

Microalbuminúria na hipertensão essencial

HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ, JENNER CRUZ

O termo microalbuminúria significa a excreção urinária de albumina anormal, subclínica, não-detectável pelos métodos bioquímicos usuais. Pelo fato de ser um marcador de lesão glomerular, passou a ser pesquisada em hipertensos essenciais para diagnóstico de lesão renal precoce. É potencialmente reversível: a detecção e o tratamento podem prevenir a evolução para nefropatia hipertensiva clínica.

Em diabéticos, a microalbuminúria foi definida como o aumento anormal da excreção urinária de albumina, situado entre os valores > 30 e < 300 mg/24 h (> 20 a < 200 µg/min). Em hipertensos essenciais utilizam-se valores mais baixos para sua definição.

A prevalência em hipertensos essenciais varia consideravelmente na literatura, entre 5% e 47%. É associada, em

hipertensos essenciais, à maior incidência de eventos cardiovasculares, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, retinopatia hipertensiva, doença arterial periférica, arterioesclerose generalizada e mortalidade, e a distúrbios metabólicos como hiperinsulinemia e dislipidemias.

A fisiopatologia é multifatorial, dependendo de maior passagem transcápsular glomerular de albumina, e/ou lesões estruturais glomerulares, e/ou alterações tubulares, podendo ser influenciada também por fatores genéticos e raciais.

Palavras-chave: hipertensão essencial, microalbuminúria, prevalência, associações clínicas, fisiopatologia.

HiperAtivo 1998;4:242-7

Disciplina de Nefrologia — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 — 7º andar — sala 711-F — Instituto Central — CEP 05403-900 — São Paulo — SP

DEFINIÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA

O termo microalbuminúria foi introduzido por Viberti e colaboradores,⁽¹⁾ em 1982, para designar a excreção urinária de albumina anormal, mas subclínica, ou seja, aquela que não é detectável pelos métodos bioquímicos usuais, mas apenas por outras técnicas, como radioimunoensaio, nefelemetria ou imunoturbidimetria. Esses autores, acompanhando diabéticos insulino-dependentes durante longo período, verificaram que proteinúria clínica se desenvolvia em apenas 3,6% dos pacientes que apresentavam excreção urinária de albumina inferior a 30 µg/min na fase inicial da observação, mas em 87,5% dos pacientes que tinham excreção entre 30 e 140 µg/min. Esses níveis de excreção de albumina foram determinados por radioimunoensaio, não sendo mensuráveis por técnicas usuais. Os autores concluíram que:

— a presença de microalbuminúria em diabéticos era fortemente preditiva de evolução de doença renal, pois o risco de nefropatia diabética clínica foi 24 vezes maior nos pacientes que na fase inicial apresentavam excreção urinária

de albumina superior a 30 µg/min;

— a microalbuminúria é potencialmente reversível e sua detecção precoce e tratamento podem prevenir a nefropatia clínica.

A microalbuminúria foi definida por Mogensen,⁽²⁾ em 1987, como o aumento anormal da excreção urinária de albumina, situado entre os valores > 30 e < 300 mg/24 horas, correspondentes a > 20 a < 200 µg/min, ocorrendo repetidamente em duas ou três coleções urinárias consecutivas.

Pelo fato de a microalbuminúria ser um marcador de lesão glomerular, passou a ser pesquisada também em hipertensos essenciais para diagnóstico de lesão renal precoce⁽²⁻¹⁶⁾, sendo utilizados os mesmos níveis usados por Mogensen no caso dos diabéticos. Entretanto, em trabalho de 1974, Parving e colaboradores⁽¹⁷⁾ haviam demonstrado que em normais a excreção urinária média de albumina era, em média, de 8,5 mg/24 horas, sendo sempre bem inferior a 20 mg/24 horas (13,9 µg/min). Pedersen e Mogensen,⁽¹⁸⁾ em 1976, demonstraram que a excreção urinária de albumina em normais variava entre 2,7 e 20,9 µg/min.

Vários autores, de acordo com sua experiência, passaram a utilizar valores menores para definir a presença de microalbuminúria em hipertensos essenciais. Assim, nesse grupo de pacientes, Cerasola e colaboradores⁽⁵⁾ e Cottone e Cesarola⁽⁶⁾, em 1990 e 1992, respectivamente, definiram a microalbuminúria utilizando o valor limítrofe de 16 µg/min, e Gerber e colaboradores,⁽¹⁹⁾ em 1992, o nível excedente a 15 mg/24 horas, correspondente a 10,4 µg/min. Mimram e Ribstein,⁽²⁰⁾ em 1992, utilizaram como valor limítrofe para hipertensos essenciais a excreção urinária de albumina \geq 13 µg/min, e em 1994⁽²¹⁾ utilizaram o valor de 14 µg/min. Justificando o uso de valores menores para definir microalbuminúria em hipertensos, há estudos realizados em indivíduos normais e normotensos, como o de Erley e colaboradores⁽²²⁾, que, em 1993, verificaram que a excreção urinária de albumina não excede 20 mg/24 horas, ou seja, 13,9 µg/min, mesmo durante exercícios físicos. Outros autores⁽¹⁶⁾ também adotaram níveis menores para hipertensos, relatando que a excreção urinária de albumina em indivíduos normais, em posturas e atividade física diversas, varia entre 1 e 22 mg/24 horas, correspondendo a um valor máximo de 15,3 µg/min. Mogensen⁽¹⁴⁾, em 1994, considerou que os níveis utilizados para definir microalbuminúria em diabéticos, quando transferidos para a população geral e para os hipertensos essenciais, poderiam não ser corretos, o que significa que seriam muito elevados e, portanto, não discriminativos de comprometimento glomerular precoce nessas populações.

Baseados nesses achados da literatura, realizamos recentemente um trabalho na Disciplina de Nefrologia⁽²³⁾ sobre a prevalência e algumas correlações clínicas da microalbuminúria em hipertensos essenciais, não-diabéticos, adotando como nível de definição para microalbuminúria o valor excedente a 13,9 µg/min.

PREVALÊNCIA DA MICROALBUMINÚRIA EM HIPERTENSOS ESSENCIAIS — INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

A prevalência de microalbuminúria foi de 19% em 26 pacientes não-diabéticos estudados em nosso ambulatório⁽²³⁾, portadores de hipertensão benigna leve ou moderada, em tratamento individualizado com diversos hipotensores, mas com variável grau de resposta e aderência à terapêutica.

A prevalência de microalbuminúria em hipertensos essenciais variou consideravelmente na literatura consultada, entre 5% e 47%,^(4, 7, 8, 11, 12, 14, 19, 22, 24-27) diminuindo com o tratamento adequado da hipertensão.

A microalbuminúria é, portanto, também um marcador de tratamento adequado da hipertensão essencial, pois sua prevalência e/ou intensidade diminuem com o tratamento anti-hipertensivo^(18, 22, 24, 28, 29) e aumentam com o subtratamento^(17, 29). Por outro lado, a gravidade da hipertensão arterial

correlaciona-se também com a prevalência e o nível da microalbuminúria^(4, 7, 8, 11, 14, 16, 18, 20, 24, 25, 29-31).

Os trabalhos clássicos de Parving e colaboradores⁽¹⁷⁾ e de Pedersen e Mogensen⁽¹⁸⁾, realizados há mais de duas décadas, esclarecem as relações entre a microalbuminúria, o tratamento anti-hipertensivo e a gravidade da hipertensão arterial. Parving e colaboradores,⁽¹⁷⁾ em 1974, demonstraram que hipertensos essenciais insuficientemente tratados apresentavam altas excreções urinárias de albumina, em nível subclínico, que em um dos grupos alcançou o valor médio de 87 mg/24 horas, enquanto hipertensos efetivamente tratados apresentavam valores semelhantes aos dos indivíduos normais, significando prevalência de microalbuminúria de zero. Pedersen e Mogensen,⁽¹⁸⁾ em 1976, confirmaram os resultados anteriores, observando a resposta de 20 hipertensos tratados durante 4 a 8 semanas com aprenolol ou com a associação dessa droga com hidralazina. Dez pacientes responderam bem ao tratamento, reduzindo a pressão diastólica para menos de 100 mmHg e 10 responderam insuficientemente, mantendo a pressão diastólica acima de 100 mmHg. O primeiro grupo apresentava excreção urinária de albumina média de 9,2 µg/min antes do tratamento, reduzindo-a para 5,2 µg/min com o tratamento anti-hipertensivo. O segundo grupo apresentava excreção urinária de albumina média de 62,2 µg/min, que foi reduzida para 27 µg/min com o tratamento. Os autores, utilizando um valor arbitrário de 25 µg/min para discriminar a excreção urinária de albumina anormalmente alta, verificaram que os pacientes responsivos ao tratamento apresentavam valores pré-tratamento inferiores a esse nível limítrofe, enquanto todos os que não responderam, à exceção de dois, apresentavam valores mais altos. Concluíram que:

- a) pacientes insuficientemente tratados apresentam maiores excreções urinárias de albumina que os efetivamente tratados;
- b) o tratamento anti-hipertensivo reduz significativamente a excreção urinária de albumina;
- c) a responsividade ao tratamento se correlaciona com os níveis de excreção urinária de albumina prévios ao mesmo, ou seja, que o nível de excreção urinária de albumina pode ser usado como preditivo da resposta ao tratamento anti-hipertensivo.

Qual o tratamento anti-hipertensivo a ser utilizado para reduzir a microalbuminúria e sua prevalência?

A intensidade da microalbuminúria varia com o grau da hipertensão e com seu controle, pois é muito menos prevalente na hipertensão bem controlada^(14, 18). O tratamento anti-hipertensivo de qualquer tipo reduz a excreção anormal de albumina, como fora demonstrado nos trabalhos clássicos sobre o assunto^(17, 18, 24). Recentemente, em 1993, Erley e colaboradores⁽²²⁾ chegaram à mesma conclusão, pois verificaram que agentes de ação diversa, como inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ramipril), betabloqueador (metoprolol),

alfabloqueador (doxazosin) e bloqueador de canal de cálcio (felodipina), demonstraram efeito redutor semelhante sobre a excreção urinária de albumina, relacionando-o ao efeito anti-hipertensivo. Entretanto, quanto à melhor efetividade dos diferentes agentes hipotensores sobre a microalbuminúria, ainda se encontram observações divergentes.

Persson e colaboradores,⁽³²⁾ em 1992, não observaram efeito favorável da monoterapia prolongada com isradipina (antagonista de cálcio) sobre a excreção urinária de albumina, apesar de significativa redução da pressão arterial. Valvo e colaboradores, em 1990⁽²⁶⁾, administrando benazepril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), a hipertensos essenciais leves e moderados durante seis semanas observaram redução da pressão arterial sem alterar a magnitude da excreção urinária de albumina, embora ocorresse redução da fração de filtração. A inibição da ECA reduz a pressão nos capilares glomerulares porque dilata a arteríola eferente, onde a ação da angiotensina II é predominante. Como não houve alteração da excreção urinária de albumina, os autores concluíram que a hipertensão intraglomerular não é o fator determinante da microalbuminúria.

Outros trabalhos demonstram que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina exibem maior capacidade de reduzir a microalbuminúria^(13, 20, 33, 34) que outras drogas. A melhora da microalbuminúria induzida pelos inibidores da ECA depende da redução da pressão intraglomerular, atribuível à diminuição da resistência arteriolar eferente. Em contraste com os inibidores da ECA, os antagonistas do cálcio dilatam tanto a arteríola eferente como a aferente e, por isso, não modificam a pressão intraglomerular avaliada pela fração de filtração, nem a microalbuminúria⁽¹⁰⁾.

Recentemente, em 1996, Agrawal e colaboradores⁽³⁵⁾ estudaram novamente a ação de diferentes hipotensores sobre a microalbuminúria, em um estudo utilizando amplo número de hipertensos não-tratados, superior a 6.000, envolvendo médicos em todo o território da Alemanha. Os pacientes foram submetidos a monoterapia com diversos agentes hipotensores: carvedilol (beta e alfabloqueador com alguma ação bloqueadora de canal de cálcio), inibidores da ECA, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, diuréticos e outros regimes monoterápicos (alfabloqueadores e drogas de ação central). A meta era reduzir a pressão arterial para menos de 90 mmHg ou pelo menos de 10 mmHg nas pressões sistólica e diastólica. Os autores verificaram que todos os regimes terapêuticos reduziram a pressão arterial, e todos os regimes causaram largo número de reversão da microalbuminúria em três meses, quer em pacientes com menos ou mais de 65 anos. Os autores concluíram que o tratamento anti-hipertensivo revertia para negativa a microalbuminúria em muitos pacientes e que esta era útil para acompanhar a evolução do paciente hipertenso.

ASSOCIAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA COM EVENTOS CARDIOVASCULARES

A presença de microalbuminúria é associada, em hipertensos essenciais, à maior freqüência de eventos cardiovasculares, de doença arterial periférica e de mortalidade.

Yudkin e colaboradores,⁽³⁰⁾ em 1988, verificaram pela primeira vez, em uma amostragem de indivíduos com mais de 40 anos de idade, não-diabéticos, pertencentes à população geral, acompanhados durante um período médio de 3,6 anos, que havia associação da presença de microalbuminúria com comprometimento do território vascular e com mortalidade: a freqüência de doença coronariana foi muito maior nos que apresentavam microalbuminúria que naqueles que não a apresentavam (74% “versus” 32,9%), bem como a freqüência de doença arterial periférica (44% “versus” 9,7%) e de mortalidade (33% “versus” 2%), durante o período de acompanhamento.

A associação entre microalbuminúria e mortalidade, na população geral idosa (entre 60 e 74 anos), não-diabética, também foi confirmada por Damsgaard e colaboradores,⁽³⁾ em 1990, durante um período de acompanhamento de 62 a 83 meses, realizado em Fredicia, na Dinamarca.

Em hipertensos essenciais, verificou-se que a microalbuminúria também é associada com maior freqüência de eventos cardiovasculares e mortalidade^(4, 11, 12, 29, 31, 36), com hipertrofia ventricular esquerda ou altos índices de massa ventricular esquerda (ecocardiografia)^(11, 27, 37), com acidentes vasculares cerebrais e insuficiência cardíaca⁽³⁷⁾, e retinopatia hipertensiva^(29, 38). Esta última associação evidencia que a microalbuminúria pode ser considerada também como indicativa de lesão microvascular⁽²⁹⁾.

Por outro lado, a associação da microalbuminúria com aumento de risco cardiovascular e de mortalidade indicaria também a presença de aterosclerose generalizada. O fato foi confirmado pela demonstração de aumento de espessura da íntima e da camada média da artéria carótida por ultra-sonografia bidimensional sugestiva de maior grau de aterosclerose⁽³⁹⁾. De acordo com nossa observação⁽²³⁾, que está de acordo com a de outros autores^(13, 26, 36, 40), os níveis de excreção urinária de albumina não apresentam correlação com a duração da hipertensão, sendo, porém, alta e significativamente relacionados aos valores da pressão sistólica e mais fracamente aos da pressão diastólica. O significado dessa forte correlação com a pressão sistólica sugere a possibilidade de que o território vascular arterial renal mais aterosclerótico e, conseqüentemente, mais rígido permitiria maior pressão intraglomerular, favorecendo maior passagem transcápsular de albumina.

ASSOCIAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA COM HIPERINSULINEMIA

Em hipertensos essenciais, a microalbuminúria é associa-

da a condições que favorecem o potencial patogênico para as complicações cardiovasculares e vasculares renais, como hiperinsulinemia e alterações lipídicas^(13,21).

A microalbuminúria é fortemente relacionada à hiperinsulinemia após a sobrecarga de glicose^(12,13). Corroborando esse fato, verificou-se que os hipertensos apresentam correlação positiva entre os valores do índice de massa corpórea e os níveis de excreção urinária de albumina^(12,20,23), a qual atingiu, em nossa avaliação, valores altamente significantes⁽²³⁾. Essa correlação não é restrita aos hipertensos, mas ocorre também na população geral⁽¹⁴⁾. A fisiopatologia desse fato reside na complexa interação entre o índice de massa corpórea, resposta insulínica anormal à sobrecarga oral de glicose, hiperfiltração glomerular e microalbuminúria nesses pacientes⁽¹²⁾. Nosadini e colaboradores⁽⁹⁾ encontraram microalbuminúria apenas em hipertensos essenciais resistentes à insulina. Entretanto, há achados discordantes, pois embora os hipertensos essenciais não-diabéticos sejam relativamente resistentes à insulina comparativamente à população normal, outros investigadores⁽⁴¹⁾ não encontraram correlação entre os valores de excreção urinária de albumina, nem com os níveis plasmáticos de glicose, nem com os de insulina em resposta à sobrecarga oral de 75 g de glicose, demonstrando que a intolerância à glicose, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia subsequente podem ocorrer independentemente da microalbuminúria nos hipertensos essenciais.

FISIOPATOLOGIA

A microalbuminúria em hipertensos essenciais foi relacionada, fisiopatologicamente, à maior passagem transcápirar

glomerular de albumina^(6,7,12,17,25,28) e não a defeito tubular de reabsorção, pois a excreção urinária de β 2-microglobulina foi normal^(17,25). Entretanto, outros autores⁽²⁸⁾ encontraram excreção urinária aumentada de β 2-microglobulina em hipertensos essenciais, que poderia depender de excessivo escape transglomerular ou ainda de lesão tubular nas formas aceleradas, ou de aumento da natriurese nas formas benignas, pois parte da reabsorção da β 2-microglobulina é mediada pela reabsorção de sódio.

A causa da microalbuminúria na hipertensão essencial possivelmente é multifatorial, dependendo de fatores hemodinâmicos como aumento da pressão capilar intraglomerular^(10,12,14,20,22,42), e/ou de lesões estruturais glomerulares^(6,14,18,20,22,29,42), e/ou de alterações tubulares^(2,42), ou ainda de disfunção da barreira endotelial glomerular^(11,31), a qual pode fazer parte de uma disfunção endotelial muito mais ampla, de nível sistêmico, indicada pela hiperatividade do fator VII e pela presença de maiores concentrações circulantes de marcadores de disfunção endotelial nos hipertensos microalbuminúricos, como o antígeno fator de von Willebrand, uma glicoproteína secretada pelo endotélio vascular lesado^(15,43).

Fatores genéticos estão também envolvidos no desenvolvimento de microalbuminúria em hipertensos essenciais, pois algumas crianças, filhas de pais hipertensos, apresentam excreção urinária aumentada de albumina, indicando que alterações discretas da função renal podem preceder o início clínico da hipertensão^(31,44). Fatores raciais também devem ser determinantes, pois a presença de excreções elevadas de albumina foi cinco vezes maior em não-brancos, principalmente em hispânicos⁽¹⁹⁾.

Microalbuminuria in essential hypertension

HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ, JENNER CRUZ

Microalbuminuria is defined as an increase urinary albumin excretion, not detectable by usual laboratory methods, but by other techniques. It is a marker of glomerular lesion, and a way to diagnose early renal involvement. It is potentially reversible: its detection and treatment can prevent the evolution to clinical hypertensive nephropathy.

In diabetic patients, microalbuminuria is defined as an urinary albumin excretion, exceeding 30 mg and under 300 mg per 24 hours (> 20 to < 200 μ g/min). In essential hypertensives, lower values of urinary albumin excretion are used to define microalbuminuria.

The prevalence of microalbuminuria in essential hypertensives varies considerably, between 5% and 47%, according to different reports.

It is associated with greater incidence of cardiovascular events, left ventricular hypertrophy, cardiac insufficiency, hypertensive retinopathy, peripheral vascular disease, generalized atherosclerosis and mortality, as well as with metabolic abnormal conditions, such as hyperinsulinemia and dyslipidemias.

The cause of microalbuminuria is probably multifactorial depending on greater glomerular transcápirar leakage of albumin, and/or glomerular structural lesions, and/or tubular damage, and could be influenced by genetical and racial factors.

Key words: essential hypertension, microalbuminuria, prevalence, clinical associations, physiopathology.

HiperAtivo 1998;4:242-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viberti, GC, Jarrett RJ, Mahmud U, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
2. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987;31:673-89.
3. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, et al. Microalbuminuria as predictor of increase mortality in elderly people. *Br Med J* 1990;300:297-300.
4. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:956-60.
5. Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, et al. Microalbuminuria, an early marker of renal changes in essential hypertension. *Ann Ital Med Int* 1990;5:180-5.
6. Cottone S, Cerasola G. Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension. *Am J Nephrol* 1992;12:326-9.
7. Kaplan NM. Microalbuminuria: a risk factor for vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992;92(suppl 4B):8S-12S.
8. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, et al. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;1:94-7.
9. Nosadini R, Cipollina MR, Solini A, et al. Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:S56-S63.
10. Persson B, Andersson OK, Wysocki M, et al. Calcium antagonism in essential hypertension: effect on renal haemodynamics and microalbuminuria. *J Intern Med* 1992;231:247-52.
11. Rambašek M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl 1):S40-S45.
12. Agewall S, Persson B, Samuelsson O, et al. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. *J Hypertens* 1993;11:461-9.
13. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 1994;23(6-Part 1):681-7.
14. Mogensen CE. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. *J Int Med* 1994;235:297-316.
15. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-8.
16. Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbuminuria in Clinical Practice. *Kidney: Current Survey of World Literature* 1995;4:211-6.
17. Parving HH, Jensen H, Mogensen CE, et al. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-2.
18. Pedersen EB, Mogensen CE. Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:231-7.
19. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med* 1992;152:373-7.
20. Mimram A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1992;15:1061-7.
21. Mimram A, Ribstein J, Ducaillar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994;23:1018-21.
22. Erley CM, Haefele U, Heyne N, et al. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993;21:810-5.
23. Cruz HMM, Cruzera AB, Cruz J. Microalbuminuria in essential hypertensives in treatment for hypertension. *Rev Hosp Clín Fac Med S. Paulo* 1997;52:258-62.
24. Christensen CK. Rapidly reversible albumin and β_2 -microglobulin hyperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens* 1983;1:45-51.
25. Giaconi S, Levanti C, Fommei E, et al. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:259-61.
26. Valvo E, Casagrande P, Bedogna V, et al. Renal functional reserve in patients with essential hypertension: effect of inhibition on the renin-angiotensin system. *Clin Sci* 1990;78:585-90.
27. Berrut G, Chameau AM, Bouhanick B, et al. Microalbuminurie et hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'hypertension artérielle essentielle. *Presse Med* 1992;21:1275-8.
28. Scarpelli PT, Chegai E, Castigli E, et al. Renal handling of albumin and beta-2-microglobulin in human hypertension. *Nephron* 1985;40:122-3.
29. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41:211-8.
30. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 1988;2:530-3.
31. Fliser D, Klimm HD, Hörner D, et al. Proteinuria as a function of hypertension and age. *Contrib Nephrol* 1993;105:25-32.

32. Persson B, Andersson OK, Wysocki M, et al. Calcium antagonism in essential hypertension: effect on renal haemodynamics and microalbuminuria. *J Intern Med* 1992;231:247-52.
33. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium blocker. *Am J Hypertens* 1991;4:291-6.
34. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández E, et al. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994;45(suppl 45):S171-S173.
35. Agrawal B, Wolf K, Berger A, et al. The effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996;10:551-5.
36. Cerasola G, Cottone S, Mul G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915-20.
37. Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, et al. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1989;7:332-4.
38. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 6):6-9.
39. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995;9:827-33.
40. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994;24:101-5.
41. Yip JM, Jones C, Facchini F, et al. Insulin resistance in patients with essential hypertension can occur in the absence of microalbuminuria. *Am J Hypertens* 1996;9:959-63.
42. West JNW, Gosling P, Dimmitt SB, et al. Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. *Clin Sci* 1991;81:373-7.
43. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:455-61.
44. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, et al. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990;15:257-61.