

## Μικροαλβουμινουρία και αρτηριακή υπέρταση: Ένα δυσμενές δίδυμο καρδιαγγειακού κινδύνου\*

Κ. Τσιούφης  
Κ. Δημητριάδης  
Π. Τούτουζας  
Χ. Στεφανάδης  
Ι. Καλλικάζαρος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) μπορεί σήμερα να θεωρηθεί ως ένας δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς μη-διαβητικούς ασθενείς. Η απέκκριση αλβουμίνης ούρων (ΑΑΟ) σχετίζεται στενά με βλάβες στα όργανα-στόχους όπως με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, η ΜΑ πιθανώς αντανακλά αυξημένη νεφρική ενδοθηλιακή διαπερατότητα και αποτελεί ένα εύκολα προσδιοριζόμενο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και διάχυτης αγγειακής βλάβης. Τα καθιερωμένα όρια για τη διάγνωση της ΜΑ αμφισβητούνται σήμερα στα πλαίσια της αρτηριακής υπέρτασης, διότι τιμές ΑΑΟ πολύ χαμηλότερες από 30mg/24ωρο σχετίζονται ανεξάρτητα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εάν η αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών θα βελτιωθεί με την παρακολούθηση των τιμών της ΑΑΟ και το εάν η ελάττωση της ΑΑΟ θα συνοδευτεί από αντίστοιχη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι ερωτήματα τα οποία θα απαντηθούν οριστικώς στο μέλλον.

### ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) κατέχει σημαντική θέση στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες και διαγνωστικούς αλγορίθμους στα πλαίσια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, διότι την τελευταία δεκαετία πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι η ΜΑ αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου όχι μόνο σε διαβητικούς ασθενείς αλλά και σε πληθυσμούς υπερτασικών<sup>1-7</sup>. Ως ΜΑ ορίζεται η απέκκριση αλβουμίνης ούρων 24ώρου (ΑΑΟ) ίση με 30-300 mg/24ωρο, σε τουλάχιστον δύο από τρεις διαδοχικές συλλογές μη κετοτικών στείρων ούρων ή ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη (Α/Κ) σε πρωινό δείγμα ούρων ίσος με 30-300 mg/g. Μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναφέρουν επιπολασμό της ΜΑ στο γενικό πληθυσ-

\* Το σχετικό με την ανασκόπηση ερευνητικό πρωτόκολλο ενισχύεται οικονομικά από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία, βάσει απόφασης του Δ.Σ. του 2005.

σμό στο επίπεδο του 6.1%-9.7% , ενώ αντίστοιχες ευρωπαϊκές μελέτες δίνουν ποσοστά της τάξης του 5-7%<sup>1,2,4</sup>. Αναφορικά με τους υπερτασικούς ασθενείς ο επιπολασμός της ΜΑ κυμαίνεται μεταξύ 11 και 40%, με αυτά τα ποσοστά να αυξάνονται παράλληλα με την ηλικία, τη βαρύτητα και διάρκεια της υπέρτασης<sup>1-4,7</sup>.

## ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑΣ

Η πλειονότητα των δεδομένων και κατευθυντήριων οδηγιών προτείνουν μέτρηση του λόγου Α/Κ σε ένα πρωινό δείγμα ούρων για την εκτίμηση της ΑΑΟ<sup>4,7,8</sup>. Έχειδειχθεί ότι η εύρεση υψηλού λόγου Α/Κ ακόμη και σε μία μόνο μέτρηση, μπορεί να έχει σημαντική προγνωστική αξία για καρδιαγγειακές επιπλοκές διότι σχετίζεται στενά με την ΑΑΟ που εκτιμάται σε 24ωρο δείγμα ούρων. Επειδή η απέκκριση κρεατινίνης στα ούρα είναι σχετικά σταθερή, οι αλλαγές στον όγκο των αποβαλλόμενων ούρων που μπορούν να επηρεάσουν την συγκέντρωση της αλβουμίνης, είναι δυνατό να διορθωθούν εάν η ΑΑΟ εκφραστεί ως ο λόγος Α/Κ<sup>1-4,7</sup>. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα του τελευταίου είναι ότι υπολογίζεται άμεσα σε ένα δείγμα ούρων το οποίο είναι προτιμητέο από τους ασθενείς από την συλλογή 24ωρου.

## Η ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

### *ΑΑΟ και μεταβολές της γεωμετρίας/υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας*

Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας θεωρείται ως ένας σημαντικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και τελικό σημείο στα πλαίσια της αρτηριακής υπέρτασης<sup>9</sup>. Σύμφωνα με μελέτες οι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε σύγκριση με τους μη μικροαλβουμινουρικούς<sup>10-13</sup>. Η πλειοψηφία των υπαρχόντων δεδομένων υποστηρίζουν ότι οι υπερτασικοί με αυξημένη ΑΑΟ παρουσιάζουν και μεγαλύτερες τιμές δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας, γεγονός που καταδεικνύει ότι η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και η νεφρική βλάβη ακολουθούν παράλληλη πορεία. Σε προηγούμενη μελέτη έχουμε δείξει ότι η ΜΑ συνοδεύεται από συγκεντρικού τύπου υπερτροφία, η οποία σχετίζεται στενά με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>12</sup>. Σε συμφωνία με τα προηγούμε-

να, η ΜΑ ανεξάρτητα από τα επίπεδα ΑΠ και τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, σχετίζεται με έκπτωση της διαστολικής λειτουργίας, ενισχύοντας το ρόλο της ως δείκτη πρόωμης καρδιαγγειακής επιβάρυνσης<sup>14</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει αποτέλεσμα μελέτης σε 330 μη-διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία, παρατηρήθηκε μία ισχυρή και ανεξάρτητη της πίεσης σχέση του υψηλού δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας με την αυξανόμενη ΑΑΟ<sup>15</sup>.

Η συσχέτιση της ΜΑ με τη γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας μπορεί να οφείλεται σε αιμοδυναμικούς και μη μηχανισμούς. Έχει προταθεί ότι το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) που εκκρίνεται από τις υπερτροφικές κοιλίες μπορεί να προκαλέσει απευθείας ΜΑ<sup>2,16</sup>. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υψηλά επίπεδα ANP παρουσιάζουν ΜΑ, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση ANP προκαλεί την αύξηση των τιμών της ΑΑΟ<sup>17</sup>. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες όπως η ρενίνη, η αγγειοτενσίνη ΙΙ, το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο και η ινσουλίνη μπορούν να επηρεάσουν το ανεξάρτητο από την ΑΠ σκέλος της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας<sup>15</sup>.

### *ΑΑΟ και διάχυτη αγγειακή δυσλειτουργία: πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και αρτηριακή σκληρότητα*

Οι προκαλούμενες από την αρτηριακή υπέρταση λειτουργικές και δομικές μεταβολές των μεγάλων αρτηριών είναι δυνατό να σχετίζονται άμεσα με τις γνωστές επιπλοκές στα λοιπά όργανα-στόχους<sup>18,19</sup>. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα και η παρουσία αθηροσκληρυντικών πλακών παρουσιάζουν στενή συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>20</sup>, ενώ οι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλές τιμές του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα<sup>20,21</sup> και μεγαλύτερη συχνότητα πλακών στο αγγειακό δίκτυο σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς<sup>22</sup>. Μάλιστα σε ομάδα 346 υπερτασικών η αθηροσκληρυνση των καρωτίδων σχετίστηκε με την ΑΑΟ, συνδέοντας τη ΜΑ με τους μηχανισμούς πρόκλησης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>23</sup>. Με βάση τα παραπάνω δεν είναι παράδοξο το ότι η ΜΑ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μετά από διόρθωση για τους κλασικούς συγγενικούς παράγοντες<sup>23</sup>. Η αρτηριακή σκληρότητα αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό της λεγόμενης «αγγειακής γήρανσης» και σχετίζεται

στενά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπερτασικούς<sup>24,25</sup>. Πρόσφατα δείξαμε ότι σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, η παρουσία της ΜΑ συνοδεύεται από επηρεασμένες ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών<sup>26,27</sup>.

### **ΑΑΟ και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλλει στη στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, τη μη-διαβητική νεφροσκλήρυνση και την αυξημένη ΑΑΟ<sup>28-31</sup>. Η παρουσία της ΜΑ σχετίζεται με βιοχημικούς δείκτες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου όπως ο παράγοντας von Willebrand, η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθηλίνη και το ινωδογόνο<sup>30,31</sup>. Η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου προάγει την είσοδο των λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα και οδηγεί στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών<sup>32</sup>.

Οι υπερτασικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από αδυναμία αγγειοδιαστολής των νεφρικών αγγείων ως απάντηση στην ενδοφλέβια χορήγηση αμινοξέων ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA). Τα παραπάνω δείχνουν ότι η ΜΑ μπορεί να αποτελεί δείκτη νεφροσκλήρυνσης και νεφρικής δυσλειτουργίας<sup>8,33</sup>. Η νεφροσκλήρυνση σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση των μεγάλων και μέσω σε μέγεθος αρτηριών, αφού σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η υαλινοποίηση των νεφρικών αρτηριών είναι πιο εμφανής σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Σε άλλες μελέτες η νεφροσκλήρυνση του νεφρικού αγγειακού δικτύου αποτελεί δείκτη προχωρημένης αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων σε ασυμπτωματικά νέα άτομα<sup>34</sup>. Ωστόσο πρόσφατα δεδομένα δεν παρουσιάζουν συσχέτιση του υψηλού ρυθμού διατριχοειδικής διαφυγής αλβουμίνης με το ποσό της αλβουμινουρίας<sup>35</sup>. Αυτό το εύρημα είναι σε αντίθεση με την υπόθεση ότι η αυξημένη διαφυγή αλβουμίνης στα ούρα μέσω των σπειροματικών τριχοειδών αντανακλά συστηματική μικροαγγειακή βλάβη στην ιδιοπαθή υπέρταση. Επομένως η ΜΑ μπορεί να αποτελεί έναν ειδικό τύπο ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που δεν συσχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση per se.

Από μία άλλη πλευρά, η αγωγή η οποία δρα ευεργετικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία συμβάλλει και στη μείωση της ΑΑΟ σε υπερτασικούς. Πιο συγκεκριμένα μία ειδική νεφροπροστατευτική δράση των α-MEA και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει παρατηρηθεί σε μικροαλβουμινουρικούς υπερτασικούς α-

σθενείς<sup>36</sup> που μπορεί να αποδοθεί στο ότι εκλεκτικά ελαττώνουν την ενδοσπειροματική πίεση προάγοντας την αγγειοδιαστολή των απαγωγών αρτηριολίων. Μάλιστα αυτές οι κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων συμβάλλουν στην υποστρόφη της αναδιαμόρφωσης (remodeling) και στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας των αρτηριολίων αντίστασης, ειδικά σε άτομα με νεφροσκλήρυνση<sup>37</sup>. Επιπροσθέτως, οι στατίνες μειώνουν τη ΜΑ, παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί μέχρι σήμερα<sup>38</sup>.

### **ΑΑΟ και οξείες φλεγμονώδεις διεργασίες: Μια ενδιαφέρουσα συσχέτιση**

Η αυξημένη ΑΑΟ μπορεί να αποτελεί δείκτη φλεγμονώδους αντίδρασης εφόσον έχει δειχθεί ότι υπάρχει μία σχέση ανάμεσα στην ΑΑΟ και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αλλά και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες<sup>39-41</sup>. Άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν υψηλές τιμές ΑΑΟ<sup>39,40,42</sup>, η οποία σε ορισμένες μελέτες έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία για την ενδοσσοκομειακή θνησιμότητα από την κατάταξη κατά Killip ή το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Αυτή η άνοδος των τιμών της ΑΑΟ αποδίδεται σε μία συστηματική αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας ως μέρος της φλεγμονώδους διεργασίας που συνοδεύει το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι πιθανό ότι στους υπερτασικούς ασθενείς, η φλεγμονώδης βλάβη που προκαλείται στις νεφρικές δομές ως αποτέλεσμα του εμφράγματος προκαλεί μεγαλύτερη διαφυγή αλβουμίνης από το σπείραμα<sup>40</sup>. Επομένως, η μέτρηση της ΑΑΟ μπορεί να είναι ένα αρκετά ευαίσθητο «εργαλείο» εκτίμησης της υποκείμενης φλεγμονής στα πλαίσια της καρδιαγγειακής νόσου.

### **Απέκκριση αλβουμίνης και καρδιαγγειακός κίνδυνος: Ανάγκη για αλλαγή των ορίων για τη διάγνωση της μικροαλβουμινουρίας στους υπερτασικούς**

Η πρώτη αναφορά στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με την παρουσία της ΜΑ σε μη-διαβητικά άτομα χρονολογείται από το 1988<sup>43</sup>. Σε πληθώρα μελετών έχει δειχθεί ότι η ΜΑ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς<sup>4,29,42,44-53</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία της ΜΑ συσχετίστηκε

με υψηλού βαθμού κίνδυνο για ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο, σε 204 ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία. Μάλιστα ο κίνδυνος αυτός ήταν 4 φορές μεγαλύτερος στους μικροαλβουμινουρικούς από ότι στους νορμοαλβουμινουρικούς, ανεξάρτητα από την μετέπειτα έναρξη της φαρμακευτικής αντιπερτασικής αγωγής<sup>4,47</sup>. Επιπλέον, η προγνωστική σημασία της MA, αποδείχτηκε ανεξάρτητη και ισχυρότερη από αυτήν άλλων καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου για αθηροσκληρυνση και καρδιαγγειακή νόσο, όπως το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, το άρρεν φύλο και η προχωρημένη ηλικία. Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε έρευνα σε ένα πληθυσμό 141 υπερτασικών όπου η παρουσία MA αύξανε το σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο κατά 2.4 φορές, εν συγκρίσει με τους νορμοαλβουμινουρικούς<sup>49</sup>. Τα αποτελέσματα της μελέτης Hoorn καταδεικνύουν ότι η MA συσχετίζεται στενά με τον κίνδυνο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας σε μία περίοδο 5 ετών<sup>52</sup> και ταυτόχρονα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη αθηροσκληρυνσης σε ασθενείς με υπέρταση.

Πρέπει να τονιστεί ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις της AAO μπορεί να έχουν κλινική σημασία σε υπερτασικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), με ένα μέσο χρονικό διάστημα follow-up των 4.5 ετών, κάθε επίπεδο αλβουμινουρίας φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια με τον κίνδυνο να αυξάνει από τιμές άνω των 5 mg/g. Μάλιστα για κάθε άνοδο της τάξης των 4 mg/g στο λόγο A/K, παρατηρήθηκε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 5.9%<sup>48</sup>. Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι ο λόγος A/K >6.5 mg/g σχετίζεται με εμφάνιση ισχαιμικής νόσου, ενώ σε 186 υπερτασικούς που δεν ελάμβαναν θεραπεία, η υψηλή αλβουμινουρία της τάξης των 9.4-15 mg/min συνοδευόταν από ένα δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ<sup>45</sup>. Βάσει των δεδομένων από τη μελέτη Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE), σε μη-διαβητικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αυξανόταν συνεχόμενα με την άνοδο της AAO<sup>44</sup>. Σύμφωνα με ακόμη πιο πρόσφατες μελέτες, τιμές του λόγου A/K  $\geq 3.9$  mg/g σχετίζονται με 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβλήματα σε μη-υπερτασικά και μη-διαβητικά άτομα<sup>54</sup>. Υπερτασικοί με λόγο A/K  $\geq 7$  mg/g, συγκρινόμενοι

με υπερτασικούς με τιμές <7 mg/g παρουσίαζαν 100% αύξηση του κινδύνου για καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, το μεταβολικό προφίλ και το κάπνισμα<sup>55</sup>. Παρομοίως στη Framingham Offspring Study η οποία συμπεριέλαβε 1500 μη-υπερτασικούς, οι άνδρες με επίπεδα A/K από 1.7-3.8 mg/g και οι γυναίκες με λόγο A/K 3.4-7.5 mg/g διέτρεχαν κατά 71% μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης στα επόμενα 2.9 έτη<sup>56</sup>. Τα πιο πάνω δείχνουν ότι χρειάζεται να αναθεωρηθούν τα όρια για τη διάγνωση της MA διότι επίπεδα του λόγου A/K χαμηλότερα από την καθιερωμένη τιμή των 30 mg/g σχετίζονται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υγιή και υπερτασικά άτομα<sup>54-56</sup>.

Η συσχέτιση της MA με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μπορεί να εξηγηθεί μερικώς τουλάχιστον από τη συνύπαρξη της υψηλής AAO με μία σειρά από αναγνωρισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η μη-διαβητική υπεργλυκαιμία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η κεντρική παχυσαρκία, η υπερούριχαιμία, η αλατοευαισθησία, η υπερομοκυστεϊναιμία, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή και το non-dipping pattern της κιρκάδιας διακύμανσης της ΑΠ<sup>2,28-30,33</sup>.

Εστιάζοντας στην υπερλιπιδαιμία, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης Β, LDL-χοληστερόλης και χαμηλές τιμές HDL-χοληστερόλης<sup>29,57</sup>. Ωστόσο δεν έχουν δείξει όλες οι μελέτες μία θετική σχέση της MA με την υπερλιπιδαιμία<sup>29,58</sup>, ενώ άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία δεν παρουσίασαν υψηλό επιπολασμό MA<sup>58</sup>.

Η ταυτόχρονη παρουσία υπερινσουλιναιμίας και MA ορίζει μία ομάδα ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, σε ηλικιωμένους μη-διαβητικούς ασθενείς<sup>59</sup>. Η υπερινσουλιναιμία και η MA μπορεί να προάγουν η μία την αθηρογενετική δράση της άλλης ή απλά να χαρακτηρίζουν ένα πληθυσμό υπερτασικών με ιδιαίτερα δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ. Τέλος, πιθανώς η υπερινσουλιναιμική MA μπορεί να είναι ένας δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη η οποία σχετίζεται αιτιολογικά με την καρδιαγγειακή αθηροσκληρυντική νόσο<sup>60</sup>.

Βάση του ότι ένας συνδυασμός μεταβολικών ανωμαλιών (π.χ. δυσλιπιδαιμία, υπερινσουλιναιμία, αλατοευαισθησία και παχυσαρκία) συνοδεύε-

ται από αυξημένη ΑΑΟ σε μη-διαβητικά άτομα, η παθογένεση της ΜΑ φαίνεται να καθορίζεται και από γενετικούς παράγοντες<sup>30</sup> στα πλαίσια της αρτηριακής υπέρτασης. Επιπλέον, δυσμενείς γενετικοί πολυμορφισμοί σε βασικές παραμέτρους του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν παρατηρηθεί σε υπερτασικούς με ΜΑ<sup>2,61</sup>.

Η ΜΑ πιθανώς αντανακλά προθρομβωτικούς μηχανισμούς και διάχυτη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διότι αυξημένα επίπεδα von Willebrand, θρομβίνης-αντιθρομβίνης ΙΙΙ και διαταραχή της ινωδολυτικής ικανότητας χαρακτηρίζει τους μικροαλβουμινουρικούς ασθενείς<sup>30,31</sup>. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με υψηλή γλοιότητα αίματος, μεγαλύτερες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και επομένως με αυξημένη ΑΑΟ και εξέλιξη της αθηροσκληρότητας<sup>31</sup>. Σύμφωνα με τα παραπάνω θεωρείται ότι η ΜΑ είναι η νεφρική εκδήλωση μίας γενικευμένης αγγειακής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που αποτελεί τον παθοφυσιολογικό σύνδεσμο με τον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>8,35,62</sup>.

Ο ρόλος της υποκλινικής φλεγμονής στο σχετιζόμενο με τη ΜΑ κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η αυξημένη ΑΑΟ δεν συνδέεται μόνο με την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση αλλά και με τη χρόνια φλεγμονή<sup>63</sup>. Σημαντική διαβαθμισμένη σχέση παρατηρείται μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και τις τιμές διάφορων φλεγμονωδών δεικτών (ιντερλευκίνη-6, ενδοκυτταρικό μόριο προσκολλητικότητας-1) σε υγιή άτομα<sup>64</sup>. Επίσης, αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειακού κυτταρικού μορίου προσκολλητικότητας-1 (VCAM-1), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και ινωδογόνου παρατηρούνται σε διαβητικά και μη άτομα με ΜΑ<sup>41,63,65,66</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι προαναφερθείσες συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες σε μη-διαβητικούς<sup>41</sup>. Σχετικά πρόσφατα δείχθηκε ότι σε αμιγώς υπερτασικούς ασθενείς, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το ινωδογόνο παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ΑΑΟ. Βάσει αυτών των ευρημάτων αρχίζει να διαφαίνεται μία νέα οντότητα στα πλαίσια της αρτηριακής υπέρτασης, η λεγόμενη «φλεγμονώδης ΜΑ»<sup>67</sup>. Η τελευταία συνοδεύεται από δυσμενέστερο συνολικό καρδιαγγειακό προφίλ, χαρακτηρίζοντας μία υποομάδα υπερτασικών που δυνητικά θα ωφελούνταν περισσότερο από εντατικότερη παρακολούθηση και πιο επιθετική αντιυπερτασική αγωγή<sup>67,68</sup>. Παρομοίως σε μελέτες μας στις οποίες συμ-

μετείχαν μόνο μη-διαβητικοί υπερτασικοί, δείξαμε ότι οι ασθενείς με ΜΑ σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς χαρακτηρίζονταν από υψηλότερα επίπεδα CRP και χαμηλότερα επίπεδα αντιπυρονεκτίνης (μίας νέας αντιαθηρογενετικής προερχόμενης από το λιπώδη ιστό πρωτεΐνης), συνδέοντας με αυτόν τον τρόπο την πρώιμη νεφρική δυσλειτουργία με τις προφλεγμονώδεις διεργασίες<sup>68,69</sup>.

### **Ποιά η θέση της ΜΑ στην εκτίμηση και θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενή;**

Η μέτρηση της ΑΑΟ πρέπει να θεωρείται ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της αντιμετώπισης του υπερτασικού ασθενή. Η εξέταση αυτή γίνεται με άμεσο τρόπο, εύκολα και με χαμηλό κόστος. Τα δεδομένα από αναλύσεις κόστους-όφελους προγραμμάτων αναγνώρισης και επιθετικής αντιμετώπισης υπερτασικών με ΜΑ, δεν είναι επαρκή όπως στην περίπτωση των διαβητικών μικροαλβουμινουρικών ασθενών, αλλά υπάρχουν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν ότι μπορούν να έχουν κλινικό όφελος<sup>70</sup> αφού οι αλλαγές στην ΑΑΟ συμβαδίζουν με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Η ΜΑ επομένως μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση εκείνων των υπερτασικών ασθενών με συνδυασμό τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου που θα ωφελούνταν από πρώιμη παρέμβαση, περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο και επιθετικότερη αγωγή. Επιπροσθέτως τίθεται το ερώτημα εάν η μείωση της ΜΑ per se μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση των υπερτασικών. Από τη μελέτη LIFE το προηγούμενο φαίνεται να ισχύει διότι η ελάττωση των τιμών της ΑΑΟ συνοδεύτηκε από μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>71</sup>. Ωστόσο, εάν η παρακολούθηση των μεταβολών της ΑΑΟ μπορεί να κατευθύνει την αντιυπερτασική θεραπεία είναι ένα ερώτημα που θα απαντηθεί στο μέλλον.

Συμπερασματικά, η εκτίμηση της ΑΑΟ πρέπει να πραγματοποιείται σε ευρεία κλίμακα σε πληθυσμούς υπερτασικών με στόχο τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι συσχετίσεις της αυξημένης ΑΑΟ με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την υποκλινική φλεγμονή, αν και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, δίδουν μία νέα διάσταση στην παθογένεση και εξέλιξη της υπερτασικής καρδιαγγειακής αθηροσκληρωτικής νόσου.

## SUMMARY

**Tsioufis C, Dimitriadis K, Toutouzas P, Stefanadis Ch, Kallikazaros I. Microalbuminuria and essential hypertension: A detrimental cardiovascular duo. *Arterial Hypertension* 2006; 15: 112-119.**

Clinical and epidemiological data have demonstrated that microalbuminuria (MA) may legitimately be an integrated marker of cardiovascular risk in non-diabetic hypertensive patients. The relation of augmented urinary albumin excretion (UAE) with the other surrogates of the atherosclerotic process, such as carotid artery intima-media thickness, large artery elasticity and left ventricular hypertrophy gives further support to this view. Available evidence so far, indicate that MA possibly reflects a state of increased renal endothelial permeability and may be an easily measured marker of a rather diffuse endothelial dysfunction, low-grade inflammation and vascular disease burden. There is also a necessity of shifting downwards the limits for diagnosing MA in essential hypertension, due to that levels of UAE starting well below the conventional MA cut-off of 30 mg/24h are related to adverse cardiovascular outcome. Whether management of hypertensive populations may be improved by UAE monitoring and whether the reduction of UAE can decrease cardiovascular morbidity and mortality remains to be definitely determined in the future.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
2. Pedrinelli R, Dell' Omo G, Di Bello V, Pontremolli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 79-89.
3. Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 600-604.
4. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. The inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17:470-6.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
6. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: *J Hypertens* 2003; 21: 1001-1053.
7. Karallied J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17: 986-993.
8. Rodicio J, Ruilope L. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S51-S54.
9. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-341.
10. Pontremoli R, Nicolletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 430-438.
11. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.
12. Tsioufis C, Stefanadis C, Antoniadis D, et al. Microalbuminuria is associated with unfavorable left ventricular geometry patterns in untreated, non-diabetic, patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 249-254.
13. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J* 2002; 143: 319-326.
14. Grandi AM, Santillo R, Bertolini A, et al. Microalbuminuria as a marker of preclinical diastolic dysfunction in never-treated essential hypertensives. *AJH* 2001; 14: 644-648.
15. Dell'Omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003; 254: 76-84.
16. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30.
17. Nannipieri M, Manganiello M, Pezzatini A, De Bellis A, Seghieri G, Ferrannini E. Polymorphisms in the hANP (human atrial natriuretic peptide) gene, albuminuria, and hypertension. *Hypertension* 2001; 37(6): 1416-1422.
18. Safar M, Frohlich E. The arterial system in hypertension: A prospective view. *Hypertension* 1995; 26: 10-14.
19. O'Rourke, M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 1-9.
20. Agewall S, Bjorn F. Microalbuminuria and intima-media thickness of the carotid artery in clinically healthy men. *Atherosclerosis* 2002; 16: 161-166.

21. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non diabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 1710-1716.
22. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Crijs HJGM. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated, elderly hypertensive patients. *Blood Pressure* 2002; 11: 84-90.
23. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al. Microalbuminuria is an intergrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16(6): 399-404.
24. Safar M, Siche JP, Mallion JM, London G. Arterial mechanics predict cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1605-1611.
25. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
26. Tsioufis C, Lambrou S, Stefanadis C, et al. Microalbuminuria is associated with abnormal thoracic aortic mechanics in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 797-801.
27. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 106-111.
28. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-654.
29. Pontremolli R, Sofia A, Ravera M, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC study. *Hypertension* 1997; 30: 1135-1143.
30. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: a marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7: 35-43.
31. Mennem LI, Balkau B, Royer B, et al. Microalbuminuria and markers of the atherosclerotic process: the D.E.S.I.R. study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 163-169.
32. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1324-1329.
33. Cerasola G, Cottone S, Mule G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 915-920.
34. Tracy RE, Strong JP, Newman WP III, Malcom GT, Oalman MC, Guzman MA. Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25-54 years. *Kidney Int* 1996; 49: 564-570.
35. Pedrinelli R, Penno G, Dell'Omo G, et al. Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 491-495.
36. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-2100.
37. Ruilope L, Van Veldhuisen D, Ritz E, Luscher T. Renal function: The Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-1787.
38. Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. *Angiology* 2002; 53(5): 493-502.
39. Berton G, Citro T, Palmieri R, Petucco S, De Toni R, Palatini P. Albumin excretion rate increased during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997; 96: 3338-3345.
40. Gosling P, Hughes EA, Reynolds JP, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 508-513.
41. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 593-598.
42. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001; 22: 1466-1475.
43. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-533.
44. 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: 901-906.
45. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Skov Jensen J. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997.
46. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 143-147.
47. Skov Jensen J, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
48. Geirstein H, Mann J, Qilong Yi, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
49. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-1333.
50. Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1401-1407.
51. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality on 2.089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466-473.
52. Jager A, Kostense P, Ruhe H, et al. Microalbuminuria and

- peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five years follow-up of the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-624.
53. *Diercks G, Van Boven A, Hillege H, et al.* Microalbuminuria is independently associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. *Eur Heart J* 2000; 21: 1922-1927.
  54. *Arnlov J, Evans J, Meigs JB, et al.* Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in non-hypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-975.
  55. *Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS.* New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: Association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46: 33-37.
  56. *Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al.* Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-1376.
  57. *Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R.* Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999; 56: S10-S13.
  58. *Zouvanis M, Raal FJ, Joffe BI, Seftel HC.* Microalbuminuria is not associated with cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1995; 113: 289-292.
  59. *Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.* Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
  60. *Yudkin JS.* Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28: 433-438.
  61. *Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al.* Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 561-569.
  62. *Bianchi S, Bigazzi R, Campese MV.* Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-995.
  63. *Pannaciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Belacicco M, Giorgino R, De Pergola G.* Urinary albumin excretion is independently associated with C-reactive protein levels in overweight and obese non-diabetic premenopausal women. *J Int Med* 2001; 250: 502-507.
  64. *Chae Claudia, Lee R, Rifai N, Ridker P.* Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403.
  65. *Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH.* Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1157-1165.
  66. *Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.* Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58: 1703-1710.
  67. *Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, et al.* Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2414-2419.
  68. *Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, et al.* Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 946-951.
  69. *Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchou E, et al.* Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin-18 and soluble CD40 ligand in male essential hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19: 462-466.
  70. *Viberti G, Thomas S.* Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1139-1141.
  71. *Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al.* 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.