,88	7,54±4,44	8,37±5,39
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης	89±44,5	59,5±29,7	57,2±28,6	69,8±34,9
Μικρολευκωματινουρία (>20mg/L)	591 58,2%	373 47,5%	579 46,3%	576 51,5%
Μικροσφαιρινουρία (8mg/L)	517 50,9%	277 35,2%	405 32,4%	424 37,9%
Μικρολευκωματινουρία (>30mg/day)	647 63,7%	403 51,3%	619 49,5%	616 55,1%
Λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης	536 52,8%	302 38,4%	448 35,8%	481 43%

Πίνακας 5. Τιμές του συντελεστή συσχέτισης r της αρτηριακής πίεσης με τη λευκωματινουρία, πριν και μετά τη διόρθωση με το μεταβολισμό σακχάρου (* p<0,0001).

Χωρίς διόρθωση	ΣΑΠ	ΔΑΠ	ΠΠ
Μικρολευκωματίνη/L	0,415*	-0,093*	0,417*
Μικρολευκωματίνη/24h	0,372*	-0,029	0,351*
α1 μικροσφαιρίνη	0,390*	-0,065*	0,382
Λόγος Λ/Κ	0,469*	-0,153*	0,493*
Με διόρθωση	ΣΑΠ	ΔΑΠ	ΠΠ
Μικρολευκωματίνη/L	0,3245*	-0,0549*	0,3219*
Μικρολευκωματίνη/day	0,3004*	0,0033	0,2728*
α1 μικροσφαιρίνη	0,3063*	-0,0285	0,2931*
Λόγος Λ/Κ	0,3861*	-0,1211*	0,4090*

κά σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, παρατηρήθηκε ωστόσο μια σχετική μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης στην ομάδα των ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το μεγάλο μέσο όρο ηλικίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται με την άνοδο της ηλικίας.

Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας με τη διαστολική αρτηριακή πίεση στο υλικό της παρούσας μελέτης, ενώ από τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας δεν αναφέρονται μελέτες όπου να έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης αυτών των δύο παραμέτρων.

Ένα άλλο, εξίσου σημαντικό εύρημα της με-

λέτης μας είναι η ισχυρή θετική συσχέτιση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με τη συστολική αρτηριακή πίεση και την πίεση παλμού, εύρημα το οποίο επίσης συμφωνεί με ευρήματα άλλων μελετών^{4,46}. Και εδώ δεν βρέθηκε συσχέτιση, αν και αναζητήθηκε, της ΥΑΚ με τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Δεν έγινε άμεση σύγκριση της μικρολευκωματινουρίας και της ΥΑΚ στην παρούσα μελέτη, αν και βιβλιογραφικά αναφέρεται αυτή η συσχέτιση και έχει αποδειχθεί ισχυρή^{4,5,54}.

Παρεμπίπτοντα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι η θετική συσχέτιση που παρουσιάζει η συστολική αρτηριακή πίεση με την ηλικία και την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη.

Στους υπερτασικούς ασθενείς, κλασικές εκφράσεις βλάβης οργάνων-στόχων είναι η εμφάνιση της υπερτροφίας από το μυοκάρδιο και μικρολευκωματινουρίας από τους νεφρούς. Συνδέονται μεταξύ τους, η συστολική αρτηριακή πίεση / πίεση παλμού η μικρολευκωματινουρία και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με σχέση αιτίας-αποτελέσματος, ως προς την εμφάνιση ή και την επιδείνωση, ή αποτελούν εκφράσεις της ίδιας νοσολογικής οντότητας, μιας αγγειακής νόσου; (sick vessel disease) έχουν κοινή αιτία και μηχανισμούς ή και κοινή γενετική βάση;

Μπορεί να υποθέσει κανείς βέβαια ότι μπορεί να υφίσταται γενετική προδιάθεση για τη βλάβη των αγγείων. Η μικρολευκωματινουρία μπορεί να προηγείται της εμφάνισης υπέρτασης σε παιδιά υπερτασικών γονέων¹. Σε άλλη μελέτη, νορμοτασι-

κά άτομα που παρουσίαζαν μικρολευκωματινουρία είχαν υψηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης (129 έναντι 118 mmHg)². Εξάλλου, είναι γνωστό ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι ένας παράγοντας κινδύνου με κληρονομική προδιάθεση και συνδέεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί όμως και να προηγείται της εμφάνισης της υπέρτασης².

Η παράλληλη υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, η μείωση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των αγγείων και η μείωση της λευκωματουρίας με AMEA και αναστολείς του υποδοχέα 1 της αγγειοτασίνης II, στρέφουν την προσοχή σ' ένα κοινό παθογενετικό μηχανισμό, όπου κεντρικό ρόλο έχει ο άξονας ρενίνης και πιθανόν κι άλλοι νευροορμονικοί παράγοντες.

Η αυξημένη πίεση παλμού και η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση υποδηλώνει αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία. Η αυξημένη δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών (αορτής) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή θνητότητα σε υπερτασικούς ασθενείς⁵⁵. Η αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών είναι αποτέλεσμα τόσο λειτουργικών όσο και δομικών εκτροπών. Εκτός από τη λειτουργική αγγειακή σκληρότητα λόγω αυξημένης τοιχωματικής πίεσης, η ενεργοποίηση διάφορων νευροορμονικών μηχανισμών αυξάνει τη δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών. Έχουν ενοχοποιηθεί η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, η ινσουλίνη, ο διαβήτης, η πρόσληψη Νατρίου, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, η αυξημένη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης, ο πολυμορφισμός του γονιδίου του MEA και του υποδοχέα 1 της αγγειοτασίνης II καθώς και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.^{6-10,51,52} Η ενδοθηλιοεξαρθρώμενη αγγειοδιαστολή στην υπέρταση πάσχει² για παράδειγμα, η αγγειοδιαστολή σαν απάντηση σε ορισμένα ερεθίσματα είναι μειωμένη σε "υγιείς" ηλικιωμένους με μικρολευκωματινουρία σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία². Μια από τις πρώιμες μεταβολές που συσχετίζονται με την υπέρταση είναι η αύξηση της οξειδωτικής τάσης (oxidative stress). Οι μεταβολές που οφείλονται σ' αυτό, συμπεριλαμβανομένων της ελάττωσης του NO και της αύξησης του ιστικού MEA, καθώς και των τοπικών μεσολαβητών, οδηγούν εκτός των άλλων (θρόμβωση, φλεγμονή, αγγειοσύσπαση, ρήξη της αθηρωματικής πλάκας), και σε μεταβολή στη δομή των αγγείων^{43,44}.

Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται εκδήλωση αγγειακής νόσου σε προκλινικό στάδιο¹¹, εμ-

φανίζεται όταν δυσλειτουργεί το ενδοθήλιο των αγγείων στους νεφρούς¹² και θα πρέπει να θεωρηθεί σαν ένδειξη, μέσω των τριχοειδών του σπειράματος, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων όλου του οργανισμού¹³. Πριν από 20 έτη ο Parving κατέδειξε ότι η μικρολευκωματινουρία συσχετίζεται με αυξημένη διατριχοειδική διαφυγή (capillary leak) λευκωματίνης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση¹⁴. Η στενή σχέση μεταξύ της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα και της αγγειακής διαπερατότητας κάνουν τη μικρολευκωματινουρία έναν εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη πιθανής φλεγμονώδους διεργασίας. Η μικρολευκωματινουρία έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και ινωδογόνου⁴⁷, που αποτελούν δείκτες φλεγμονής. Οι νεφροί είναι τοποθετημένοι ιδεωδώς να μεγιστοποιούν οποιαδήποτε μικρή αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας στη συστηματική κυκλοφορία. Οι νεφρώνες δέχονται το 25% της καρδιακής παροχής. Από τα 70 kg λευκωματίνης που διέρχονται από τους νεφρούς κάθε 24h, λιγότερο από 0,01% περνά στο υπερδιήθημα (< 7gr/24h) και σχεδόν όλη η λευκωματίνη επαναπροσλαμβάνεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Μια μικρή αύξηση της τάξης του 1% της συστηματικής αγγειακής διαπερατότητας, σαν απάντηση σε κάποια φλεγμονώδη διεργασία θα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση κατά 70 mg της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα.

Ο ενθετικός πολυμορφισμός (insertion polymorphism) του γονιδίου του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης II, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας του MEA, έχει συσχετισθεί με μικρολευκωματινουρία¹⁵. Η αγγειοτασίνη II (AII) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ισχυρό προφλεγμονώδη παράγοντα και το σημαντικότερο ίσως ερέθισμα δημιουργίας οξειδωτικού stress¹⁶. Πολύ παραστατικά, σήμερα η AII θεωρείται σαν το σπίρτο που πυροδοτεί το οξειδωτικό stress (the match that lights oxidative stress)¹⁷ και οδηγεί σε χρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε ινσουλινοαντοχή και σε υπερινσουλιναϊμία²¹. Τα παγκρεατικά β-κύτταρα έχουν πολύ μικρότερη δυνατότητα αποκομιδής των ελευθέρων ριζών από ότι οι άλλοι ιστοί αφενός, και αφετέρου αδυνατούν να προσαρμόσουν αποτελεσματικά την έκφραση των αντιοξειδωτικών τους ενζύμων σαν απάντηση στο χρόνιο οξειδωτικό stress¹⁸. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου καταρχήν προκαλούν υπερπλασία των β-

κυττάρων του παγκρέατος¹⁹. Αφού έχει επιτευχθεί η μέγιστη υπερπλασία των β-κυττάρων, η συνεχώς αυξανόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου σταδιακά καταστρέφει τα β-κύτταρα και εμφανίζεται ανεπάρκεια ινσουλίνης²⁰. Η μικρολευκωματινουρία έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, ινσουλινοαντοχής, καθώς και με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα²². Αυτή η αλληλουχία των γεγονότων, η υπερπλασία των β-κυττάρων, λόγω οξειδωτικού στρες αλλά και λόγω της ινσουλινοαντοχής, και η καταστροφή των β-κυττάρων αργότερα είναι χαρακτηριστικά της ανάπτυξης του διαβήτη τύπου II, και θα μπορούσε να ερμηνεύσει την υψηλού βαθμού συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας και της επίπτωσης του διαβήτη που εμφανίζεται στην παρούσα μελέτη.

Η ινσουλίνη, όχι μόνο προάγει τη δράση άλλων αυξητικών παραγόντων, αλλά και διεγείρει απευθείας την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αυξάνοντας την αρτηριακή δυσκαμψία²³, γεγονός που έχει σαν συνέπεια την αύξηση της συστολικής πίεσης και της πίεσης παλμού. Η ινσουλίνη εξάλλου έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί:

1) Η υπερινσουλιναϊμία προκαλεί υπερτροφία μέσω των IGF-I υποδοχέων αλλά και μέσω των υποδοχέων ινσουλίνης²⁴.

2) Η πρόσληψη γλυκόζης αφ' εαυτής έχει υπερτροφική δράση. Οι κύριοι μεταφορείς γλυκόζης στην καρδιά είναι ο GLUT-1 και ο GLUT-4, εκ των οποίων ο GLUT-1 είναι ο κυριότερος για τη βασική μεταφορά της γλυκόζης. Συνήθεις θεραπευτικές δόσεις thiazolidinedione troglitazone οδηγούν σε 3-4 φορές αύξηση του GLUT-1 και σε περίπου διπλάσια αύξηση του GLUT-4 σε πειραματικές συνθήκες²⁵. Υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου οδηγούν σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας²⁶.

3) Η υπερινσουλιναϊμία προκαλεί κατακράτηση νατρίου και ύδατος αυξάνοντας το προφορτίο, το οποίο, ως γνωστόν, πυροδοτεί την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Η αυξημένη συγκέντρωση νατρίου έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένη δυσκαμψία των αγγείων.

4) Η ινσουλινοαντοχή και η υπερινσουλιναϊμία έχει δειχθεί ότι προκαλούν αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, τόσο συστηματικά όσο και στην καρδιά²⁷⁻²⁹, η οποία έχει συσχετισθεί με υπερτροφία του μυοκαρδίου σε πειραματικές μελέτες^{30,31}. Έχουν επίσης βρεθεί αυξημένα επίπεδα

κατεχολαμινών και αυξημένη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης σε άτομα με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας³².

5) Η υπερινσουλιναϊμία προάγει την απελευθέρωση ενδοθηλίνης-1 (ET-1) σε άτομα με ινσουλινοαντοχή³³. Επίσης η ινσουλινοαντοχή έχει συσχετισθεί με διαταραγμένη ισορροπία ανάμεσα στις αγγειοσυσπαστικές δράσεις της ET-1 και τις αγγειοδιασταλτικές δράσεις του NO³⁴, γεγονός που χαρακτηρίζει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

6) Η ινσουλινοαντοχή έχει συσχετισθεί με αυξημένη αγγειοσυσπαστική απάντηση στην αγγειοτασίνη II³⁵, με μειωμένη αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ινσουλίνη³⁶, με διαταραχή της μικροκυκλοφορίας³⁷ και με μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να αυξήσει την αορτική διατασιμότητα³⁸. Η υπερινσουλιναϊμία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της αλδοστερόνης σε παχύσαρκους με ινσουλινοαντοχή³⁹. Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη μυοκαρδιακής ίνωσης⁴⁰, γεγονός που χαρακτηρίζει την παθολογική υπερτροφία του μυοκαρδίου.

Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας έχει προταθεί ως πιθανή αιτία αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας. Ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχουν μειωμένη ευαισθησία στους μεσολαβητές του συμπαθητικού συστήματος, γεγονός που θα μπορούσε αντιρροπιστικά να οδηγήσει σε υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος⁴¹. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα έχει επίσης προταθεί ως δυνητική αιτία ινσουλινοαντοχής⁴².

Η παράλληλη επιδείνωση της μικρολευκωματινουρίας καθώς και η αύξηση της επίπτωσής της, η αύξηση της επίπτωσης της υπερτροφίας και του διαβήτη, η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθώς και η αύξηση της πίεσης παλμού με την άνοδο της ηλικίας πιθανόν να οφείλονται στη συνεχή αλληλεπίδραση των συνιστωσών του περιγραφέντος μηχανισμού.

Επειδή η αυξημένη πίεση παλμού^{48,49}, η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση καθώς και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελούν, ξεχωριστά ο καθένας, δείκτες αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας και επειδή η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας συσχετίζεται με κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους ξεχωριστά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μας βοηθούν να κατανοήσουμε καλύτερα τη σημασία της μικρολευκωματινουρίας ως δείκτη αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπλέον το γεγονός ότι η μικρολευκωματινουρία

συσχετίζεται με το κάπνισμα, με ελαττωμένα επίπεδα HDL, με διαταραχές της ομοκυστεϊνής ορού, (37,41,50) με αυξημένα επίπεδα του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση⁴⁹, θα μπορούσε να αναδείξει τη μικρολευκωματινουρία ως ένα γενικό δείκτη πάθησης των αγγείων.

Οι περιορισμοί της μελέτης αυτής περιλαμβάνουν κυρίως τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, σε σχέση με την 24ωρη καταγραφή της. Βέβαια, όλες οι μελέτες επιβίωσης στην αρτηριακή υπέρταση χρησιμοποιούν μετρήσεις ιατρείου.

Έτσι, συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό μικρολευκωματινουρία και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σχετιζόμενες με τη συστολική υπέρταση και την πίεση παλμού. Η μικρολευκωματινουρία και η ΥΑΚ είναι γνωστοί σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνάγεται ότι σημαντικές συνιστώσες αυτού του κινδύνου είναι η ΣΑΠ και η ΠΠ. Η σχέση αυτή χωρεί ανεξάρτητα αν οι ασθενείς είναι διαβητικοί ή όχι. Υποθέτουμε δε ότι αποτελούν εκφράσεις της ίδιας νοσολογικής οντότητας, μιας αγγειακής νόσου (sick vessel disease).

SUMMARY

Kloufetos PI, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Marinakis AG, Stavrotheodoros HK, Kokkinos AF, Toutouzas PK. Correlation of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy with the parameters (constituents) of arterial hypertension in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2002; 11: 80-89.

The investigation of correlation of Microalbuminuria (mA), left ventricular hypertrophy (LVH), and Arterial Pressure constituents [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and Pulse Pressure (PP)]. 4170 patients with primary hypertension and normal renal function were studied. Of these, 586 were diabetics. LVMI, renal function, protein excretion (microalbuminuria and α 1-microglobulinuria) and albumin to creatinine ratio in 24 hour urine collection were measured or calculated with classic methods. Microalbuminuria correlates positively with systolic and pulse blood pressure in our study population with primary hypertension ($r = 0.415$ for SBP and $r = 0.417$ for PP), even after correction for diabetes ($r = 0.3245$ for SBP and $r = 0.3219$ for PP). Similar type of correlation obtains for LVH.

Diastolic blood pressure was not correlated with any of the above variables. Patients with primary hypertension have in significant proportion microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in relation to systolic blood pressure and pulse pressure. Microalbuminuria and Left Ventricular Hypertrophy are known important cardiovascular risk factors. We conclude that significant parameters of these risk factors are SBP and PP. This relation is, in effect, independent whether the patients are diabetics or not. We, in addition, suppose that in working together with other risk factors, they result in a disease state that we dare to call sick vessel disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Grunfeld B, Perelstein E, Simsoló R, et al.* Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 15: 257-261.
2. *Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B.* Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinical healthy subjects. *Circulation* 2001; 103(14): 1869-74.
3. *Celentano A, Galderisi M, Garofalo M, et al.* Blood pressure and cardiac morphology in young children of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1998; 6(Suppl 4): 107-109.
4. *Roberto Pedrinelli, Gulia Dell Omo, Giuseppe Penno, et al.* Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48-54.
5. *Gatzka CD, Reid CM, Lux A, et al.* Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure: Hypertension Diagnostic Service Investigators. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 514-6.
6. *Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF.* Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68: 50-58.
7. *Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, et al.* Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolemia, coronary artery disease, or cardiac transplant *Lancet* 1991; 338: 270-273.
8. *Hirai T, Sasayama S, Kwasaki T, Yagi S.* Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
9. *London GN, Marchais SJ, et al.* Aortic and large artery compliance in end stage renal failure. *Kidney* 1990; 37: 137-142.
10. *London GN, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL.* Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflecting in end stage renal disease. *Circulation* 1994; 90: 2786-2796.
11. *Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA.* Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects. *Lancet* 1988; ii: 530-533.
12. *Mimran A, J Ribstein, Du Cailor.* Is microalbuminuria a

- marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* Vol 23: 1018-21.
13. *Bakris G.* Treatment of hypertension in parenchymal disease. ASN Board review Course, San Francisco August 2002.
 14. *Parving HH, Jensen M, Mogensen CE, Evrin PE.* Increased urinary albumin rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; i: 1190-2.
 15. *Kofoed-Enevoldsen A, Foyle WJ, Fernandez M, Yudkin JS.* Evidence of impaired glomerular charge selectivity in non-diabetic patients with microalbuminuria: relevance to cardiovascular disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 450-4.
 16. *Dzau VJ.* Tissue angiotensin and pathophysiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
 17. *O'Donnell VB, Freeman BA.* Interactions between nitric oxide and oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res* 2001; 88: 12-21.
 18. *Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S.* Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46: 1733-42.
 19. *Burdon RH.* Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 775-94
 20. *Yki-Jarvinen H.* Pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 34: 343: 91-5.
 21. *Yudkin JS.* Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28: 433-8.
 22. *Bianchi S, Rigazi, Valtriani C, et al.* Elevated serum insulin levels with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* Vol 23: 681-687.
 23. *Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL.* Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth cells in insulin and IGF-1. *Diabetes* 1989; 38: 123-129.
 24. *Hill DJ, Milner RD.* Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985; 19: 879-886). (Frystyk J, Orskov H. IGF-I, IGF-II, IGF-binding proteins and diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P. International textbook of diabetes mellitus. 2 ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1997: 417-436.
 25. *Bahr M, Spelleken M, Bock M, von Holtey M, Kiehn R, Eckel J.* Acute and chronic effects of troglitazone on isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Diabetologia* 1996; 39: 766-774.
 26. *Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al.* Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone study group. *Diabetes* 1997; 46: 433-439.
 27. *Rowe JM, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L.* Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
 28. *Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemaahl P.* The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 873-879.
 29. *Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, et al.* Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1161-1168.
 30. *Simpson P.* Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983; 72: 732-728.
 31. *Grassi G, Seravalle G, Mancina G.* Left ventricular hypertrophy and sympathetic activity. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 173-179.
 32. *Kelm M, Schafer S, Mingers S, et al.* Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenaline in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 1996; 14: 1357-1364.
 33. *Piatti PM, Monti LD, Conti M, et al.* Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996; 45: 316-321.
 34. *Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, et al.* Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999; 100: 820-825.
 35. *Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH.* Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1994; 94: 2295-2300.
 36. *Laasko M, Edelman S, Brechtel G, Baron AD.* Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-52.
 37. *Lithell H, Lindgarde F, Hellsing K, et al.* Body weight, skeletal muscle morphology, and enzyme activities in relation to fasting serum insulin concentration and glucose tolerance in 48-year-old men. *Diabetes* 1981; 30: 19-25.
 38. *Westerbacka J, Uusikainen A, Makimattila S, Schlenzka A, Yki-Jarvinen H.* Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 2000; 35: 1043-1048.
 39. *Haemi A, Reneland R, Lind L, Lithell H.* Serum aldosterone changes during hyperinsulinemia are correlated to body mass index and insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2001: 19.
 40. *Brilla CG, Matsubara Ls, Weber KT.* Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12A-16A.
 41. *Grassi G, Seravalle G, Mancina G.* Left ventricular hypertrophy and sympathetic activity. *Adv Exp Biol* 1997; 72: 732-738.
 42. *Julius S, Gudbranson T, Jamerson K, Anderson O.* The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Press* 1992: 9-19.
 43. *Pratt RE.* Angiotensin II and the control of cardiovascular structure. *J Am Soc Neph* 1999; 10(suppl 11): S120-128.

44. *Rajagobalan S, Kurz S, et al.* Angiotensin II- mediated hypertension in the rat increases vascular production via membrane NAHD/NADPH OXIDASE activation. Contribution to alteration of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923.
45. *McMurray J, Seidelin PH, Howey JE, Balfour DJ, Struthers AD.* The effect of atrial natriuretic factor on albumin an beta 2-microglobulin excretion in man. *J Hypertens* 1988; 6(10): 783-6.
46. *Post WS, Blumenthal RS, Weiss JL, et al.* Spot urinary albumin-creatinine ratio predicts left ventricular hypertrophy in young hypertensive African-American men. *Am J Hypertens* 2000; 13(11): 1168-72.
47. *Festa A, D'agostino R, Howard Jr G, Mykkaenen L, Russel P, Tracy, Haeffner S.* Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1703-10.
48. *Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L.* Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-564.
49. *Verdecchia P, Scillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C.* Ambulatory pulse pressure a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-988.
50. *Verdecchia P, Scillaci G, Borgioni C, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C.* Prevalence of systolic over pulse pressure on ventricular mass in essential hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23(8): 658-65.
51. *Benetos A, Gautier S, Richard S, et al.* Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor polymorfism on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94(4): 698-703.
52. *Sutton-Tyrrell K, Alcorn HH, Wolfson SK, Kelsey SF, Kuller LN.* Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993; 24: 355-361.
53. *Kannel WB.* Hypertension and the risk of cardiovascular disease. In, *Laragh JH, Brenner WM; Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York: Raven Press, 1990: 101-125.
54. *Βυσσούλης ΓΠ, Μαρινάκης ΑΕ, Καρπάνου ΕΑ, Μπαρμπετσέας ΙΔ, Ρίζος ΙΚ, Τούτουζας ΠΚ.* Ο λόγος μικρολευκωματινουρίας προς κρεατινίνη ως προβλεπτικός δείκτης υπερχοφίας της αριστεράς κοιλίας σε υπερχοφικούς ασθενείς. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1999; 8,2-3: 150-155.
55. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236-41.
56. *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.
57. *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure.* *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
58. *Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM.* Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973.
59. *Sahn D, De Maria A, Kisslo J, Weyman A.* The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.