

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Μικροαλβουμινουρία – Αποκλειστές AII

Κ. Γεωργαρίου, Δ. Χρηστάκος, Χ. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) θεωρείται η επιμένουσα αποβολή αλβουμίνης από τα ούρα σε επίπεδο 30-300mg ημερησίως (20-200μg/min). Σήμερα για τη μέτρηση της ΜΑ προτιμάται η χρήση της σχέσης αλβουμίνης/κρεατινίνης (ΑΛΒ/ΚΡ) και μάλιστα σε πρωινό μόνο δείγμα ούρων και όχι σε συλλογή ούρων 24ώρου, αφού αποδείχθηκε πιο αξιόπιστος δείκτης. Τιμές πάνω από 0,03mg/mg δείχνουν ότι η ημερήσια αποβολή αλβουμίνης είναι πάνω από 30mg/ημερ. και επομένως υπάρχει ΜΑ. Η ΜΑ είναι τεκμηριωμένος παράγων κινδύνου (ΠΚ) για πρόοδο νεφρικής νόσου στο Διαβήτη τύπου 1 και η ανίχνευση της είναι το πρωιμότερο κλινικό σημείο διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον σήμερα υπάρχουν στοιχεία ότι η ΜΑ είναι σημαντικοί ΠΚ για καρδιαγγειακά νοσήματα στο διαβήτη τύπου 2 και την Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) και πρέπει να διερευνάται μία φορά το χρόνο σε όλους τους υπερτασικούς. Η εμφανής συσχέτισης ΜΑ και αθηροσκλήρωσης μερικώς μόνο εξηγείται από τη συνύπαρξη άλλων ΠΚ αφού φαίνεται ότι η ΜΑ είναι δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ενώ τελευταία φαίνεται να συνδέεται και με αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση.

Η αποβολή ΑΛΒ μπορεί να μειωθεί με επιθετική ρύθμιση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αλλά και με επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής που προλαμβάνει την εκδήλωση ΜΑ ή μειώνει τη ΜΑ. Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) έχει ευνοϊκή επίδραση στη ΜΑ. Υπάρχουν πολλές μελέτες με τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ενώ πρόσφατα ανακοινώθηκαν τρεις σημαντικές μελέτες που δείχνουν την αποτελεσματικότητα στη μείωση της ΜΑ των αναστολέων των υποδοχέων AT1 της AII και είναι οι μελέτες IRMA 2, IDNT και RENAAL.

Λέξεις ευρετηρίου: Μικροαλβουμινουρία, υπέρταση, αναστολείς υποδοχέων AII

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημασία της ΜΑ στο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι γνωστή από πολλά χρόνια. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι στη μεγάλη αυτή ομάδα των ασθενών (2,1% του συνολικού πληθυσμού, 124 εκατομμύρια διαβητικοί σε όλο τον κόσμο, το 97% εξ αυτών διαβήτη τύπου 2, από τους οποίους το 50% ίσως αναπτύξει χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) η ΜΑ αποτελεί ανεξάρτητο ΠΚ για αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα^{1,2}.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη σημασία της ΜΑ στην ΑΥ. Η παρουσία ΜΑ στα υπερτασικά άτομα, θεωρήθηκε αρχικά ως ένας απλός δείκτης νεφρικής βλάβης. Σήμερα όμως θεωρείται ανεξάρτητος παράγων έναρξης και προόδου της αθηροσκλήρωσης αφού θεωρείται δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και προάγγελος σημαντικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, γι' αυτό όλοι οι υπερτασικοί πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ΜΑ. Μάλιστα υποστηρίζεται ότι ίσως η ΜΑ αποτελεί πιο ισχυρό ΠΚ από την υπέρταση ή τη δυσλιπιδαιμία. Ακόμη θεωρείται προγνωστικός δείκτης προόδου της νεφρικής βλάβης στα άτομα υπό αγωγή^{3,4,5,6}.

Αυξημένο είναι το ενδιαφέρον και για τη σημασία της αντιυπερτασικής αγωγής στην πρόληψη και την εξέλιξη της ΜΑ 7. Είναι γνωστό ότι φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε μεγαλύτερο βαθμό από τον αναμενόμενο μόνο από τη μείωση της ΑΠ αφού φαίνεται να έχουν και άλλες δράσεις πέραν της αντιυπερτασικής. Πολλές μελέτες με α-MEA έδειξαν τη σημαντική αντιπρωτεϊνική τους δράση^{8,9,10}. Σήμερα υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη σημασία του αποκλεισμού του ΣΡΑΑ με τους αποκλειστές των υποδοχέων της AII και εγείρονται ερωτήματα για το ποια κατηγορία είναι πιο αποτελεσματική, για τη σημασία του συνδυασμού των δύο κατηγοριών και την άριστη δοσολογία.

Στην ανασκόπηση αυτή περιλαμβάνονται τρία κεφάλαια: Ορισμός – τρόπος μέτρησης MA, κλινική σημασία MA και αντιμετώπιση με βάση πρόσφατες μελέτες με αναστολείς AII.

MA: Ορισμός – Τρόπος μέτρησης

Ο φυσιολογικός ρυθμός αλβουμινουρίας είναι < 30mg ημερησίως. Τιμές πάνω από 300mg ημερησίως (ή 200μg/min) θεωρούνται ως εμφανής αλβουμινουρία. Ως MA ορίζεται επιμέρους τιμή μεταξύ 30-300mg/ημερ. (20-200μg/min). Οι τιμές αυτές είναι μικρότερες από τις τιμές που εντοπίζονται με τα συνήθη stick ούρων, τα οποία δεν γίνονται θετικά και δεν ανιχνεύουν αλβουμινουρία παρά μόνο όταν η ποσότητα ξεπεράσει τα 300-500mg ημερησίως.

Για πολλά χρόνια σαν μέθοδος αναφοράς για τον καθορισμό της MA ήταν η μέτρηση σε συλλογή ούρων 24ώρου. Όμως πρόσφατες μελέτες έδειξαν ισχυρή συσχέτιση της μέτρησης σε πρωινό δείγμα ούρων με τη μέτρηση σε 24ωρο συλλογή. Σήμερα η χρήση της σχέσης AΛB/KP προτιμάται σαν μέθοδος ελέγχου για όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Η σχέση AΛB/KP πλεονεκτεί έναντι της μέτρησης μόνο AΛB αφού μεμονωμένη μέτρηση AΛB μπορεί να έχει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα επειδή η συγκέντρωση λευκώματος επηρεάζεται από τον όγκο των ούρων ενώ δεν επηρεάζεται ο ρυθμός αποβολής. Τιμές στη σχέση AΛB/KP πάνω από 0,03mg/mg δείχνουν ότι η αποβολή AΛB είναι πάνω από 30mg ημερησίως και επομένως τεκμηριώνει την ύπαρξη MA^{10,11}. Ας σημειωθεί ότι αφυδάτωση, πυρετός, έντονη άσκηση, καρδιακή ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενος διαβήτης, είναι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν παροδική MA^{12,13}. Η χρήση του δείκτη αυτού, ακόμη και σε πρωινό μόνο δείγμα ούρων, συνιστάται ως ο προτιμώμενος έλεγχος σε όλους τους διαβητικούς. Οι υπερτασικοί πρέπει να ελέγχονται ανά 6μηνο τον πρώτο χρόνο έναρξης της αγωγής και μία φορά το χρόνο στη συνέχεια για τον έλεγχο της επίπτωσης της αγωγής. Επειδή, ως γνωστόν, υπάρχει διακύμανση της ημερήσιας απέκκρισης AΛB, η συσχέτιση της μέτρησης σε ένα μόνο δείγμα ούρων με την 24ωρη μέτρηση ποικίλει κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά πολύ καλή έως άριστη συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει με τη μέτρηση τις μεσοπρωινές ώρες¹³. Η σχέση AΛB/KP έχει ευαισθησία 93% και ειδικότητα 97% και το πλεονέκτημα και της ποσοτικής εκτίμησης αλλά έχει το μειονέκτημα του κόστους και της αναμονής για το αποτέλεσμα¹¹. Σήμερα υπάρχουν στο εμπόριο stick (Micral II stick), ειδικά σχεδιασμένα για εντοπισμό πολύ χαμηλών επιπέδων AΛB με μικρό κόστος και με ευαισθησία κυμαινόμενη από 88-95% και ειδικότητα 92-95%^{11,14}.

MA: Κλινική σημασία

Η MA είναι αδιαμφισβήτητος ΠΚ για πρόοδο της νεφρικής νόσου στο διαβήτη τύπου 1 και η παρουσία της είναι το πρωιμότερο κλινικό σημείο διαβητικής νεφροπάθειας αν και μόνο το 50% διαβητικών τύπου 1 με MA βρίσκεται σε κίνδυνο για εξέλιξη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότεροι ασθενείς με MA τα πρώτα χρόνια του διαβήτη έχουν πάντως μακροαλβουμινουρία στη συνέχεια. Όταν συμβεί μακροαλβουμινουρία σε περισσότερους από τους μισούς επέρχεται χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζεται αιμοκάθαρση, αν εν τω μεταξύ δεν υποστούν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο^{1,2}.

Πέρα όμως από τη σημασία της MA στο Διαβήτη και τη διαβητική νεφροπάθεια η MA είναι σημαντικός ΠΚ καρδιαγγειακής νόσου και καθορίζει ομάδα υψηλού κινδύνου πρώιμης θνησιμότητας στο διαβήτη τύπου 2 αλλά και την υπέρταση. Μελέτες σε διαβητικούς ή υπερτασικούς έδειξαν σημαντική έως επταπλάσια, αύξηση θνησιμότητας στα άτομα με MA. Ακόμη και σε άτομα με ΑΠ < 140-90mmHg η MA διπλασιάζει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων ΠΚ.

Η προφανής συσχέτιση MA και αθηροσκλήρωσης πιθανόν να οφείλεται και στη συνύπαρξη άλλων ΠΚ αφού έχει βρεθεί ότι σε υπερτασικά άτομα η MA συνυπάρχει με μεγαλύτερα επίπεδα ΑΠ, δυσλιπιδαιμία, υπερομοκυστεϊναίμια, υπερτροφία κ.α. Σήμερα όμως είναι ξεκάθαρο ότι η MA είναι:

- ❖ Δείκτης
- ❖ Παράγων κινδύνου
- ❖ Προγνωστικός δείκτης προόδου νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια αγωγής.

Πράγματι υπάρχουν πολλά στοιχεία σήμερα ότι η MA είναι δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και προάγγελος σημαντικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και θεωρείται ΠΚ τόσο για έναρξη όσο και για πρόοδο αθηροσκλήρωσης^{15,16,17,18}.

MA: Αντιμετώπιση – Πρόσφατες μελέτες

Οι σημερινές υπάρχουσες επίσημες οδηγίες συνιστούν ετήσιο έλεγχο για MA σε ασθενείς με διαβήτη. Συνιστάται η πρώτη μέτρηση να γίνεται 5 χρόνια μετά την έναρξη – διαπίστωση διαβήτη τύπου 1 αφού δεν είναι συχνή κατά το πρώιμο αυτό στάδιο. Στους υπερτασικούς συνιστάται επίσης έλεγχος σε ετήσια βάση.

Η αποβολή AΛB μπορεί να μειωθεί και η εξέλιξη σε εμφανή μακροαλβουμινουρία να προληφθεί με την επιθετική μείωση της ΑΥ γι' αυτό και όλες οι οδηγίες συνιστούν

μείωση ΑΠ < 130/80 mmHg σε διαβητικούς ή νεφροπαθείς^{17,18}. Όμως είναι γνωστό ότι γενικά πολύ μικρός αριθμός υπερτασικών (27% στις ΗΠΑ, 10% στην Ιταλία, 6% στην Αγγλία) ρυθμίζουν σωστά την ΑΠ^{19,20,21}. Ακόμη και σε ασθενείς διαβητικούς που συμμετείχαν σε μεγάλες μελέτες η πίεση – στόχος < 130/85 mmHg δεν είχε επιτευχθεί (ΑΠ στο τέλος της μελέτης: UKPDS: 144/82, HOT: 140/81, ABCD: 132/78) με πρόβλημα κυρίως στη συστολική ΑΠ^{22,23,24}. Υπάρχει ακόμη το ερώτημα αν το αναμενόμενο όφελος από την αντιυπερτασική αγωγή οφείλεται μόνο στη μείωση ΑΠ ή και σε κάποια άλλη ή άλλες δράσεις της αγωγής. Η επιθετική μείωση της ΑΠ πρέπει να συνδυάζεται με την κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή που προλαμβάνει την εκδήλωση ΜΑ, μειώνει τα επίπεδα ΜΑ και κατά συνέπεια μειώνει την εκδήλωση μακροαλβουμινουρίας. Φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ φαίνεται να έχουν το καλύτερο αποτέλεσμα και αυτό έχει αποδειχθεί με τους α-MEA^{25,26}.

Η ΑII θεωρείται ως ορμόνη υπεύθυνη για την αγγειοσύσπαση, την απελευθέρωση αλδοστερόνης και την επαναρρόφηση Νατρίου. Η δράση της στο απαγωγό αρτηρίδιο αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση διευκολύνοντας έτσι τη διόδο λευκώματος από το σπείραμα. Ακόμη δρα ως χημειοκίνη που προκαλεί κυτταρική αύξηση, υπερτροφία, εναπόθεση κολλαγόνου. Η ΑII λόγω της αλληλεπίδρασης

με άλλες ουσίες σχετικές με φλεγμονώδη αντίδραση ενεργοποιεί φλεγμονώδεις διαδικασίες που οδηγούν σε περαιτέρω κυτταρική διήθηση – ίνωση. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί συμμετέχουν στην πρόοδο προς αλβουμινουρία – χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι σημαντικό ότι ο αποκλεισμός των ΑΤ₁ υποδοχέων είναι αποτελεσματικός τόσο στον έλεγχο της υπέρτασης όσο και στη μείωση της αποβολής αλβουμίνης. Και οι δύο αυτές δράσεις είναι θετικά ωφέλιμες αφού οδηγούν στη μείωση της ταχύτητας εξέλιξης προς νεφρική ανεπάρκεια αλλά και προς καρδιαγγειακά συμβάματα.

Οι αποκλειστές της ΑII είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τους α-MEA στη ρύθμιση της υπέρτασης αλλά είναι καλύτερα ανεκτοί με καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών¹⁹. Η επίδραση τους ή η επίδραση του συνδυασμού με α-MEA στη θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι ακόμη αβέβαια και χρειάζονται περισσότερες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες. Ίσως μάλιστα αποδειχθεί οι αποκλειστές της ΑII να πλεονεκτούν έναντι των α-MEA στην επίδραση στην αθηροσκλήρωση εάν η ΑII που παράγεται από άλλες οδούς (μέσω χυμάσης) που δεν εξαρτώνται από το μετατρεπτικό ένζυμο αποδειχθεί σημαντική για τον άνθρωπο.

Στο θέμα του Διαβήτη και της ΜΑ ωστόσο υπάρχουν σήμερα νέα σημαντικά δεδομένα με σημαντικό αριθμό μελετών, οι σημαντικότερες των οποίων φαίνονται στον Πιν. 1.

Πίνακας 1: Κλινικές μελέτες με αναστολείς ΑII σε Διαβήτη

| Μελέτη | Πάθηση | Αριθμός ασθενών | Τελικό σημείο | Ολοκλήρωση |
|-------------------------|--------------------|-----------------|---|------------|
| ABCD-2V (Valsartan) | Νεφρική ανεπάρκεια | 800 | Θνησιμότητα Διπλασιασμός Κρεατ ή ανεπάρκεια σταδίου | 2003 |
| RENALL (Losartan) | Νεφροπάθεια | 1520 | » | 2001 |
| IDNT (Irbesartan) | » | 1650 | » | 2001 |
| IRMA II (Irbesartan) | Υπέρταση | 611 | Μικροαλβουμινουρία | 2001 |

Οι μελέτες RENAAL, IDNT και IRMA II έχουν ολοκληρωθεί, τα ενδιαφέροντα αποτελέσματά τους ανακοινώθηκαν στο τελευταίο συνέδριο της ASH (American Society of Hypertension) στο San Francisco το Μάιο του 2001 και αναμένεται να δημοσιευθούν σύντομα.

Η μελέτη RENAAL (Reduction of End points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan), ήταν μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και ενδείξεις νεφροπάθειας σε 1513 ασθενείς. Κύρια

καταληκτικά σημεία ήταν ο συνδυασμός του χρόνου πρώτου επεισοδίου διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκειας ή θανάτου και μελετήθηκε η μείωσή τους με τον αναστολέα ΑII Losartan. Στη μελέτη αυτή συστολική και διαστολική πίεση στην αρχή ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης για τα συνδυασμένα τελικά σημεία (HR1,62) και τη νεφρική ανεπάρκεια (HR 1,69) όχι όμως για την ολική θνησιμότητα. Είναι σημαντικό όμως ότι ο υπολογισμός της αλβουμινουρίας στην αρχή ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης για τα συν-

δυσασμένα τελικά σημεία και ξεχωριστά για νεφρική ανεπάρκεια και θνησιμότητα. Η θεραπεία με Losartan είχε σαν αποτέλεσμα μείωση 16% του κινδύνου για συνδυασμένα τελικά σημεία ($p < 0,024$), 28% μείωση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ($p < 0,002$), 20% μείωση κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας ή θανάτου ($p < 0,0001$) και 32% μείωση του κινδύνου νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ($p < 0,005$).

Η μελέτη IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) είναι διεθνής, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 1715 υπερτασικούς, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 30-70 ετών, με διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη συγκρίθηκε η επίδραση του αναστολέα All Irbesartan, της αμλοδιπίνης και placebo στην πρόοδο της νεφροπάθειας ή της θνησιμότητας. Όπως ανακοινώθηκε στο San Francisco η χρήση του Irbesartan είχε καλύτερα αποτελέσματα, αφού μείωσε τα καταληκτικά σημεία κατά 20% ($p = 0,02$) έναντι placebo και 23% ($p = 0,006$) έναντι της αμλοδιπίνης. Ακόμη μείωσε τον κίνδυνο ελάττωσης κατά 50% της νεφρικής λειτουργίας, την εξέλιξη προς μεταμόσχευση ή αιμοκάθαρση κατά 26% σε σύγκριση με placebo και 34% σε σύγκριση με αμλοδιπίνη ενώ κατά τη διάρκεια της μελέτης μειώθηκε σημαντικά η αλβουμινουρία. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από τα επίπεδα μείωσης της υπέρτασης.

Η μελέτη IRMA 2 (Irbesartan MAAlbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients) είναι η πρώτη διεθνής πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη που συνέκρινε τον αναστολέα All Irbesartan σε δόση 150mg ή 300mg με άλλες αντιυπερτασικές αγωγές (εκτός από α-MEA, αναστολείς All και διϋδροπυριδίνες) σε 590 ασθενείς ηλικίας 30-70 ετών με υπέρταση, διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία.

Όπως ανακοινώθηκε η μελέτη IRMA 2 έδειξε ότι το Irbesartan μείωσε μέχρι και 70% ($p = 0,0004$) την πρόοδο της μικροαλβουμινουρίας σε διαβητική νεφροπάθεια ανάλογα με τη δοσολογία. Ο αριθμός των ασθενών που έφθασε σε έκδηλη αλβουμινουρία μειώθηκε σημαντικά (5,2% έναντι 14,9%, $p = 0,0004$) ανάλογα με τη δοσολογία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo και άλλη αντιυπερτασική θεραπεία). Ο αριθμός των ασθενών με μείωση της MA σε φυσιολογικά επίπεδα αυξήθηκε με το Irbesartan (33% έναντι 20%, $p = 0,006$). Τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τα επίπεδα μείωσης της υπέρτασης και ασφαλώς συνδέονται με το μηχανισμό δράσης της φαρμάκου.

Η ανασκόπηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η MA εκτός από δείκτης της νεφρικής λειτουργίας είναι και δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και προάγγελος και ισχυρός παράγον καρδιαγγειακού κινδύνου. Διαβητικοί και υπερτασικοί ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για MA με την

εξέταση σε πρωινό δείγμα ούρων αλβουμίνης/κρεατινίνης. Στα άτομα αυτά χρειάζεται επιθετική μείωση της Υπέρτασης $< 130/80$ mmHg και έλεγχος όλων των άλλων ΠΚ. Τα αποτελέσματα των μελετών που ανακοινώθηκαν πρόσφατα δείχνουν ότι επιβάλλεται η επιλογή των καταλλήλων αντιυπερτασικών φαρμάκων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της MA.

ABSTRACT

Microalbuminuria (MA) is defined as the elevation of urine albumin of 30-300mg/day. For its detection the albumin/creatinine ratio is preferred and is recommended as a screening test in diabetics and hypertensives. MA is a well-documented risk factor for renal disease progression in type 1 diabetes and it is the earliest sign of diabetic nephropathy. It is also supported that MA is a significant risk factor for cardiovascular disease as it is a marker of endothelial dysfunction and it signifies abnormal vascular permeability.

In hypertensives it is accompanied by other common risk factors. MA must be reduced by aggressive blood pressure control. In addition the use of antihypertensive agents that prevent the rise of MA must preferred. Angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers seems to be the drugs of choice.

Very interesting data have been announced recently at 16th scientific meeting of ASH, San Francisco, May 2001. Results of RENAAL study with Losartan and IDNT, IRMA 2 with Irbesartan, unpublished up to date, have shown significant beneficial effect both in prevention – reduction of MA and in nephropathy progression in diabetic hypertensives.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zarret RJ, Viberti GC, Argyropoulos A. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1984;1:17-19.
2. Σ. Ζιάκκα, Χ. Κουρβέλου, Ν. Παπαγαλάνης. Η μικρολευκωματουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση (ή η κορυφή του παγόβουνου). *Αρτηριακή Υπέρταση* 1995;4:101-118.
3. Mueller PW, Dallaw H, Caudill SP, MacNeil ML, Arepally A. An in-depth examination of excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. *AM J Hypertens* 1995;8:1072-1083.
4. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Vester J. The prognostic significance of proteinuria. *The Framingham*

- study. *Am Heart J* 1984;108:1347-1352.
5. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530-533.
 6. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgheri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risks factors. *Hypertens* 1994;23:195-199.
 7. Samuelston O. Hypertension in the middle-age men. Management morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta. Med Scand* 1985;702(suppl):1-79.
 8. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron* 1996;73:499-505.
 9. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:657-661.
 10. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes. Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661.
 11. Kean WF, Eknoyan G. Proteinuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1004-1010.
 12. X. Λυδάκης, Α. Ευστρατόπουλος, Σ. Βογιάκη, Σ. Χίνη, Γ. Τοικίνης. Μικρολευκωματουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση. Συσχέτιση με πρώιμες βλάβες και επιλογή του κατάλληλου δείγματος ούρων για την εκτίμησή της. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1995;4:124-133.
 13. Bianchi S, Bigazzi R., Baldari G., Sgheri G., Campese V. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-29.
 14. Fernandez I, Paez PJM, Hermosin BT, et al. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1998;35(4):199-202.
 15. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implication. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:973-979.
 16. Borch-Johnsen K, Feldt - Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1992-1997.
 17. Calvino J, Calvo C, Romero R, et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:996-1002.
 18. Pedrinelly R., Giampietro o., Carmassi F., et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994;344:14-19.
 19. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2113-2446.
 20. ΚΠ. Τσιούφης, ΧΗ. Πίτσαβος. Η μικροαλβουμινουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση. *Καρδιά και Αγγεία* 1999, Τόμος IV/Τεύχος 1, σελ. 64-67.
 21. J. Laragh: Lessons in Pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension: *Am J Hypert* 2001;14:84-89.
 22. Hansson L., Zanchetti A, Carruthers SG. et al: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension (HOT). *Lancet* 1998, 351:1755-59.
 23. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes. Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:9R-14R.
 24. Turner RC. The UK Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998;21:Supple 3. C35-C38.
 25. Gaede P, Vedel P, Parving HH., Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. The steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999, 353:617.
 26. HOPE investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet* 2000, Vol 355, No 9200, p.p. 258-259.