

# Microalbuminúria

## Conceitos actuais

### Microalbuminuria: present concepts

M. Isabel Colaço\*

#### Resumo

*A microalbuminúria representa a excreção de albumina na urina entre 20-200mg/min., sendo hoje de fácil doseamento através das tiras de Micral-test II, sendo a sua prevalência elevada nalgumas patologias.*

*É apontado como factor preditivo de morbidade e mortalidade por complicação essencialmente cardiovascular e renal em várias patologias nomeadamente na diabetes insulínodépendente e não insulínodépendente, na hipertensão arterial e ainda em indivíduos saudáveis.*

*O papel da terapêutica é ainda controverso e são necessários mais estudos para provar que a descida da microalbuminúria tem implicações favoráveis na história natural da doença; no entanto, parecem ser os IECA os que mais eficazmente actuam na descida da microalbuminúria.*

**Palavras chave:** *microalbuminúria, diabetes mellitus, hipertensão arterial*

#### Abstract

*Microalbuminuria is defined as a urinary albumin excretion rate of 20-220mg/min. It is easily measured using the Micral-test II. The prevalence of microalbuminuria is high in some diseases, and several studies have demonstrated that microalbuminuria is a morbidity and mortality predictive factor for essentially cardiovascular and renal complications, in various diseases, such as hypertension diabetes mellitus (type I and type II) and even in healthy individuals.*

*The role of therapy is still controversial, and more studies are needed in order to show that a reduction in microalbuminuria has favourable implications to the natural history of disease. It seems that ACE inhibitors are the most efficient*

*pharmacological agents available to decrease microalbuminuria*

**Key words:** *microalbuminuria, diabetes mellitus, hypertension*

#### Introdução

A microalbuminúria foi descrita há cerca de 30 anos quando Harry Keen verificou que a excreção de albumina abaixo dos níveis de proteinúria detectados por tiras-teste eram um dado importante na história natural da nefropatia incipiente na diabetes.

Em indivíduos saudáveis são excretados diariamente na urina quantidades indetectáveis de albumina quando analisada por tiras-testes ou por técnicas bioquímicas de rotina, estando esses valores compreendidos entre 1,5 e 20 mg/min.<sup>1</sup>, mas que tendem a aumentar com a idade<sup>2</sup>.

A concentração de albumina na urina é habitualmente expressa em quantidade de albumina excretada num determinado tempo (mg/min). A microalbuminúria é definida como um valor de excreção de albumina entre 20-200 mg/min., ou seja, entre 30-300 mg/24h<sup>3,4</sup>, sendo ainda necessário haver excreção urinária de albumina dentro destes valores pelo menos em 2 de 3 colheitas de urina consecutivas<sup>4,5</sup>; no entanto, para alguns autores esta definição estende a positividade como factor preditivo em 3 de 4 colheitas aumentando assim a especificidade<sup>6</sup>.

#### Doseamento

Vários procedimentos para a colheita de urina têm sido sugeridos, desde a urina de 24h, às ocasionais ou à recolhida durante a noite, sendo aceite este último método como tendo maiores vantagens, dado que se pode obviar às variações que existem ao longo do dia ou com o exercício<sup>7</sup>.

O seu doseamento pode ser efectuado por diversos métodos laboratoriais, estando disponível o Micral-test II, que é um método semiquantitativo que apresenta uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 93% quando comparado com outros métodos quantitativos por radioimunoensaio<sup>8</sup>.

O teste consiste em mergulhar uma tira-teste na urina durante alguns segundos e depois comparar a coloração da tira ao fim de 1 minuto com uma tira-padrão de referência. Este método, além de ser extremamente prático e rápido, têm a vantagem de não sofrer alteração colorimétrica mesmo ao fim de alguns minutos<sup>8</sup>.

Há factores que influenciam o aparecimento da microalbuminúria, tais como as infecções urinárias, múltiplas doenças agudas ou crónicas, obesidade excessiva, hipotensão ortostática e mesmo alguns fármacos, de que destacamos os AINE<sup>4</sup> porque são com muita frequência utilizados.

\*Assistente hospitalar graduada de Medicina Interna Serviço 1 de Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 22.10.97

Devemos, portanto, ter em atenção estes factores quando avaliamos a presença de uma microalbuminúria.

## Fisiopatologia

Vários mecanismos têm sido implicados no aparecimento da microalbuminúria, necessitando no entanto este assunto de ser mais aprofundado. Uma hipótese que tem sido largamente avançada nos últimos tempos é que haveria uma lesão do endotélio vascular seguido de disfunção do mesmo; Deckert *et al.*<sup>9</sup> referem que o aparecimento da microalbuminúria mesmo nos estádios iniciais da diabetes reflectiria uma lesão vascular generalizada.

O factor de von Willebrand, glicoproteína sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos, teria um papel importante traduzindo essa disfunção<sup>10</sup> e podendo a sua libertação ser induzida por vários outros factores, como a glucose, as citoquinas ou a fibrina.

O factor de von Willebrand está elevado em várias situações, nomeadamente na aterosclerose e outras doenças vasculares<sup>10</sup>, sugerindo que estes níveis elevados reflectiriam lesão endotelial.

Quer nos doentes diabéticos tipo II quer no tipo I e especialmente nestes que apresentam microalbuminúria, o factor de von Willebrand está elevado e com a melhoria da microalbuminúria verifica-se uma descida dos seus valores<sup>10</sup>.

Esta associação sugere que níveis elevados do factor de von Willebrand podem reflectir lesão endotelial<sup>10</sup>.

A disfunção endotelial, por sua vez, deixaria os vasos mais permeáveis à albumina que, acumulando-se a este nível, causaria ainda mais lesão vascular devido a efeito tóxico directo ou através de mecanismos mediados por citoquinas; o endotélio lesado deste modo libertaria adicionalmente mais factor de von Willebrand<sup>11</sup>.

Alternativamente, seria uma causa local a nível renal caracterizada por retenção de sal e microalbuminúria que causaria a disfunção endotelial<sup>9</sup>.

O papel da hipertensão arterial no desenvolvimento da disfunção endotelial precisa ainda de ser mais clarificado na diabetes; no entanto, vários estudos mostram que doentes com hipertensão arterial e microalbuminúria também têm valores mais elevados do factor de von Willebrand<sup>11-13</sup>.

Outros mecanismos, como as alterações hemodinâmicas renais, secundárias à transmissão da pressão arterial às arteríolas glomerulares, as alterações devidas à permeabilidade e selectividade das trocas na barreira glomerular de filtração e as alterações da reabsorção tubular de albumina, actuando quer isoladamente quer em conjunto, também têm sido apontados<sup>14</sup>; no entanto, para alguns autores não há relação causal entre microalbuminúria e função endotelial<sup>15</sup>.

A causa do aparecimento da microalbuminúria continua, portanto, ainda bastante desconhecida; sabe-se, no entanto, que reflecte, quer a doença renal em início quer a existência de doença endotelial generalizada.

## Prevalência

Nos últimos anos, vários estudos mostraram que a microalbuminúria pode ser considerada como factor preditivo de desenvolvimento da proteinúria, insuficiência renal crónica e mortalidade cardiovascular, não só em doentes com diabetes tipo I como também no tipo II, estando também aumentada a prevalência da doença coronária independentemente de outros factores de risco<sup>16-19</sup>.

Tem sido também largamente referido que existe uma correlação entre a presença de microalbuminúria e as complicações cardiovasculares e renais nos doentes hipertensos<sup>11,16,20</sup>. A prevalência de microalbuminúria ronda os 25% nos doentes com hipertensão arterial, os 13% nos diabetes tipo I e os 25% nos diabetes tipo II<sup>4</sup>.

## Microalbuminúria na diabetes

Relativamente aos doentes diabéticos, vários estudos, quer retrospectivos quer prospectivos, demonstraram que a microalbuminúria é um factor preditivo de morbilidade e mortalidade cardiovascular, correlacionando-se bem com os valores tensionais, mais precisamente com os da pressão sistólica, mas também com a pressão arterial ao longo das 24h<sup>14</sup>. Brucks verificou, num estudo efectuado em doentes diabéticos *versus* não diabéticos, que nos considerados “não dippers” existia uma maior excreção de albumina e as complicações vasculares também eram mais graves<sup>21</sup>; no entanto, Parving refere não haver qualquer diferença de excreção de albumina, quer sejam “dippers” quer “não dippers”<sup>4</sup>.

Um outro dado hoje aceite é o aumento da incidência de microalbuminúria em doentes diabéticos de raça negra comparativamente aos da raça branca, estando também associada ao aumento de tensão arterial que se verifica nesta raça<sup>22,23</sup>.

A insulinoresistência está frequentemente associada a uma série de anomalias clínicas nos doentes diabéticos tipo I e II quando associada à microalbuminúria<sup>24,25</sup>.

A insulinoresistência antecede o aparecimento da microalbuminúria em diabéticos tipo II<sup>26</sup>, mas, por seu lado, a microalbuminúria precede o desenvolvimento da diabetes tipo II<sup>27</sup>; esta estreita ligação entre insulinoresistência e microalbuminúria é extremamente importante, pois ambas são factor de risco independente da doença isquémica em doentes com diabetes tipo II<sup>26</sup>.

Alguns estudos referem que, isoladamente, o hiperinsulinismo não é preditivo de doença coronária e a microalbuminúria só tem uma fraca associação; no en-

tanto, quando coexistem, são um potente marcador de doença<sup>28</sup>.

Para alguns autores, a associação pode ter uma base genética, uma vez que as alterações que se veem nos canais de sódio/lítio<sup>25,29</sup>, marcadores genéticos de predisposição para hipertensão arterial, também aparecem quando há insulinoresistência; para outros, a microalbuminúria reflectiria a disfunção endotelial que, por sua vez, levaria à insulinoresistência. Mais precisamente, a insulina é que modula o "uptake" da glucose pelos tecidos após atravessar a barreira endotelial. O transporte através dos microvasos está dependente da sua ligação aos receptores endoteliais e ao "uptake" da hormona pelas células endoteliais e subsequente libertação no espaço intersticial<sup>30</sup>; havendo lesão endotelial, esta sequência seria prejudicada.

Quer em doentes com diabetes tipo I quer tipo II, nos quais a microalbuminúria se desenvolve, há pior controlo glicémico<sup>31</sup>. Um estudo conduzido por Bangstad mostrou que a melhoria das glicemias atrasa a progressão para nefropatia diabética em doentes tipo I<sup>32</sup>.

Relativamente aos valores que devem ser atingidos da HbA1C, o DCCT em vários estudos que tem efectuado ainda não concluiu qual o ideal para evitar alterações renais; no entanto Krolewski *et al.*<sup>33</sup> verificaram e sugerem que manter valores de HbA1C inferiores a 8,1% diminui substancialmente a incidência da microalbuminúria.

A neuropatia que muitas vezes é preditiva de morte súbita por doença vascular em diabéticos também se encontra associada com a microalbuminúria. A hipertrofia ventricular esquerda que é também mais frequente nos diabéticos predispõe igualmente à isquemia, à insuficiência cardíaca, às arritmias ventriculares e a morte súbita<sup>19</sup>.

Quer a polineuropatia periférica associada a um aumento do desenvolvimento de úlcera do pé (pé diabético) quer, ainda, a retinopatia que pode frequentemente conduzir à cegueira tendem a ser mais graves e mais importantes em doentes que apresentam microalbuminúria<sup>34</sup>.

Se considerarmos ainda a composição das lipoproteínas, verifica-se que a microalbuminúria pode actuar como factor preditivo de agravamento da sua composição com diminuição das HDL, agravando ainda mais as alterações vasculares que se verificam nos doentes diabéticos<sup>35</sup>.

## Microalbuminúria na HTA

No que respeita aos doentes hipertensos, Mimram<sup>36</sup> também verificou a existência de uma correlação entre o nível de albumina excretada e a tensão arterial, mais especificamente com a pressão ambulatoria, precisando, no entanto, de mais estudos para comprovar que a sua

existência é um marcador de risco cardiovascular e renal. Berrut também verificou a existência de microalbuminúria em doentes "não dippers" tal como se passa nos diabéticos<sup>37</sup>. Redon também do mesmo modo comprova que a existência de uma hipertrofia ventricular esquerda está associada a níveis mais elevados de microalbuminúria independentemente da importância do grau do aumento dos valores tensionais que apresentam, suportando assim a ideia de a microalbuminúria ser um factor de risco em doentes com hipertensão essencial<sup>38</sup>.

Bakris, no entanto, refere que a microalbuminúria nos hipertensos não é factor preditivo, mas reflecte unicamente as lesões provocadas pela hipertensão arterial<sup>18</sup>; no entanto, a macroalbuminúria correlaciona-se bem com as complicações cardiovasculares e renais provocadas pela hipertensão<sup>39</sup>.

Um problema à parte são os doentes hipertensos sal-dependentes, já que nestes tem-se verificado ser a microalbuminúria mais prevalente do que nos sal-resistentes. O subgrupo de doentes hipertensos sal-dependentes tem um risco maior quer cardiovascular quer renal, sendo hoje considerado a microalbuminúria um bom marcador de doença neste subgrupo de doentes hipertensos considerando-se que possa vir a condicionar terapêuticas diferentes<sup>12</sup>.

Alguns estudos que revelaram a associação da hipertensão arterial com a deterioração da função renal não excluem a hipótese de que a deterioração da função renal e a hipertensão seriam consequências de uma doença renal progressiva preexistente. De facto, existem hipertensos sem proteinúria e sem função renal alterada, e hipertensos com macroalbuminúria e má função renal.

Vários autores sugerem que estes hipertensos já com macroalbuminúria teriam doença renal subjacente com microalbuminúria não detectável anteriormente<sup>12</sup>.

Se a microalbuminúria é um tema controverso na hipertensão arterial, muito mais o é em saudáveis normotensos onde se estima estar presente em cerca de 4%<sup>12</sup>. Vários estudos para a sua melhor compreensão tem sido efectuados. Yudkin *et al.* mostram haver associação entre microalbuminúria e doença coronária particularmente em idosos<sup>20</sup> e doença vascular periférica em idade superior a 40 anos<sup>28</sup>.

A microalbuminúria também parece ter algum valor preditivo de complicações cardiovasculares em doentes obesos não diabéticos nem hipertensos, e ainda em filhos de hipertensos<sup>40</sup>.

## Terapêutica

Várias medidas terapêuticas têm sido objecto de investigação nos doentes diabéticos e nos doentes com hipertensão essencial; verificou-se que dentro das vári-

as classes de anti-hipertensores os IECA eram superiores aos outros na capacidade de reduzir a taxa de excreção de albuminúria, quer micro quer macroalbuminúria<sup>12,49,40</sup>, nos doentes diabéticos hipertensos.

Também no que respeita à hipertensão arterial essencial alguns estudos provaram que a terapêutica anti-hipertensiva também diminui a microalbuminúria. Num estudo comparativo com vários anti-hipertensores de diferentes classes todos demonstraram diminuir igualmente a microalbuminúria<sup>39</sup>. No entanto, num outro em que se compara o efeito de um IECA com antagonista dos canais de Ca,  $\beta$ -bloqueante e diuréticos, os IECA demonstraram diminuir mais a microalbuminúria, sendo, no entanto, a regulação tensional semelhante em qualquer um deles<sup>12</sup>.

Quaisquer que sejam as diferenças, é evidente que o tratamento da hipertensão arterial diminui a microalbuminúria mas continuam a ser feitos estudos no sentido de avaliar melhor o efeito benéfico de descida da microalbuminúria<sup>19</sup>.

Para além de estudos sobre a terapêutica anti-hipertensiva em doentes hipertensos com microalbuminúria, não têm sido publicados outros. É suposto contudo pensar que medidas dietéticas que incluam diminuição do aporte de sódio e a utilização eventual de anti-inflamatórios não esteróides também possa levar à diminui-

ção da excreção de microalbuminúria.

Experimentalmente, uma terapêutica com restrição de lípidos provou que também diminui a taxa de microalbuminúria<sup>12</sup>.

É um dado assente no que respeita aos doentes diabéticos que um bom controlo glicémico atrasa o aparecimento de microalbuminúria, sendo, no entanto, duvidoso que após a sua instalação exista uma associação directa entre estes dois factores.

É de referir ainda que um dos estudos realizados demonstrou que a utilização de heparina nestes doentes também diminui a taxa de microalbuminúria<sup>12</sup>.

## Conclusão

Em conclusão a causa de microalbuminúria continua por esclarecer; no entanto, sabendo-se que a sua presença reflecte doença renal e aumento de morbidade e mortalidade, é extremamente importante a sua detecção em doentes diabéticos conforme recentemente afirmado no programa de acção Declaração de S. Vincent<sup>41</sup>, sendo ainda controverso nos doentes hipertensos; no entanto, a sua triagem, e o seu controlo podem prevenir complicações em doentes diabéticos, podendo também ter um papel importante noutra tipo de doentes, sendo, portanto, necessário mais estudos para avaliar a sua utilidade.

## Bibliografia

- Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, Messent J. Diabetic nephropathy. In: Joslin's Diabetes Mellitus - Thirteenth edition, edited by C. Ronald Icahn MD, Gordon C. Weir MD. Lea & Febiger. 1994: 691-737.
- Winocour PH, Marland JO, Millar JP, Laker MF, Alberti KE. Microalbuminuria and associated risk factors in the community. *Atherosclerosis* 1992; 93 (1-2): 71-81.
- Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Deckert T, Hommel E, Kastrup J et al. Microalbuminuria an early marker of renal involvement in Diabetes. *Uremia Invest* 1985; 9: 85-92.
- Parving H-H. Microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 2): 589-594.
- Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, O'Brien RC, Taft J et al. Microalbuminuria: Prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1994; 1: 636-645.
- Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Panagiotopoulos S, O'Byrne RC, Allen TY et al. Long term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1993; 44: 855-859
- Beil JJ, Hockaday TDR. Diabetes mellitus 11.11. In: Oxford textbook of Medicine - third edition 1996: 1448-1504.
- Poulsen PL, Mogensen CE. Evaluation of a new semiquantitative stix for microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18 (5): 732-733.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kafoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
- Stehouwer CD, Nanta JJ, Zeldennust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander CJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340 (8815): 319-323.
- Janssen WMT, de Jong PE, de Zeeuw D. Hypertension and renal disease: Role of microalbuminuria. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 5): S173: S177.
- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi E, Melillo E, Dell'Olmo G, Catapano G et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344 (8914): 14-18.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T et al. Factor VII hiperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1996; 3: 455-461.
- Crasola G, Cottone S, Mulé G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14,7: 915-920.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Arrighi P et al. Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial function in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 9: 1003-1008.
- Agrawal E, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14 (2): 223-228.

17. Viberti G. Prognostic significance of microalbuminuria. *Am J Hypertens* 1994; 9: S69-S72.
18. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 3: 219-223.
19. Yudkin JS, Forret RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1988; II: 531-534.
20. Parving H-H, Æsterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In: *the Kidney*, 5th edn. Edited by Brenner BM. Philadelphia: Saunders 1996: 1864-1892.
21. Equilus-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Scherthanen G. Non dipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 11: 1139-1143.
22. Microalbuminuria Collaborative Study Group. United Kingdom; Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 1995; 311 (7011): 973-977
23. Chaiken RL, Palmisano J, Norton ME, Banenji MA, Bard M, Sarhimechi I et al. Interaction of hypertension and diabetes on renal function in black NIDDM subjects. *Kidney Int* 1995; 6: 1697-1702.
24. 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.
25. Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, Semplicini A, Donadon E, Dona A et al. Clustering of risk factors in hypertensive insulin-dependent diabetics with high sodium-lithium counter-transport *Kidney Int* 1992; 41: 855- 861.
26. Haffner S, Valdez R, Hazuda H, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
27. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NiDDM. *Diabetes* 1994; 43: 552-557.
28. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91 (3): 831-837.
29. Dona A, Fioretto P, Avogano A, Carrano A, Morocutti A, Trevisan R et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium counter transport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261: E689-E691.
30. Yang Y, Hope I, Ader M, Bergman R. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Invest* 1989; 84: 1620-1628.
31. Nielsen S, Schmitz O, Orkov H, Mogensen CE. Similar insulin sensitivity in NIDDM patients with normo and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18: 834-842.
32. Bangstad HE, Æsterby R, Dahh-Jongensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen et al. Improvement in blood sugar controls retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 483-490.
33. Krolewski AS, Laifal LMB, Krolewski M, Quinn M, Waeem JH. Glycated hemoglobin and risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995; 332: 1251-1255.
34. Parving H-H et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in insulin dependent diabetic patients. *Br Med J* 1988; 296: 156-160.
35. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund M, Sutonen O, Voutilainen E, Penttila J et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1996; 4: 237- 243.
36. Mimran A, Ribstem J. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 657-661.
37. Berrut G, Fabbri P, Bouhanick B, Lalanne P, Guilloteau G, Mare M et al. Decrease of nocturnal blood pressure in type II diabetic subjects with microalbuminuria. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 8: 1041-1044.
38. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension *Kidney Int* 1996; (suppl 55P): S81-S84.
39. Agewall S, Wilkstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagherberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in non-diabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995; 4: 337-342.
40. Valeusi P, Assayag M, Bysby M, Panos J, Lormeau B, Attali JR. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Related Metab Disord* 1996; 6: 574-579.
41. Sowers JR, Epstein M. Diabetes Mellitus and associated hypertension vascular disease and nephropaty - an update. *Hypertension* 1995; 26 (6): 869-879.