

## ارتباط میکروآلبومینوری با وسعت ضایعات آترو اسکروزکرونی

دکتر رضایت پرویزی<sup>۱</sup>، دکتر محمد رهبانی<sup>۲</sup>، سوسن حسن زاده سلماسی<sup>۳</sup>، مهندس عبدالرسول صفائیان<sup>۴</sup>، سیده ملیحه صفوی<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۸۳/۲/۸ ، پذیرش مقاله ۸۳/۸/۲۵

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** تست میکروآلبومینوری یک وسیله تشخیصی برای غربال بیماران در معرض خطر ابتلا به نفراتی می‌باشد. از طرفی در بیماران با میکروآلبومینوری احتمال وقوع حوادث قلبی - عروقی و مرگ زودرس بیشتر است. در این مطالعه، ارزش میکروآلبومینوری به‌عنوان یک معیار خطر پیشرفت اختلالات قلبی - عروقی از طریق بررسی ارتباط آن با وسعت ضایعات کرونری مورد ارزیابی قرار گرفته است.

**مواد و روش:** جمعیت مورد مطالعه ۲۲۸ بیمار مبتلا به ضایعات کرونری هستند که بیماری آنها با روش آنژیوگرافی تأیید شده است. میانگین سنی آنها ۶۰ سال و همگی در بیمارستان شهید مدنی تبریز بستری بودند. یک گروه کنترل (به تعداد ۱۱۴ نفر) افراد به ظاهر سالم، که از نظر سن و جنس با بیماران برابر سازی شده بودند نیز در نظر گرفته شد. مقادیر قند خون ناشتا، کراتینین سرم، قند خون دو ساعت بعد از غذا در نمونه وریدی به روش استاندارد اندازه‌گیری شد. در نمونه ادرار اتفاقی کراتینین به روش ژافه و میکروآلبومینوری به روش ایمونوتوربیدومتری در دستگاه اتوآنالیزر اندازه‌گیری گردید. نتایج به وسیله تست‌های آماری آنالیز واریانس یکطرفه، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در نتایج به‌دست آمده نسبت آلبومین بر کراتینین ادراری در بیماران، نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل توجهی بالاتر بود ( $CI = 79.5$ ،  $p > 0.05$ ). ارتباط مستقیمی بین میکروآلبومینوری و وسعت ضایعات آترواسکلروز ملاحظه گردید ( $CI = 79.5$ ،  $p = 0.009$ ). افزایش نسبت آلبومین بر کراتینین ادراری به‌طور قابل توجهی با دیابت ارتباط داشت ( $p = 0.00$ ) اما ارتباط معنی‌داری بین نسبت آلبومین بر کراتینین ادراری و سایر فاکتورها مشاهده نشد. ( $p > 0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بین وسعت ضایعات آترواسکلروز و میکروآلبومینوری ارتباط مستقیم وجود دارد. ارتباط بین دیابت و میکروآلبومینوری نیز معنی‌دار بود. این حقیقت ممکن است به افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی مربوط باشد. ارتباط بین فشار خون و میکروآلبومینوری نیز قبلاً نشان داده شده است. لذا اگر چه عوامل خطر مثل هیپرتانسیون و دیابت به‌عنوان علل بیماری‌های قلبی - عروقی شناخته شده‌اند ولی ممکن است میکروآلبومینوری نیز یک شاخص کمک کننده برای بروز حوادث قلبی - عروقی باشد.

کل واژگان: میکروآلبومینوری، آترواسکلروز کرونری

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره چهارم، ص ۲۵۷ - ۲۵۱، زمستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: تبریز- بیمارستان شهید مدنی، گروه قلب و عروق، دکتر رضایت پرویزی

- ۱ - دانشیار و فوق تخصص جراحی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۲ - استاد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۳ - مربی گروه بیهوشی دانشکده پیراپزشکی تبریز
- ۴ - مربی گروه بهداشت و تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه
- ۵ - دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی

## مقدمه

بیماری آترواسکلروز عامل مهم مرگ و میر در کشورهای صنعتی و ایران است. بنابراین امروزه توجه زیادی به عوامل خطر و علل ایجاد آن و همچنین علایم و نشانه‌های بالینی آن شده است در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی برای کشف عوامل خطر جدید صورت گرفته است که از جمله آن‌ها میکروآلبومینوری می‌باشد از طرفی امکان اندازه‌گیری کمی مقادیر اندک آلبومین ترشح شده در ادرار موجب شروع مطالعاتی بر روی ارتباط میکروآلبومینوری با برخی حالات پاتولوژیک از جمله آترواسکلروز گردیده است (۳،۱). طبق مطالعات انجام شده، میکروآلبومینوری یک ریسک فاکتور اثبات شده برای بیماری‌های کلیوی در دیابت می‌باشد. اما تعدادی از مطالعات اخیر نشان داده‌اند که میکروآلبومینوری می‌تواند یک ریسک فاکتور مهم برای بیماری‌های قلبی-عروقی باشد و مرگ زودرس ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی را چه در بیماران دیابتی و چه در بیماران مبتلا به فشارخون پیشگویی کند (۴،۷).

میکروآلبومینوری به‌عنوان ۳۰-۳۰۰ میلی‌گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته یا ۲۰۰-۲۰ میلی‌گرم آلبومین در دقیقه تعریف می‌شود که این مقدار آلبومین در ادرار به وسیله روش‌های نیمه کمی روتین قابل تشخیص نمی‌باشد (۸، ۱۰). مکانیسم‌های همراهی مابین میکروآلبومینوری و بیماری‌های قلبی-عروقی روشن نبوده و مطالعات دراز مدت برای معین نمودن اینکه میکروآلبومینوری می‌تواند پیشگویی‌کننده توسعه‌حوادث قلبی - عروقی باشد، ضروری است. برخی گزارش نموده‌اند که بین افزایش دفع ادراری آلبومین، وسعت و شدت بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط وجود دارد (۱۱، ۱۲). در این مطالعه جهت بررسی ارزش میکروآلبومینوری در پیشگویی بیماری‌های عروق کرونری، ارتباط شدت میکروآلبومینوری با وسعت ضایعات آترواسکلروز که به‌وسیله آنژیوگرافی معین شده، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

## مواد و روش

این مطالعه از نوع مقطعی<sup>۱</sup> می‌باشد و جمعیت مورد بررسی آن بیماران بستری در بیمارستان قلب و عروق شهید مدنی شهر تبریز هستند ضایعات کرونری بیماران به‌وسیله آنژیوگرافی، ارزیابی و در صورت مثبت بودن نتیجه آنژیوگرافی وارد مطالعه شدند. بیماران از

نظر وسعت ضایعات آترواسکلروز (تعداد عروق ضایعه‌دار) برابر سازی شدند ۱۱۴ نفر با ۲ رگ ضایعه‌دار و ۱۱۴ نفر با ۳ رگ ضایعه‌دار مورد مطالعه قرار گرفتند به‌علت تعداد کم بیماران با یک‌رگ گرفتار، این بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند. همه بیمارانی که بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته داشتند (بالای ۲۰ mg/dl)، به‌عنوان مخدوش کننده از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی بیماران ۶۰ سال بود. ۱۱۴ نفر سالم غیر دیابتی، غیر فشارخونی و غیر سیگاری با میانگین سنی ۵۹ که از نظر سن و جنس با بیماران برابر سازی شده بودند به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند حدود ۲ میلی‌لیتر خون وریدی ناشتا و ۲ میلی‌لیتر خون دو ساعت بعد از غذا گرفته شد و میزان قند خون نمونه‌ها با روش آنزیماتیک و غلظت کراتینین در سرم اولین نمونه با استفاده از روش ژافه<sup>۲</sup> اندازه‌گیری گردید. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در حالت نشسته در چندین نوبت اندازه‌گیری گردید و میانگین آنها به‌عنوان فشارخون بیمار ثبت شد. میکروآلبومینوری با روش ایمونوتوربیدومتری در نمونه ادراری صبحگاهی<sup>۳</sup> اندازه‌گیری شد. کراتینین ادرار نیز با استفاده از واکنش ژافه اندازه‌گیری گردید و نتایج به‌صورت نسبت آلبومین بر کراتینین<sup>۴</sup> گزارش شدند. نسبت بیشتر از ۳٪ به‌عنوان میکروآلبومینوری تعریف می‌شود (۱۰). اطلاعات ضروری بیمار از جمله سن، جنس، تعداد سیگار مصرفی، سابقه فامیلی، وزن، قد و انواع داروهای مصرفی در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. بیماران با ضایعه دو رگ و سه رگ که قند خون ناشتای بیشتر از ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و قند خون دو ساعته بیشتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر داشتند به‌عنوان دیابتی تلقی و بعد از تقسیم‌بندی آنها به‌زیرگروه‌هایی با میکروآلبومینوری و نرم‌آلبومینوری درصد افراد دیابتی دو زیر گروه با هم‌دیگر مقایسه شدند. لازم به ذکر است که همه بیماران دیابتی در این مطالعه از نوع دو بودند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 11 انجام شد. ارتباط نسبت آلبومین بر کراتینین با تعداد عروق ضایعه‌دار با استفاده از تست Independent Sample آزمون گردید. ارتباط فشارخون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک، قند خون ناشتا، قند خون دو ساعته، سن، جنس و سیگار با نسبت فوق به‌وسیله آنالیز رگرسیون خطی مورد ارزیابی قرار گرفت تا

2- Jaffe  
3- Mid - Stream

1- Cross Sectional

مشخص شود بین تعداد عروق ضایعه‌دار و میکروآلبومینوری که یک روش تستی آزمایشگاهی می‌باشد ارتباطی وجود دارد یا خیر. و همچنین آیا بین میکروآلبومینوری که نسبت کراتینین/آلبومین شاخص آن می‌باشند با فشارخون دیابت، سن، جنس و سیگار در بیماران مورد بررسی ارتباط وجود دارد یا نه؟

### نتایج

در جدول ۱ متغیرهای مختلف بین دو گروه بیماران با دو رگ ضایعه‌دار (گرفتار) و بیماران با سه رگ ضایعه‌دار مقایسه شده است تا از لحاظ برابرسازی اطمینان حاصل شود. طبق جدول ۲ در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ میانگین نسبت آلبومین بر کراتینین در گروه

کنترل نسبت به گروه‌های بیماران اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد. (CI=۹۵٪، p=۰). به طوری که میانگین نسبت آلبومین بر کراتینین در گروه کنترل نسبت به دو گروه بیماران به طور قابل توجهی پایین‌تر است. چنانکه در جدول ۳ ملاحظه می‌شود ارتباط وسعت ضایعات اترواسکلروز با میکروآلبومینوری و همچنین ارتباط فشارخون، دیابت، سیگار، سن و جنس با میکروآلبومینوری آورده شده است. طبق نتایج بین تعداد عروق گرفتار که شاخص وسعت ضایعات اترواسکلروز می‌باشد با نسبت کراتینین/آلبومین ارتباط وجود دارد. همچنین بین دیابت و نسبت کراتینین/آلبومین ارتباط وجود دارد.

جدول شماره ۱: مقایسه متغیرهای مختلف بین دو گروه بیماران با دو رگ گرفتار و بیماران با سه رگ گرفتار

متغیرها	بیماران با ۲ رگ گرفتار (n=114) mean ± SE	بیماران با ۳ رگ گرفتار (n=114) mean ± SE	p
قند خون ناشتا	۹۴ ± ۲/۸ mg/dl	۱۱۱ ± ۴ mg/dl	۰/۰۰۱
قند خون دو ساعته	۱۲۲ ± ۵/۳ mg/dl	۱۴۶ ± ۶/۳ mg/dl	۰/۰۱
فشار خون سیستولیک	۱۳۷ ± ۱/۸ mmHg	۱۳۶/۲ ± ۲ MmHg	۰/۴
فشار خون دیاستولیک	۸۵/۲ ± ۱/۲ MmHg	۸۳ ± ۱/۳ MmHg	۰/۷
سن	۵۹ ± ۰/۷ Year	۶۰ ± ۰/۷ Year	۰/۴
وزن	۷۶ ± ۴/۳ Kg	۶۹/۹ ± ۱ Kg	۰/۲
قد	۱۶۲ ± ۱/۲ cm	۱۶۰/۹ ± ۰/۹ cm	۰/۲

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین نسبت آلبومین بر کراتینین گروه کنترل با گروه بیماران

متغیرها	گروه کنترل (n=۱۱۴) mean ± SE	بیماران با ۲ رگ گرفتار (n=۱۱۴) mean ± SE	بیماران با ۳ رگ گرفتار (n=۱۱۴) mean ± SE	p
نسبت آلبومین بر کراتینین	۰/۰۰۳۸ ± ۰/۰۰۰۸	۰/۰۱۵ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۲۹ ± ۰/۰۰۴	۰

و  $p = ۰/۰۱$  که از روی این ارتباط، رابطه رگرسیونی ذیل به دست می‌آید:

$$al/Cr = ۲/۵ \times 10^{-۳} + ۵/۸ \times 10^{-۴} (sys) - ۷/۲ \times 10^{-۴} (DIS)$$

طبق آنالیز رگرسیون خطی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ فشار خون سیستولیک<sup>۱</sup> و فشارخون دیاستولیک<sup>۲</sup> با نسبت آلبومین بر کراتینین  $p = ۰/۰۰۲$  رابطه معنی‌داری دارند که  $p$  آنها به ترتیب عبارتند از

- 1- SYS
- 2- DIS

ارتباط میکروآلبومینوری با وسعت ضایعات آترواسکلروز کرونری

قابل تخمین، به نظر می‌رسد. با مقایسه درصد بیماران دیابتی در دو زیر گروه بیماران با میکروآلبومینوری و نرمال‌بومینوری مشاهده گردید که درصد بیماران دیابتی در زیر گروه میکروآلبومینوری به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از زیر گروه نرمال‌بومینوری می‌باشد (نمودار ۱ و ۲). بین سایر فاکتورها از جمله سن و تعداد سیگار مصرفی با نسبت  $^{al}/C_r$  رابطه معنی‌دار بدست نیامد ( $p > 0/05$ ).

همچنین بین قند خون ناشتا (FBS) با  $^{al}/C_r$  نیز با  $p=0/003$  رابطه معنی‌دار وجود دارد ولی در این مطالعه قند خون دو ساعته با  $^{al}/C_r$  رابطه معنی‌داری را نشان نداد ( $p = 0/327$ ).

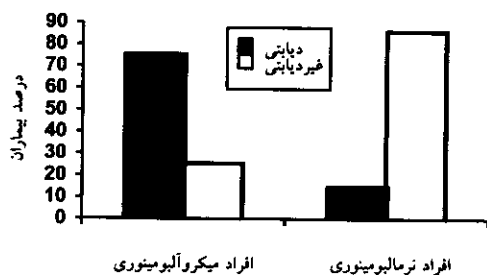
رابطه رگرسیونی ارتباط FBS با  $^{al}/C_r$  به صورت ذیل می‌باشد:

$$^{al}/C_r = 4 \times 10^{-4} (FBS) - 8/7 \times 10^{-3}$$

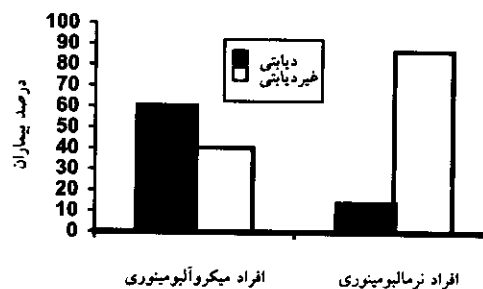
که با قرار دادن مقادیر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و یا قند خون ناشتا در فرمول‌های فوق نسبت  $^{al}/C_r$  به‌طور تقریبی در بیماران

جدول شماره ۳: بررسی ارتباط نسبت آلبومین بر کراتینین با متغیرهای مختلف

p	آلبومین بر کراتینین Mean ±SE	متغیرها
0/004	0/015 ± 0/002 0/029 ± 0/004	بیماران با ۲ رگ گرفتار بیماران با ۳ رگ گرفتار
0/9	0/0225 ± 0/004 0/0222 ± 0/002	مرد زن
0/8	0/0214 ± 0/005 0/0219 ± 0/002 0/0241 ± 0/004 0/169 ± 0/005	زیر ۵۰ سال ۵۰-۶۰ سال ۶۰-۷۰ سال بالای ۷۰ سال
0/2	0/025 ± 0/003 0/019 ± 0/002	فشار خونی غیر فشار خونی
0/000	0/038 ± 0/003 0/0148 ± 0/002	دیابتی غیر دیابتی
0/8	0/0231 ± 0/004 0/022 ± 0/002	سیگاری غیر سیگاری



نمودار شماره ۲: ارتباط میکروآلبومینوری با دیابت در بیماران با سه رگ گرفتار ( $p = 0/000$ ).



نمودار شماره ۱: ارتباط میکروآلبومینوری با دیابت در بیماران با دو رگ گرفتار ( $p = 0/000$ ).

هیپرتانسیون، ناهنجاری در متابولیسم لیپید، مقاومت به انسولین و گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها توضیح داده شود (۱۸). طبق نتایج مطالعه حاضر بین نسبت آلبومین بر کراتینین با وسعت ضایعات آترواسکلروز ارتباط معنی‌دار وجود دارد که نتایج این مطالعه با گزارش توتل<sup>۱</sup> و همکارانش (۱۹) که نشان دادند بین

### بحث

میکروآلبومینوری یک نشانگر کلینیکی مهم زوال عمل کلیه‌ها در بیماران دیابتی و مبتلا به هیپرتانسیون بوده و یک پیشگویی کننده قوی بیماری آترواسکلروز و مرگ و میر بیماری‌های قلبی-عروقی است (۱۳، ۱۷). همراهی میکروآلبومینوری با بیماری‌های قلبی-عروقی ممکن است به وسیله اختلال در عملکرد اندوتلیال،

است (۲۴، ۲۵). در این مطالعه در تأیید یافته‌های دیگران نشان داده شد که در بیماران دیابتی مبتلا به ضایعات رگ‌های قلبی میکروآلبومینوری به‌طور قابل توجهی بیشتر از بیماران غیردیابتی می‌باشد. در این مطالعه بین تعداد سیگار مصرفی، سن و جنس با میکروآلبومینوری رابطه معنی‌داری مشاهده نشد که نشان داده شد که در بیماران دیابتی مبتلا به ضایعات رگ‌های قلبی میکروآلبومینوری به‌طور قابل توجهی بیشتر از بیماران به‌نظر می‌رسد بررسی ارتباط بین میکروآلبومینوری با ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی - عروقی نیاز به تحقیقات گسترده‌تر با حجم نمونه بیشتر دارد.

#### (محدودیت‌های مطالعه)

این مطالعه روی بیماران بستری در بیمارستان انجام شده است و ارتباط ریسک فاکتورهای بیماری آترواسکلروز با میکروآلبومینوری در افراد بیمار بررسی شده است. بیماران از داروهای ضد فشار خون استفاده می‌کردند که ممکن است بر نتایج، اثر منفی کاذب بگذارد زیرا داروهای ضد فشار خون باعث تقلیل سطح میکروآلبومینوری می‌شوند (۲۶). و احتمالاً معنی‌دار نبودن ارتباط بین برخی ریسک فاکتورها با میکروآلبومینوری به دلیل استفاده از این داروها باشد.

#### تشکر و قدردانی

این تحقیق از حمایت‌های معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برخوردار بوده است که وظیفه خود می‌دانیم از مسئولان محترم پژوهش دانشگاه تشکر و قدردانی نماییم. همچنین لازم می‌دانیم از خانم‌ها هاشمی طهماسب‌نژاد، فروهنده، سالک و به‌خصوص آقای مشارکش مسئول محترم کامپیوتر مرکز تحقیقات بیمارستان قلب و عروق شهید مدنی تبریز به‌خاطر همکاری صمیمانه‌شان کمال تشکر را داشته باشیم.

افزایش دفع ادراری آلبومین و شدت بیماری‌های قلبی - کرونری تأیید شده به‌وسیله آنژیوگرافی ارتباط مثبتی وجود دارد همسو می‌باشد. همچنین لکاتساس<sup>۱</sup> و همکارانش (۱۱) نیز در مطالعه‌ای ثابت کرده‌اند که بین اختلال در عملکرد اندوتلیال که میکروآلبومینوری نمایانگر آن است با وسعت و شدت ضایعات آترواسکلروز کرونری ارتباط وجود دارد. میکروآلبومینوری ممکن است نتیجه اختلال در اندوتلیال باشد که نفوذپذیری لیپوپروتئین‌های آتروژنیک را در دیواره سرخرگ‌ها افزایش می‌دهد (۲۰). اگر چه مکانیسم‌های پاتوژنیک میکروآلبومینوری کاملاً شناخته شده نیست، به‌نظر می‌رسد شدت بار فشارخون، افزایش نفوذپذیری عروق سیستمیک نسبت به آلبومین که احتمالاً ناشی از آسیب به اندوتلیال می‌باشند نقش مهمی بازی می‌کنند (۱۵). اگر چه پیشنهاد شده که فاکتورهای دیگر مثل اختلال در لیپیدها، فاکتورهای پروترومبیک، افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین<sup>۲</sup> و التهاب سیستمیک نیز می‌توانند نقش داشته باشند. همچنین ناهنجاری در عملکرد همودینامیک کلیوی با یا بدون تغییرات ساختاری در کلیه نیز می‌تواند دلیل میکروآلبومینوری باشد (۲۱، ۱۶). طبق مطالعه حاضر بین میکروآلبومینوری با فشارخون سیستولیک ( $p = 0/002$ ) و دیاستولیک ( $p = 0/01$ ) و دیابت ( $p = 0/003$ ) ارتباط معنی‌دار وجود دارد. با توجه به گزارش‌های مختلف فشارخون سیستولیک یک ریسک فاکتور برای ابتلا به میکروآلبومینوری در افراد هیپرتانسیو است (۲۲). در افراد هیپرتانسیو که دچار میکرو-آلبومینوری می‌باشند اختلالات بیوشیمیایی و هورمونی پاتوژنیک مختلفی بروز می‌کند که باعث می‌شوند شیوع حوادث قلبی - عروقی در این افراد نسبت به افراد هیپرتانسیو اما بدون میکروآلبومینوری افزایش یابد و آسیب‌های کلیوی نیز در این افراد بیشتر است (۲۳). نتایج اپیدمیولوژیکی اخیر نشان می‌دهند که شیوع میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی با آسیب‌های عروقی بیشتر از بیماران غیردیابتی با آسیب‌های عروقی

1- Lekatsas  
2- (R A S)

## References

1. Jensen JS: Microalbuminuria and risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigation. *Dan Med Bull*, 2000, 47(2): 63-67.
2. Calvino J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sanche Z, Guisande D: Atherosclerosis profile and microalbuminuria essential hypertension. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34: 996-1002.
3. Jadhv UM, Kadam NN: Association of microalbuminuria with carotid intima and media thickness. *India J Assoc. Physicians India*, 2002, 50: 1124-1129.
4. Mattok MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes*, 1992, 41: 736-741.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnera T, pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 336: 226-234.
6. Diercks GFH, Stroes ESG, von Boevn AJ, Vanroon AM, Hillege HL, De Jong PE, et al: Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow mediated vasodilation, in apparently healthy subjects. *Atherosclerosis*, 2002, 163: 121-126.
7. Stehouwer DA, Henry MA, Dekker M, Nijpels G, Heine J, Bouter M: Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction. *The honor study. Kidney International*; 2004, 66(supplement 92): S42-S44.
8. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G: Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*, 1998, 316: 504-509.
9. Bakris GL: Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1996, 5: 219-223.
10. Bakris GL: Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens* 2001, 3(2): 99-102.
11. Lekatsas J, Koulouris S, Kararabinos I, Chrisanthopoulou G, Ioannidis G, Kranidis A, et al: Microalbuminuria is related to both extent and the severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2001, 2(2): 118.
12. Mule G, Cottone A, Badala V, Voipe G, Mezzatesta R, Mongiori G, Piazza EN, Andronico G, Cerasala G: Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Internal Med*, 2004, 256: 22-29.
13. Pontremoli P, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al: Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension, *AJH*, 1998, 11: 430-438.
14. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G: Urinary albumin excretion—a predictor of risk of cardiovascular disease. *AJH*, 1996, 9: 770-778.
15. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, et al: Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J AM Soc Nephrol*, 2002, 13: 169-172.
16. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Standgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K: Arterial Hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000, 35: 898-903.
17. Hillege HL, Annet WMTJ, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijns HJGM, van Gilts WH, et al: Microalbuminuria is common, also in a non-diabetic, non-hypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med*, 2001, 249: 519-526.
18. Cooper ME: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*, 1998, 352: 213-219.
19. Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short R: Urinary albumin and insulin as predictors of coronary disease: An angiographic study. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34: 918-925.
20. Jensen JS: Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 1324-1329.
21. Jager A, Kostence PJ, Ruch HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al: Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 617-624.
22. Agewall S, Bjorn F: Microalbuminuria and intima media thickness of the carotid artery in clinically healthy men. *Atherosclerosis*, 2002, 164: 160-166.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance; pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(6): 173-195.
24. Brischetto R, Leonardi V, Amore MG, Corno C, Leotta S, Lizzo G, et al: Significance of microalbuminuria atherosclerotic vascular disease, *Arch Gerontol Geriaty*. 1996, 5: 173-177.
25. Yokoyama H, Aok T, Imahori M, Kuramitsu M: Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetics patients with microalbuminuria

evaluated by intima media thickness and pulse wave velocity. *Kidney International*, 2004, 66: 448-454

26. Rodicio JL, Roilope CL: Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney International*, 1998, 54(68): 51-58.