

# Mikroalbuminuria

## Epidemiologia, patogenez, znaczenie kliniczne

### Microalbuminuria

Epidemiology, pathogenesis, clinical role

#### Summary

Microalbuminuria is defined as increased urinary albumin secretion which is not detectable by standard diagnostic methods. The incidence of microalbuminuria is estimated to be 20–30% in diabetes patients, 15% in hypertensive patients, and about 4–5% in patients without diabetes or hypertension. Microalbuminuria may not only reflect renal malfunction but can also be a marker of generalised angiopathy. In diabetes and hypertension microalbuminuria is a useful marker of changes in the cardiovascular system that are already present and can indicate the risk of future cardiovascular events. Rigorous control of blood pressure in diabetes patients diminishes microalbuminuria and slows down the progression of nephropathy and the development of end-stage renal insufficiency. It is uncertain whether decreased urinary albumin secretion in hypertensive patients is associated with similar benefits. The data available suggest that the most effective reduction in microalbuminuria is obtained from ACE inhibitors. Evidence from the NESTOR trial shows that Indapamid SR may be as effective as ACE-I in diabetes type 2 patients and hypertensive patients.

**key words:** microalbuminuria, diabetes, hypertension, cardiovascular risk, nephropathy

*Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 2, pages 87–98.*

nie albumin z moczem obserwuje się także u chorych na nadciśnienie tętnicze. Ponadto wykazano, że mikroalbuminuria (MA) może występować również w otyłości, dyslipidemii oraz insulinooporności z wtórną hiperinsulinemią. Te korelacje z najważniejszymi składowymi zespołu metabolicznego sprawiły, że MA uważa się za jego kolejny, istotny element.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że zwiększone wydalanie albumin z moczem jest nie tylko pośrednim, użytecznym markerem zaburzeń funkcji nerek, lecz także zmian strukturalnych w układzie krążenia, takich jak: przerost lewej komory serca, retinopatia, zwiększenie grubości kompleksu błon wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej.

Zdaniem wielu badaczy, MA może również służyć jako wiarygodny wskaźnik prognostyczny rozwoju chorób układu krążenia.

Nie ulega wątpliwości, że MA w przebiegu cukrzycy istotnie zwiększa ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek oraz znacznie ryzyko zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uważa się, że może ona pełnić podobną predykcijną rolę zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i w populacji ogólnej. Oczywiście jest, że obserwacje te mają duże znaczenie kliniczne. Dlatego niniejszą pracę poświęcono omówieniu kilku interesujących i ważnych zagadnień związanych z MA, z wykorzystaniem najnowszych danych z piśmiennictwa. Zostaną tu przedstawione najistotniejsze informacje o metodach pomiaru MA oraz jej rozpowszechnieniu, patogenezie i znaczeniu klinicznym w cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym.

#### Wprowadzenie

Przez wiele lat pojęcie mikroalbuminurii było kojarzone z zaburzeniem czynności nerek w przebiegu cukrzycy. Obecnie wiadomo, że zwiększone wydalanie

#### Definicja i sposoby pomiaru mikroalbuminurii

Pierwsze doniesienie o zwiększonym wydalaniu albumin z moczem u chorych na cukrzycę (niezależną od insuliny) ukazało się w 1969 roku [1]. W 13 lat

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Bogdan Wyrzykowski  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AMG  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel.: (058) 349-25-03



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

później w pracy poświęconej ocenie wpływu zmienności glikemii na proteinurię w cukrzycy sformułowano używaną do dziś definicję mikroalbuminurii [2]. Brzmi ona następująco: „Mikroalbuminuria jest to zwiększone, niewykrywane jednak za pomocą badań standardowych, wydalanie albumin z moczem”.

Przyjęto, że MA rozpoznaje się, gdy wydalanie to wynosi 30–300 mg/d. w przynajmniej dwóch z trzech kolejnych pomiarów [3]. Wykonywanie kilku oznaczeń zaleca się z powodu znacznych wahań albuminurii. Może ona bowiem zmieniać się z dnia na dzień, nawet o 50%. Do ilościowej oceny wydalania albumin można zamiast zbiórki całodobowej wykorzystać nocną zbiórkę moczu. Kryterium MA jest spełnione przy wydalaniu 20–200  $\mu\text{g}$  albumin/min.

Do badań przesiewowych może służyć stosunek stężeń albumin [mg] i kreatyniny ([mmol] lub [g]) w pierwszej porannej lub pobranej przygodnie próbce moczu. Mikroalbuminurię rozpoznaje się wówczas, gdy wynosi on 2,5–25 mg/mmol lub 30–300 mg/g [4].

Ostatnio w interesującej pracy metodycznej wykazano, że stosunek stężeń albumin do stężenia kreatyniny w pobranej przygodnie próbce moczu ma jedynie ograniczoną przydatność i nie powinien być używany do ilościowej oceny albuminurii. Do badań przesiewowych można również wykorzystać czułe testy paskowe. Ich swoistość w porównaniu z oznaczeniami albumin w całodobowej lub nocnej zbiórce moczu sięga 90%. Warto również podkreślić bardzo wysoką (93–97%) ujemną wartość prognostyczną tych testów. Ich dodatnia wartość prognostyczna jest jednak zdecydowanie niższa (41–67%) [5].

Stężenie albumin w moczu mierzy się za pomocą metod radioimmunologicznych, nefelometrycznych i immunoturbidymetrycznych [6–8]. Ich wiarygodność i wzajemna zgodność zostały już w pełni udokumentowane.

Omawiając problemy związane z pomiarem albuminurii, nie można pominąć kilku istotnych zagadnień.

Sformułowane przed ponad 20 laty definicja i zasady rozpoznawania MA opierały się na wynikach badań chorych na cukrzycę. Istnieją dane wskazujące, że nie można ich bezkrytycznie wykorzystywać w stosunku do zdrowych osób lub chorych na nadciśnienie tętnicze. Poniżej podano dwa przykłady.

Ostatnio ukazało się interesujące doniesienie oceniające relacje między albuminurią a ciśnieniem tętniczym, wrażliwością na sód i hiperinsulinemią u zdrowych osób. Zdaniem autorów pracy, w grupie tej wydalanie albumin z moczem 15–20 mg/d. powinno być diagnozowane jako MA, ze wszystkimi wynikającymi z tego konsekwencjami [9].

W innej pracy badano związki między wysoką prawidłową albuminurią a czynnikami ryzyka cho-

rób serca, naczyń i nerek u nigdy nieleczonych chorych na nadciśnienie tętnicze. Wykazano w niej, że wysokiej prawidłowej (9,4–15  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) albuminurii towarzyszyły zaburzenia metaboliczne i czynności nerek oraz inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Zdaniem autorów pracy, uzasadnia to obniżenie granicznych wartości wykorzystywanych do stwierdzenia MA u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [10]. Jest to zgodne z wcześniejszą obserwacją Aldermana i wsp. [11].

Mimo że zasady rozpoznawania MA sformułowano przed wielu laty, nie są one jednak powszechnie używane. Konsekwencją stosowania odmiennych kryteriów diagnostycznych są wyraźne różnice w ocenach częstości zwiększonego wydalania albumin z moczem [12]. Najnowsze prace uwzględniają w diagnostyce MA różnice zależne od płci [13].

Jeżeli weźmie się pod uwagę rezultaty badań epidemiologicznych, wydaje się to całkowicie uzasadnione. To ważne zagadnienie zostanie dokładniej omówione w następnej części pracy, poświęconej epidemiologii MA.

Równie istotnym problemem jest potencjalny wpływ podaży białka w diecie na częstość MA. Najnowsze informacje na ten temat pochodzą z badania NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) [14]. U 12 422 dorosłych osób w wieku 20–80 lat, na podstawie ankiety oceniano podaż białka i częstość mikroalbuminurii według klasycznych, podanych wyżej kryteriów. W grupie tej 3433 osoby miały nadciśnienie tętnicze, 1165 cukrzycę, a u 634 badanych rozpoznano obie te choroby. Dokładna analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała, że spożycie białka nie wpływa na występowanie MA u zdrowych osób i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą. Natomiast u chorych na cukrzycę i nadciśnienie zwiększeniu podaży białka towarzyszył wzrost częstości mikroalbuminurii.

---

## Epidemiologia mikroalbuminurii

---

### Populacja ogólna (osoby dorosłe)

W starszych pracach rozpowszechnienie mikroalbuminurii w populacji ogólnej szacowano na podstawie badań osób bez cukrzycy. Przed 10 laty Yudkin oceniał je na 5–10% [15].

W cytowanym już przekrojowym badaniu NHANES w próbce ( $n = 14\ 622$ ) populacji ogólnej osób dorosłych częstość MA wynosiła 8,3% [16]. Należy jednak pamiętać, że u znacznego odsetka badanych występowało nadciśnienie tętnicze i/lub cukrzyca.

Ponieważ wiadomo, że obie te choroby istotnie wpływają na występowanie MA, uzasadnione jest

określanie częstości zwiększonej albuminurii u osób bez nadciśnienia i cukrzycy.

W bieżącym roku opublikowano rezultaty norweskiego programu HUNT (*The Nord-Trondelag Health Study*) — jednego z największych przekrojowych badań epidemiologii MA [12]. Wyniki te zasługują na dokładniejsze omówienie.

Mikroalbuminurię rozpoznawano według klasycznych zasad, czyli wówczas, gdy stosunek albumin do kreatyniny w co najmniej dwóch z trzech kolejnych próbek moczu wynosił 2,5 mg/mmol lub więcej. Spośród 9255 osób w wieku powyżej 20 lat 2113 nie miało cukrzycy i nie leczyło się z powodu nadciśnienia tętniczego. W podgrupie tej MA stwierdzono u 5,2% mężczyzn i 4,7% kobiet. Jej częstość u obu płci wyraźnie rosła z wiekiem. Zależność częstości MA od płci i wieku badanych osób zaobserwowali także inni badacze [17, 18].

Ocena wydalania albumin z moczem powinna również uwzględniać różnice etniczne. Interesujących danych na ten temat dostarczyła praca opublikowana przed kilkoma miesiącami w *Diabetic Medicine* [19]. Badano w niej albuminurię i częstość MA u 1509 dorosłych mieszkańców Newcastle w Wielkiej Brytanii. W grupie tej 825 osób pochodziło z Europy, pozostałe z krajów Południowej Azji: Indii (n = 259), Pakistanu (n = 305) i Bangladeszu (n = 120) — podgrupy te były porównywalne po względem rozkładu wieku i płci. Badanie potwierdziło zależność MA od wieku, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Niezależnie od tych czynników, osoby pochodzące z Południowej Azji różniły się od pozostałych badanych wyższą albuminurią i częstszym występowaniem MA.

Zdaniem autorów pracy może to mieć istotne implikacje kliniczne.

W badaniu CARDIA (*The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*) określano wydalanie albumin w stosunku do skorygowanych wartości kreatyniny u 3371 białych i czarnych mieszkańców Stanów Zjednoczonych w wieku 28–40 lat [18]. Mikroalbuminurię rozpoznano u 9,1% kobiet i mężczyzn rasy czarnej (łącznie). U osób białych odsetek ten był ponad 2-krotnie mniejszy i wynosił 4,2% (5,4% u mężczyzn, 2,9% u kobiet) [18]. Częstość MA u białych Amerykanów była więc bardzo podobna do obserwowanej u Norwegów w omówionym badaniu HUNT.

### **Wnioski**

Określając częstość MA w populacji ogólnej, należy uwzględniać wiek, płeć i pochodzenie etniczne badanych.

Mikroalbuminuria występuje u 4–5% dorosłych osób rasy białej bez nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.

### **Cukrzyca**

W ciągu ostatnich dwóch lat ogłoszono rezultaty trzech dużych programów badawczych: WHO MSVDD (*WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*), HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) i HUNT [20, 21, 12]. Zasługują one na omówienie ze względu na znaczną liczebność i przejrzyste kryteria w międzynarodowym doborze badanych grup oraz wnikliwą analizę uzyskanych wyników.

W przeprowadzonym pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia międzynarodowym badaniu WHO MSVDD uczestniczyło osiem ośrodków z siedmiu państw Europy, Azji i Ameryki Północnej. Wydalanie albumin z moczem (w mg/g kreatyniny) oceniano u 2033 chorych na cukrzycę typu 1 i 2. W skład tej grupy wchodziło 186 pacjentów z Warszawy.

W całej grupie chorych częstość MA oceniono na 19,7%. U dalszych 15,6% badanych rozpoznano makroalbuminurię (wydalanie albumin > 300 mg/g kreatyniny). Częstość MA wahała się od 12,1% w Londynie do 31,2% w Arizonie. W Warszawie wykryto ją u 18,8% chorych na cukrzycę. W całej badanej grupie wykazano relację między zwiększoną albuminurią, stężeniem glukozy na czczo, podwyższonym ciśnieniem tętniczym i powikłaniami cukrzycy, między innymi retinopatii [20].

W programie HOPE badano wydalanie albumin z moczem u 9043 osób w wieku powyżej 55 lat z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród nich było 1140 chorych na cukrzycę, u około 50% z nich występowało również nadciśnienie tętnicze. W grupie tej MA rozpoznano u 32,6% badanych [21].

W cytowanym już norweskim badaniu HUNT (n = 9 255) cukrzycę i nadciśnienie miało 651 osób, tylko cukrzycę — 944 osoby. W pierwszej z tych podgrup MA rozpoznano u 42,2% mężczyzn i u 25,9% kobiet. Mikroalbuminuria występowała u 27,8% mężczyzn i u 22,4% kobiet chorujących jedynie na cukrzycę [12].

### **Wnioski**

Częstość MA u chorych na cukrzycę jest determinowana przez ich wiek, płeć, czas trwania choroby i współistniejące z nią nadciśnienie tętnicze. Wykorzystując najnowsze doniesienia można oszacować, że MA występuje u 20–30% wszystkich chorych na cukrzycę.

### **Nadciśnienie tętnicze**

W 1974 roku Parving i wsp. [22] zaobserwowali zwiększone wydalanie albumin z moczem u chorych z nieskutecznie leczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Przez długi czas problemowi temu nie poświęcano tak wielkiej uwagi jak MA w cukrzycy.

Pod koniec lat 90. opublikowano rezultaty wielu dużych badań przekrojowych określających częstość MA w różnych populacjach chorych. Oceny te wahały się od 4,7% do 40% [23, 24]. Jedną z przyczyn tak znacznych rozbieżności były odmienne kryteria doboru badanych grup. Różniły się one rozkładem płci, wiekiem i wysokością ciśnienia tętniczego. Zapewne była również za nie odpowiedzialna niejednorodność norm i metod pomiaru mikroalbuminurii. Na uwagę zasługuje fakt, że w niektórych z tych badań częstość MA w naciśnieniu była podobna do obserwowanej u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Obecnie wiadomo, że ciśnienie tętnicze mierzone przygodnie lub monitorowane przez 24 godziny koreluje dodatkowo ze stężeniem albumin w moczu u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, podobnie u chorych z naciśnieniem. Grupy te różnią się znamieniem częstością MA [25].

Ostatnie oszacowania (w pracach pogładowych) częstości MA w naciśnieniu są bardziej precyzyjne; Pontremoli i wsp. [26] oceniali ją na 8–15%.

W kolejnej publikacji opartej na przywoływanym już kilkakrotnie świetnym metodycznie badaniu NHANES III częstość MA oceniano w liczącej 22 244 osoby, reprezentatywnej próbie mieszkańców Stanów Zjednoczonych w wieku powyżej 6 lat. Z bardzo wielu ciekawych informacji warto przytoczyć choć jedną — częstość MA w naciśnieniu tętniczym wynosi 16% [27].

### **Wnioski**

Mikroalbuminuria jest stosunkowo częstym zjawiskiem w naciśnieniu tętniczym. Jej obecność stwierdza się u około 15% chorych.

---

## **Patogeneza mikroalbuminurii**

---

### **Cukrzyca**

W wielu krajach uprzemysłowionych najpoważniejszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek jest nefropatia cukrzycowa. Obecnie w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się ją aż u 50% chorych wymagających terapii nerkozastępczej. Mikroalbuminuria jest pierwszym, stosunkowo łatwo uchwytym klinicznym sygnałem nefropatii. W pełni uzasadnione jest zatem wielkie zainteresowanie towarzyszące badaniom MA w cukrzycy. Obecnie nie ulega wątpliwości, że bezpośrednią przyczyną zwiększonego wydalania albumin z moczem jest wzrost ich filtracji nerkowej. Nie wiadomo jednak, czy jest on rezultatem izolowanego uszkodzenia kłębuszkowej bariery filtracyjnej, czy też wyrazem uogólnionej dysfunkcji

śródbłonka. Istnieją dowody potwierdzające słuszność każdej z tych hipotez. Być może za rozwój MA w przebiegu cukrzycy są odpowiedzialne oba te mechanizmy.

### **Mikroalbuminuria jako następstwo uszkodzenia kłębuszków**

Zmiany w nerkach w przebiegu cukrzycy są procesem ciągłym. W ich rozwoju można jednak umownie wyróżnić kilka faz. W najwcześniejszej występują zmiany czynnościowe — hiperperfuzja, wzrost ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i hiperfiltracja. Temu zwiększonemu obciążeniu hemodynamicznemu towarzyszą następstwa niewyrównania cukrzycy, takie jak aktywacja kinazy białkowej C i nieenzymatyczna glikacja. Zapewne są one wspólną przyczyną charakterystycznych dla drugiej fazy subklinicznych zmian strukturalnych w kłębuszkach nerkowych: ekspansji mezangium, zgrubienia błony podstawnej i apoptozy podocytów. Wymienione zmiany są morfologicznymi wykładnikami postępującego uszkodzenia kłębuszkowej bariery filtracyjnej. Zmiany te zwiększają przepuszczalność ścian naczyń włosniczkowych kłębuszków dla albumin w wyniku zmniejszenia odpychających je ujemnych ładunków elektrycznych i/lub powiększenia porów. Mikroalbuminuria — typowy objaw trzeciej fazy — jest zatem klinicznym objawem uszkodzenia bariery filtracyjnej. Przejściu od normo- do mikroalbuminurii towarzyszy niewielki, z reguły nieprzekraczający granic normy wzrost ciśnienia tętniczego. Biopsja nerek ujawnia wyraźne uszkodzenie kłębuszków nerkowych. Mikroalbuminuria jest groźną zapowiedzią następnych zdarzeń: fazy czwartej — jawnej nefropatii, zwykle z białkomoczem i naciśnieniem tętniczym oraz pogłębiającym się upośledzeniem czynności nerek, oraz fazy piątej — schyłkowej niewydolności nerek. Ocenia się, że rocznie u 5–10% chorych na cukrzycę typu 2 z MA rozwija się jawna nefropatia [28]. Szacuje się, że występuje ona u 25–40% osób chorujących co najmniej 25 lat na cukrzycę typu 1 lub 2 [29].

### **Naciśnienie tętnicze**

Przed blisko 50 laty ukazała się interesująca, cytowana do dziś praca, umożliwiająca poznanie historii naturalnej naciśnienia tętniczego. Jej autor, G.A. Perera, przedstawił losy 500 chorych z nieleczonym naciśnieniem tętniczym. U 150 pacjentów obserwacja rozpoczęła się jeszcze przed rozwojem naciśnienia, u pozostałych — w niepowikłanej fazie choroby. Przeciętny czas obserwacji od początku naciśnienia do zgonu wynosił 20 lat. Przez pierwszych kilkanaście lat większość chorych nie manifestowała klinicznych objawów powikłań naciśnienia. Ich pojawienie się gwałtownie pogarszało rokowanie. Najczęstszym

powikłaniem i przyczyną zgonu u około 50% chorych była niewydolność serca. U 42% pacjentów wystąpił białkomocz, u 18% — przewlekła niewydolność nerek. Od wystąpienia objawów uszkodzenia nerek do zgonu miało 5–7 lat [30].

Wprowadzenie skutecznych leków przeciwnadciśnieniowych istotnie poprawiło to fatalne rokowanie. Terapia ta nie tylko zmniejszyła częstość, lecz także spowolniła rozwój nerkowych powikłań nadciśnienia. Należy jednak pamiętać, że nadciśnienie tętnicze jest nadal jedną z dwóch najważniejszych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek.

Całkowicie uzasadnione są zatem poszukiwania sposobów jak najwcześniejszego wykrycia zaburzenia czynności tego narządu. Obecnie uważa się, że takimi prostymi i wiarygodnymi wskaźnikami upośledzenia czynności nerek są: wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie przesączania kłębuszkowego i/lub zwiększone wydalanie albumin z moczem.

Przyczyny pojawienia się podwyższonej albuminurii u części chorych z nadciśnieniem tętniczym nie zostały dostatecznie poznane. Teoretycznie MA mogłaby być skutkiem upośledzenia reabsorpcji albumin w komórkach cewek proksymalnych. Wiadomo jednak, że tak nie jest, wykazano bowiem, że u chorych z normo- i mikroalbuminurią nie ma różnicy wydalaniu  $\beta_2$  mikroglobulin, wchłanianych zwrótnie w tej samej co albuminy części nefronu. Zakłada się zatem, że za występowanie MA u chorych z nadciśnieniem tętniczym może być odpowiedzialne zwiększone obciążenie hemodynamiczne kłębuszków lub ich uszkodzenie. Przed kilkunastu laty sformułowano hipotezę, że MA jest wskaźnikiem uogólnionego zaburzenia czynności śródłonka. Ta bardzo interesująca, wspólna dla cukrzycy i nadciśnienia koncepcja została omówiona pod koniec tej części pracy.

### ***Zaburzenia czynnościowe i zmiany strukturalne w nerkach w przebiegu nadciśnienia tętniczego jako przyczyna mikroalbuminurii***

Można przypuszczać, że początkowo zasadniczą rolę w zwiększeniu wydalania albumin z moczem odgrywa nadmierne obciążenie hemodynamiczne kłębuszków nerkowych. Należy przez to rozumieć przeniesienie nadciśnienia systemowego do ich łożyska naczyniowego. Następstwem wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego ma być zwiększona filtracja albumin. Hipotezę tę potwierdza kilka faktów. Ostatnio wykazano, że już nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego zwiększa wydalanie albumin z moczem [13]. W wielu badaniach zaobserwowano istnienie dodatnich zależności między wysokością ciśnienia tętniczego lub ciśnienia tętna a wielkością albuminurii [25]. Przekonującym dowodem jest również szybkie zmniejszenie się

wydalania albumin po leczeniu przeciwnadciśnieniowym. Przeciwno przemawiają rezultaty pracy Mattei i wsp. [31], którzy nie stwierdzili różnic w obliczonym ciśnieniu wewnątrz kłębuszka między chorymi z normo- i mikroalbuminurią.

Już przed wieloma laty dwie grupy badaczy wykazały zależności między MA i stwardnieniem kłębuszków nerkowych oraz między białkomoczem a uszkodzeniem śródmiąższu nerek [32, 33]. Warto zatem przypomnieć podstawowe informacje o patofizjologii zmian w nerkach w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Można je scharakteryzować jako uogólnione lub segmentarne stwardnienie kłębuszków.

Uogólnione stwardnienie kłębuszków nerkowych bywa określane mianem stwardnienia naczyniowego nerek. W procesie tym dochodzi do szkliwienia podśródbłonkowego i błony środkowej naczyń, rzadziej — do jej przerostu. Początkowo zmiany te występują w tętniczkach doprowadzających, następnie zaś w międzypłacikowych i łukowatych. Ich rezultatem jest zwężenie światła naczyń i niedokrwienie zaopatrywanych przez nie nefronów i śródmiąższu.

Niedokrwienie kłębuszków powoduje zmniejszenie ich wymiarów, pogrubienie torebki, zapadnięcie pętli włosniczki z pofałdowaniem błony podstawnej i w końcu — uogólnione stwardnienie. Następstwem niedokrwienia śródmiąższu jest atrofia cewek i rozwój tkanki łącznej. W krótkotrwałym i łagodnym nadciśnieniu tętniczym zmiany te nie występują lub są niewielkie. W zaawansowanym, trwającym długo nadciśnieniu zmniejszeniu liczby nefronów towarzyszy intensywne włóknienie śródmiąższowe.

W stwardnieniu segmentarnym zajęte są przede wszystkim bieguny naczyniowe kłębuszków. Zapewne za zmiany te są współodpowiedzialne: nadciśnienie tętnicze, zaburzenie autoregulacji naczyniowej i utrata części nefronów. Właśnie to zmniejszenie ilości czynnego miąższu nerek ma prowadzić do kompensacyjnego przerostu pozostałych nefronów i może być jedną z przyczyn rozszerzenia tętniczek doprowadzających. Efektem tego jest zwiększenie przepływu i wzrost ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego.

Następstwem zwiększonego obciążenia hemodynamicznego przerośniętych kłębuszków nerkowych są: zmiany strukturalne, stwardnienie segmentarne i czynnościowe, zwiększenie ultrafiltracji makromolekuł, w tym białek. Najpewniej w rozwoju nefropatii nadciśnieniowej biorą udział, w zmiennym stopniu, oba te mechanizmy — niedokrwienno i hiperperfuzyjno.

Przedstawione powyżej dane wyraźnie sugerują, że przyczyny MA w nadciśnieniu tętniczym mają złożony charakter. Być może u chorych z tylko nieznacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym przyczyną MA jest nadmierne obciążenie hemodyna-

miczne kłębuszków. Ich uszkodzenie jest zapewne powodem zwiększonej albuminurii w zaawansowanym nadciśnieniu. Jest to jednak wyjaśnienie niepełne. Nie odpowiada bowiem na zasadnicze pytanie: dlaczego mikroalbuminuria występuje u jedynie części chorych z nadciśnieniem tętniczym? Zapewne poza zaawansowaniem i czasem trwania choroby za MA są również odpowiedzialne: wiek chorych, czynniki genetyczne, zaburzenia metaboliczne i neuroendokrynne. Jednak ich rola i udział w zwiększeniu wydalania albumin z moczem w przebiegu nadciśnienia tętniczego nie zostały jeszcze dobrze poznane.

### **Mikroalbuminuria w cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym jako następstwo uogólnionej dysfunkcji śródbłonna**

Przed 14 laty grupa badaczy z Centrum Diabetologicznego Steno w Danii sformułowała bardzo interesującą hipotezę, którą najlepiej streszcza tytuł ich pracy *Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis* (Albuminuria jako odzwierciedlenie uogólnionego uszkodzenia naczyń) [34]. Koncepcja ta wzbudziła duże zainteresowanie i została pozytywnie zweryfikowana przez wielu badaczy. Angiopatię stale wymienia się wśród mechanizmów patogenetycznych MA. Obecnie MA jest najczęściej definiowana jako nerkowy objaw uogólnionej dysfunkcji śródbłonna. Pojęcie to obejmuje zarówno zaburzenie czynności, jak i uszkodzenie śródbłonna. Jedną z zalet tej hipotezy jest jej uniwersalność. Wyjaśnia ona bowiem, dlaczego niezależnie od cukrzycy i nadciśnienia MA może towarzyszyć hiperlipidemii, hiperinsulinemii oraz zwiększonej aktywności układów renina-angiotensyna-aldosteron i/lub adrenergicznego. Wszystkie te tak różne zaburzenia łączy to, że mogą być przyczyną dysfunkcji śródbłonna. W jego uszkodzeniu może również odgrywać pewną rolę proces zapalny o niewielkim nasileniu. [35]. Zaburzenie czynności śródbłonna przejawia się między innymi zmniejszoną dostępnością biologiczną tlenu azotu i zwiększonym uwalnianiem endoteliny-1 (ET-1). Następstwami tego są: skurcz komórek, poszerzenie szczelin między nimi i ostatecznie zwiększenie przepuszczalności naczyń. Jest ona nasilana przez mediatory zapalenia, których produkcja jest stymulowana przez uszkodzony śródbłonek.

Jak już wspomniano, zasadność hipotezy duńskich badaczy potwierdziło wiele doniesień klinicznych.

Oto krótkie omówienie niektórych z nich. W cukrzycy wykazano związki między MA i wysokimi stężeniami uznanych wskaźników dysfunkcji śródbłonna: czynnika von Willebranda oraz homocysteiny [36–38]. Dowodem zaburzonej funkcji śródbłonna może być również wzrost stężenia ET-1 w osoczu. Ostatnio ukazało się doniesienie, w którym oceniano powiązania

między stężeniem ET-1 w osoczu i albuminurią. Badaniami objęto 32 chorych na cukrzycę typu 2 z MA, ale bez nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, hipercholesterolemii i klinicznych objawów miażdżycy. W grupie tej stwierdzono dodatnią znamioną korelację między ET-1 i MA [39].

W innej pracy wykazano istotną dodatnią zależność między wydalaniem albumin i endotelin z moczem u 27 chorych z nowo wykrytym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [40]. Wyniki obu tych badań można interpretować jako kolejne potwierdzenie związku między dysfunkcją śródbłonna i zwiększonym wydalaniem albumin z moczem.

Na szczególną uwagę zasługuje bardzo ciekawa praca badająca wzajemne powiązania między MA oraz wskaźnikami dysfunkcji śródbłonna i przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim nasileniu u 328 chorych na cukrzycę typu 2 [41]. Jej wartość podnosi długi, średnio 9-letni okres obserwacji. Badanie to wykazało, że u chorych na cukrzycę typu 2 istnieją wyraźne wzajemne związki między zwiększoną albuminurią, dysfunkcją śródbłonna i przewlekłym stanem zapalnym. Procesy te z czasem się nasilają i są silnymi niezależnymi od siebie czynnikami ryzyka zgonu.

### **Wnioski**

Zwiększone wydalanie albumin z moczem w cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym początkowo może być nerkowym sygnałem lokalnego lub uogólnionego zaburzenia czynności śródbłonna. W miarę postępu tych chorób i przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka główną odpowiedzialność za narastanie albuminurii i następnie jawnego białkomoczu przejmują zaburzenia czynnościowe i zmiany strukturalne w nerkach.

---

## **Kliniczne znaczenie mikroalbuminurii w cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym**

---

### **Mikroalbuminuria jako wskaźnik zmian strukturalnych w nerkach i układzie sercowo-naczyniowym**

#### **Cukrzyca**

Od dawna wiadomo, że wystąpienie MA w cukrzycy typu 1 i 2 jest bardzo niepokojącym sygnałem rozpoczynającej się nefropatii ze wszystkimi groźnymi konsekwencjami. Jej obecność wskazuje jednocześnie na niedostateczną kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego lub lipidemii [42]. Nie wiadomo, czy MA sama nasila zmiany w nerkach, nie ulega natomiast wątpliwości, że nieselektywny białkomocz

działa nefrotoksycznie. Nasiloną reabsorpcja białek w cewkach proksymalnych aktywuje reakcje zapalne i uruchamia proces włóknienia śródmiąższowego.

### **Nadciśnienie tętnicze**

Jak wiadomo, MA może być objawem dysfunkcji śródbłonna w naczyniach włosiczkowych nerek. Następstwem zaburzeń czynności śródbłonna i zmniejszonej dostępności tlenu azotu może być opóźnienie wazodylatacji. Przed dwoma laty ukazała się interesująca praca, w której wykazano, że u klinicznie zdrowych osób wzrostowi albuminurii towarzyszyło zmniejszenie rozszerzalności naczyń tętniczych [43]. Inną konsekwencją dysfunkcji śródbłonna jest aktywacja mechanizmów odgrywających istotną rolę w rozwoju miażdżycy. Do najważniejszych z nich należą: agregacja płytek, adhezja monocytów, proliferacja i migracja mięśni gładkich naczyń oraz ekspresja cząstek adhezyjnych. Nie ma przekonujących dowodów na bezpośredni udział MA w tych zaburzeniach. Wydaje się, że może być ona traktowana jako pośredni wskaźnik opóźnionej czynności naczyń tętniczych i miażdżycy. Przyjęcie takiego założenia pomaga wyjaśnić znane, cytowane już fakty kliniczne, czyli zależności między MA a zmianami w sercu (przerost) i tętnicy szyjnej (zwiększenie grubości ściany).

Ostatnio grupa autorów włoskich z Genui oceniała (w dwóch pracach) przydatność oznaczeń MA w wykrywaniu subklinicznych zmian narządowych. W jednej z nich wykazano, że MA koreluje dodatnio i znamienne z masą lewej komory serca i grubością kompleksu błon wewnętrznej oraz środkowej tętnicy szyjnej [44]. W drugiej pracy porównywano dwie, liczące po 11 osób grupy chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym; kryterium podziału była obecność lub brak MA. U wszystkich chorych z obu grup przeprowadzono badanie mózgu techniką rezonansu magnetycznego, zaś za pomocą ultrasonografii badano grubość ściany tętnicy szyjnej i masę lewej komory serca [45]. Wykazano, że u pacjentów z MA istotnie częściej ( $p = 0,03$ ) występują niedokrwienne zmiany lakunarne (82% vs. 27%). Różnili się oni również od chorych bez mikroalbuminurii znamienne większą ( $p = 0,03$ ) grubością kompleksu błon wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej.

### **Zwiększone wydalanie albumin z moczem jako wskaźnik prognostyczny i ważny element oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego**

#### **Cukrzyca**

Pojawienie się MA w cukrzycy jest z jednej strony najwcześniejszym objawem klinicznym uszkodzenia nerek, z drugiej zaś wskaźnikiem zwiększonego ry-

zyka postępu nefropatii oraz powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów. Spośród bardzo licznych zgromadzonych na ten temat danych zostaną omówione rezultaty jedynie dwóch badań.

Metaanaliza oparta na ośmiu badaniach prospektywnych wykazała, że u chorych na cukrzycę typu 2 MA zwiększa ponad 2-krotnie śmiertelność ogólną i 2-krotnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [46].

Badanie WESDR (*The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*) spośród innych tego typu badań wyróżnia bardzo długi, 12-letni okres obserwacji [47].

W momencie rozpoczęcia badania u 25% spośród 840 chorych z cukrzycą występowała MA, zaś u 20% — białkomocz (stężenie białka w moczu  $> 0,3$  g/l). Końcowa ocena wykazała, że MA blisko 2-krotnie (1,84) zwiększa względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie z białkomoczem było ono jeszcze większe [47].

### **Nadciśnienie tętnicze**

Nie budzi już wątpliwości to, że MA jest dobrym wskaźnikiem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Natomiast jeszcze do niedawna stosunkowo mało wiedziano o wartości prognostycznej oznaczeń MA. Z kilku starszych doniesień z nieliczną grupą badaną wynikało, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i MA wzrasta ryzyko zawału serca, udaru mózgu i pogorszenia funkcji nerek [48–50]. Ostatnio udowodniono, że wiąże się ona ze wzrostem ryzyka chorób serca i naczyń. Jager i wsp. [51], obserwując przez 5 lat dużą grupę chorych, wykazali, że MA wyraźnie zwiększa również ryzyko zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Zagrożenie związane z MA ocenia się jako podobne do towarzyszącego chorobie niedokrwiennej serca.

Jak wspomniano, poza cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym także wiele innych czynników ryzyka może uszkadzać śródbłonek i być przyczyną zwiększonego wydalania albumin z moczem. Potencjalnie więc albuminuria może być pomocna w ocenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ostatnio zasadność tego założenia testowano u 346 chorych z nigdy nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Ryzyko sercowo-naczyniowe określano według kryteriów WHO, uzupełniając je badaniami ultrasonograficznymi lub oznaczeniami albuminurii. Tak jak można się było spodziewać, badania ultrasonograficzne serca i tętnicy szyjnej znacznie zwiększyły precyzję stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast na podkreślenie zasługuje fakt, że podobny rezultat uzyskano, uwzględ-

nając w ocenie tego ryzyka bardziej dostępne i tańsze oznaczenia albuminurii [52].

Wyniki omówionych powyżej prac upoważniają do sformułowania niżej przedstawionych wniosków.

### Wnioski

Mikroalbuminurię można uważać za wspólny wykładnik wielu czynników ryzyka zaburzących czynność śródłonka. Jest ona również wiarygodnym wskaźnikiem subklinicznych zmian w nerkach (zwłaszcza w cukrzycy) oraz mózgu, sercu i naczyniach.

Zarówno w cukrzycy, jak i w nadciśnieniu tętniczym obecność MA zagraża wystąpieniem w przyszłości zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Z tych wszystkich powodów MA powinna być uwzględniana w ocenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Na zakończenie warto dodać, że w najnowszym raporcie ekspertów amerykańskich JNC 7 (z 21 maja 2003 r.) MA wymieniono wśród głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [53].

## Wpływ leków hipotensyjnych na mikroalbuminurię

Spśród wszystkich zagadnień związanych z MA oceny jej zmian pod wpływem różnych leków przeciwnadciśnieniowych i odległych efektów klinicznych tych działań budzą chyba największe zainteresowanie. Poświęcone temu tematowi piśmiennictwo jest tak bogate, że nawet pobieżne jego omówienie przekraczałoby ramy tej publikacji. Ze względu na znaczenie problemu autor pracy zdecydował się na przedstawienie (w największym skrócie i bez zbędnych odwołań do materiałów źródłowych) tylko kilku podstawowych informacji. Jedynym wyjątkiem od tej reguły będzie związane omówienie badania NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensive with microalbuminuria*) [54].

### Cukrzyca

U chorych z cukrzycą i MA lub proteinurią oraz nadciśnieniem ściska kontrola ciśnienia tętniczego zmniejsza białkomocz i opóźnia rozwój nefropatii, a także zmniejsza ryzyko wystąpienia innych powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. Uważa się, że w terapii kluczową rolę odgrywa blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA).

Raport JNC 7 zaleca u chorych z cukrzycą obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg [53]. Wiadomo, że osiągnięcie tego celu zwykle wymaga stosowania dwóch lub więcej leków hipotensyjnych. Doświadczenie uczy, że jed-

nym z nich powinien być inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*).

### Nadciśnienie tętnicze

Terapia przeciwnadciśnieniowa może zmniejszać MA u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie wiadomo jednak, czy jest to tylko efekt spadku ciśnienia krwi i czy redukcja albuminurii zapobiega nefropatii oraz innym powikłaniom nadciśnienia. Wiele przemawia za tym, że w nadciśnieniu tętniczym, tak jak w cukrzycy, najskuteczniej zmniejszają albuminurię leki blokujące układ RAA.

### Badanie NESTOR

W rankingach oceniających leki hipotensyjne pod względem skuteczności w redukcji albuminurii z reguły pierwsze miejsce zajmowały inhibitory ACE. Z tego powodu porównanie (w badaniu NESTOR) wpływu na mikroalbuminurię inhibitora ACE — enalaprylu, z tiazydopodobnym diuretykiem — indapamidem SR, zasługuje na uwagę. W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu uczestniczyło 231 ośrodków z 20 krajów. Włączono do niego 1223 chorych w wieku 35–80 lat z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i MA. Monoterapię enalaprylem (n = 286) lub indapamidem SR (n = 283) prowadzono przez rok. Wykazano, że indapamid SR zmniejszył istotnie zarówno częstość mikroalbuminurii, jak i wydalanie albumin z moczem aż o 35% (p < 0,05).

Podobne zmiany częstości MA i wielkości albuminurii zaobserwowano u chorych leczonych enalaprylem. Obie grupy nie różniły się pod względem spadku ciśnienia krwi i częstości objawów niepożądanych. Badanie NESTOR wykazało zatem, że u chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym indapamid SR równie skutecznie jak enalapryl redukuje MA i obniża ciśnienie tętnicze.

## Podsumowanie

Przedstawiona praca jest przeglądem najnowszego piśmiennictwa poświęconego mikroalbuminurii. Problematyka ta budzi duże zainteresowanie, przede wszystkim ze względów klinicznych, ponieważ mikroalbuminuria ujawnia nie tylko zaburzenia czynności i zmiany strukturalne w nerkach, lecz także uogólnioną dysfunkcję śródłonka.

To sprzyjające rozwojowi miażdżycy zaburzenie jest wywoływane przez cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, otyłość, insulinooporność. Mikroalbuminuria może być zatem traktowana jako wspólny wykładnik wielu czynników ryzyka. Nie dziwi



więc, że zwiększone wydalanie albumin z moczem jest użytecznym markerem niemych klinicznie zmian także w innych poza nerkami narządach: sercu, naczyniach i mózgu. Z tych samych powodów mikroalbuminuria jest uznanym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Efektywne leczenie hipotensyjne zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Tak więc okresowe oznaczanie albuminurii może służyć do monitorowania skuteczności tej terapii.

Wszystkie te dane wskazują na dużą kliniczną przydatność prostych i stosunkowo tanich oznaczeń mikroalbuminurii. Bez wątplenia należy je wykonać raz do roku u wszystkich chorych na cukrzycę. Zdaniem autora pracy, zalecenie to powinno dotyczyć również chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W przypadku cukrzycy współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią lekiem z wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny. Leki te skutecznie redukują ciśnienie tętnicze i wydalanie albumin z moczem, opóźniają postęp nefropatii i rozwój mocznicy. Badanie NESTOR wykazało, że w omawianej grupie chorych diuretyk tiazydowy — indapamid SR, zmniejsza ciśnienie krwi i albuminurię równie skutecznie jak lek z grupy inhibitorów ACE — enalapryl.

Zalecane w cukrzycy obniżenie ciśnienia krwi do wartości < 130/ 80 mm Hg z reguły wymaga podawania dwóch lub więcej leków hipotensyjnych. Wiele czynników przemawia za tym, że podstawą tej terapii (oczywiście przy braku przeciwwskazań) powinny być inhibitor ACE i diuretyk tiazydowy.

## Streszczenie

Mikroalbuminuria jest to zwiększone wydalanie albumin z moczem, niewykrywalne metodami standardowymi. Jej częstość ocenia się odpowiednio: u chorych na cukrzycę na 20–30%, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na około 15%, natomiast u osób bez tych chorób na 4–5%. Mikroalbuminuria może być nie tylko objawem zaburzonej funkcji nerek, lecz również wykładnikiem uogólnionej angiopatii. W cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym mikroalbuminuria jest przydatnym markerem już istniejących zmian strukturalnych w układzie krążenia i wskaźnikiem ryzyka przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych. W cukrzycy ścisła kontrola ciśnienia krwi zmniejsza mikroalbuminurię, hamuje postęp nefropatii i opóźnia rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Nie wiadomo natomiast, czy u chorych na nadciśnienie tętnicze redukcja wydalania albumin z moczem przynosi porównywalne korzyści kliniczne. Wiele danych przemawia za tym, że albuminurię najefektywniej

redukują inhibitory konwertazy angiotensyny. Wyniki badania NESTOR dowodzą, że u chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym równie skuteczny jest pod tym względem indapamid SR.

**słowa kluczowe:** mikroalbuminuria, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe, nefropatia

*Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 2, strony 87–98.*

## Piśmiennictwo

1. Keen H., Chlouverakis C., Fuller J.H., Jaret R.J. The concomitants of raised blood sugar. Studies in newly detected hyperglycaemics. II Urinary albumin excretion, blood pressure, and their relations to blood sugar levels. *Guys. Hosp. Rep.* 1969; 118: 247–256.
2. Viberti G.C., Mackintosh D., Bilous R.W. i wsp. Proteinuria in diabetes mellitus; role of spontaneous and experimental variations of glycemia. *Kidney Int.* 1981; 21: 714–720.
3. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 1357–1361.
4. Houlihan C.A., Tsalamandris C., Akendiz A., Jeremus G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1183–1189.
5. Gerber L.M., Johnston K., Alderman M.H. Assessment of new dipstick test in screening for microalbuminuria in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1321–1327.
6. Rowe D.J.F., Dawnay A., Watts G.F. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Review and recommendations for the measurement of albumin in urine. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 297–306.
7. Lloyd D.R., Hindle E.J., Marples J., Gatt J.A. Urinary albumin in immunoturbidimetry. *Ann. Clin. Biochem.* 1987; 24: 209–212.
8. Stamp R.J. Measurement of albumin in urine by end-point immunonephelometry. *Ann. Clin. Biochem.* 1988; 25: 442–445.
9. Cubeddu L.X., Hoffman I.S., Aponte L.M. i wsp. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 343–349.
10. Dell’Omo G., Penno G., Giorgi D. i wsp. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1–8.
11. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Epidemiology of risk in hypertensive: experience in treated patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 874–876.
12. Hallan H., Roumstad S., Kvenild K., Holmen J. Microalbuminuria in diabetic and hypertensive patients and the general population. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2003; 37: 151–158.
13. Knight E.L., Kramer H.M., Curhan G.C. High-normal blood pressure and microalbuminuria. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003; 41: 588–595.
14. Wrono E.M., Carnethon M.R., Palaniappan L. i wsp. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kid. Dis.* 2003; 41: 580–587.

15. Yudkin J.S. Microalbuminuria in vascular disease. W: Mon-  
gensen C.E. (red.). Microalbuminuria a Marker for Organ  
Damage. Science Press Ltd., London 1993: 10–19
16. Garg A.X., Kiberd B.A., Clark W.F. i wsp. Albuminuria  
and renal insufficiency prevalence guides population scre-  
ening: results From NHANES III. *Kidney Int.* 2002; 61:  
2165–2167.
17. Verhave J.C., Hillege H.L., Burgehof J.G. i wsp. Cardiovascu-  
lar risk factors are differently associated with urinary albumin ex-  
cretion in men and women. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1330–1335.
18. Jacobs D.R., Mutaugh M.A., Steffes M. i wsp. Gender and  
race — specific determination of albumin excretion rate using  
albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens.  
*Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 1114–1119.
19. Fischbacher C.M., Bhopal R., Rutter M.K. i wsp. Microal-  
buminuria is more frequent in South Asian in European ori-  
gin populations: a comparative study in Newcastle, UK. *Diab-  
et. Med.* 2003; 20: 31–36.
20. Bennett P.H., Lee E.T., Lu M. i wsp. Increased urinary  
albumin excretion and its associations in the WHO Multina-  
tional Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*  
2001; 44 (supl. 2): S37–S45.
21. Gerstein H.C., Mann J.F.E., Yi Q. i wsp. Albuminuria and  
risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabe-  
tic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
22. Parving H.H., Jensen H.A.E., Mongensen C.E., Ervin P. E.  
Increased urinary albumin excretion rate in benign essential  
hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190–1192.
23. Calvino J., Calvo C., Romero R. i wsp. Atherosclerosis pro-  
file and microalbuminuria in essential hypertension. *Am.  
J. Kidney Dis.* 1999; 34: 996–1001.
24. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johansen K. i wsp.  
Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and  
risk factors. A population based-study of 1254 hypertensive  
individuals. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 727–732.
25. Gerber LM., Schwartz J.E., Cedeno-Mero C. i wsp. Ass-  
ociation of urinary albumin concentration with causal and am-  
bulatory blood pressure: a similar relationship in normotensi-  
ve and hypertensive subjects. *Blood Press. Monit.* 2001; 6:  
245–251.
26. Pontremoli R., Leoncini G., Ravera M. i wsp. Microalbu-  
minuria, cardiovascular, and renal risk in primary hyperten-  
sion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (supl. 3): S169–S172.
27. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. i wsp. Microal-  
buminuria in the US population: third National Health and  
nutrition. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 445–459.
28. Donnelly R., Yeung J.M.C., Manning G. Microalbumin-  
uria: a common, independent cardiovascular risk factor, espe-  
cially but not exclusively in type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 2002;  
21 (supl. 1): S7–S12.
29. Parving H.H., Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and  
type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting  
enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for  
treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr. Hy-  
pertens. Rep.* 2002; 4: 387–393
30. Perra G.A. Hypertensive vascular disease description and  
natural history. *J. Chron. Dis.* 1955; 1: 33–42.
31. Mattei P., Arzilli F., Giovannetti R., Penno G. i wsp. Mi-  
croalbuminuria and renal hemodynamics in essential hyper-  
tension. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 755–760.
32. Ruilope L.M., Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinu-  
ria and microalbuminuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*  
1993; 2: 962–967.
33. Mimran A., Ribstein J., DuCalair J. Is microalbuminuria  
a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential  
hypertension? *Hypertension* 1994; 23: 1018–1021.
34. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch Jensen K. i wsp.  
Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno  
hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
35. Paisley K., Beaman M., Tooke J. i wsp. Endothelial dys-  
function and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kid-  
ney Int.* 2003; 63: 624–633.
36. Gruden G., Cavallo-Perin P., Bazzan M. i wsp. PAI-I and  
factor VII activity are higher in IDDM with microalbumin-  
uria. *Diabetes* 1994; 43: 426–429.
37. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. i wsp. Activation of  
tissue factor induced coagulation and endothelial cell dysfunc-  
tion in non insulin dependent patients with microalbumin-  
uria. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 1114–1120.
38. Lanfredini M., Florina P., Peca M.G. i wsp. Fasting and  
post-methionine load homocysteine values are correlated with  
microalbuminuria and could contribute to worsening vascu-  
lar damage in non insulin dependent diabetes mellitus patients.  
*Metabolism* 1998; 47: 915–921.
39. Bruno C.M., Meli S., Marcinno M. i wsp. Plasma endothe-  
lin-levels and albumin excretion rate in normotensive, micro-  
albuminuric type 2 diabetic patients. *J. Biol. Regul. Homeost.  
Agents* 2002; 16: 114–117.
40. Maldonado-Martin A., Rueda-Illescas D., Gil-Extremera  
B. i wsp. Endothelins and markers of renal damage in recently  
diagnosed hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2002; 4:  
346–349, 354.
41. Stehouwer C.D., Gall M.A., Twisk J.W. i wsp. Increased uri-  
nary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic  
low grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, intrre-  
lated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*  
2002; 51: 1157–1156.
42. Herbert L.A., Wilmer W.A., Falkenhein M. E. i wsp. Re-  
noprotection one or many therapies? *Kidney Int.* 2001; 59:  
1211–1226.
43. Clausen P., Jensen J., Jensen G. i wsp. Elevated urinary  
albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory  
capacity in clinical healthy subjects. *Circulation* 2001; 103:  
1869–1874.
44. Leoncini G., Sacchi G., Ravera M. i wsp. Microalbumin-  
uria is an integrated marker of subclinical organ damage in pri-  
mary hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 399–404.
45. Ravera M., Ratto E., Vettoretti S. i wsp. Microalbuminuria  
and subclinical cerebrovascular damage in essential hyperten-  
sion. *J. Nephrol.* 2002; 15: 519–524.
46. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microal-  
buminuria and mortality in NIDDM: a systematic overview  
Of the literature. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 1413–1418.
47. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E. i wsp. The risk of  
cardiovascular disease mortality associated with microalbumi-  
nuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabe-  
tes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1093–1100.
48. Agewall L.S., Persson B., Samuelsson O. i wsp. Microalbu-  
minuria in treated hypertensive men at high risk of coronary  
disease. *J. Hypertens.* 1993; 11: 461–469.
49. Ruilope L.M. Renal implications of arterial hypertension.  
*Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 152–156.
50. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. i wsp. Effects of  
long term antihypertensive treatment and aging on renal func-  
tion and albumin excretion in primary hypertension. *Am.  
J. Hypertens.* 1993; 6: 654–663.

51. Jager A., Kostense P.J., Ruhe H.G. i wsp. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality especially among hypertensive subjects. Five years follow up of Horn study. *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol.* 1999; 19: 617–624.

52. Leoncini G., Sacchi G., Viazzi F. i wsp. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hyperten-

sion: an artificial neural network — based approach. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1255–1257.

53. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7. JAMA* 2003; 289: 2560–2572.

54. Marre M. i wsp. NESTOR. *J. Hypertens.* 2002; 20 (supl. 4): 338.