

# 미세단백뇨

## Microalbuminuria

동국의대 · 이무용

미세단백뇨는 소변에 알부민(albumine)이 정상보다는 많은 양이 배설되고 있으나 전통적인 방법인 dipstick으로 측정되지 않는 양으로 배출되는 경우를 말한다. 미세단백뇨는 신 질환(nephropathy) 초기 단계에서 나타나며, 당뇨병 환자와 고혈압 환자에서 합병증이 발생하고 있음을 알려주는, 그리고 심혈관 질환의 발생 및 사망률의 중요한 예측 인자이다. 최근 연구에서 당뇨병이나 고혈압이 없는 사람에서도 미세단백뇨는 심혈관 질환의 발생과 유의한 연관성이 있으며 높은 심혈관 질환에 의한 사망률과 관계가 있음이 알려졌다. 미세단백뇨는 고혈압, 지질대사 이상, 고인슐린혈증, 내피 세포 기능 이상 등과 유의한 관련이 있으며, 전신 혈관의 기능 이상을 반영하고 있다. 최근 미세단백뇨는 고혈압 환자에서 임상적으로 심혈관 질환이 발현되지 않은 상태에서 심혈관 질환의 위험도를 평가하여 치료 방침을 결정하는 필수 검사로 자리 잡고 있다.

미세단백뇨의 유병률은 미국에서는 당뇨병과 심혈관 질환이 없는 일반인에서 남자가 6.1%, 여자가 9.7%이며, 유럽에서는 각각 5%와 7%로 보고하고 있다. 우리나라에서는 이와는 반대로 남자에서 6.9%, 여자에서 4.7%로 남자가 약간 더 많으며, 전체적으로는 5.7%로 보고하고 있다.

## 6.1. 미세단백뇨의 정의 및 측정방법

미세단백뇨는 소변에서 알부민이 20~200 $\mu$ g/min 또는 30~299mg/day로 배출되는 것으로 정의하고 있으며, 밤보다는 낮 시간에 미세단백뇨의 양이 더 많다. 하루 24시간 동안 채집된 소변에서 측정하는 것이 가장 정확한 방법이나, 일반적으로 사용하기 어려운 단점이 있다. 24시간 소변 채집 대신 무작위로 채취한 소변(spot urine)에서 측정할 수도 있다. 이 방법은 아침에 채집한 소변에서 측정하여야 하며, 3회 채집한 소변에서 측정하여야 한다. 그러나 한 번 측정에서 미세단백뇨의 배설이 증가한 경우도 신장이나 심혈관계의 합병증이 발생하였을 가능성이 높다. 소변의 단백과 크레아티닌의 비율(urinary albumin-creatinine ratio: UACR)을 측정하는 간편한 방법은 최근 타당성이 입증되고 높은 민감도와 특이도를 보여 많이 사용되고 있다.

이 방법은, 소변으로의 크레아티닌 배출은 비교적 일정하므로 단백뇨의 농도에 영

표 1. 단백뇨의 정의 및 분류

Category	Spot collection (UACR)		Timed collection (JAER)	
	mg/mmoL Creatinine	$\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine	mg/24h	$\mu\text{g}/\text{min}$
Normal	Male < 2.5	< 25	< 30	< 20
	Female < 3.5	< 35		
Microalbuminuria	Male 2.5–3.0	< 25–299	30–299	20–199
	Female 3.0–30	< 35–299		
Clinical albuminuria (overt nephropathy)	$\geq 30$	$\geq 300$	$\geq 300$	$\geq 200$

향을 미치는 소변량의 변화를 교정하기 위하여 소변단백과 크레아티닌의 비율(UACR)로 계산하는 방법이다. 이 방법은 즉시 결과가 나오며 간편하게 측정할 수 있다는 장점이 있으며, 24시간 소변에서 측정된 미세단백뇨의 양과 밀접한 관계를 보여주고 있다.

미세단백뇨를 측정할 때 다양한 생리적 또는 병적 조건을 고려하여야 한다. 미세단백뇨는 밤 시간보다 낮 시간에 약 25% 더 많이 나오며, 측정하는 날에 따라서 차이가 있다. 미세단백뇨에 영향을 미치는 요인은 연령, 체질량지수(body mass index), 운동, 고단백 식이 등이 있으며, 고열, 심부전증, 요로감염 등도 영향을 미친다.

## 6.2. 미세단백뇨의 발생 기전 및 미세단백뇨가 동맥경화를 일으키는 기전

미세단백뇨는 신장에 손상이 발생하여 신장에서 단백질에 대한 투과력이 증가하고 흡수력이 저하되어 발생한다. 신장은 사구체에서 단백질이 빠져나가는 것을 막으며 대량의 단백질이 사구체에 도달하여 단백질이 소변으로 배출되면 근위관에서 이 단백질을 재흡수하여, 단백질이 소변으로 거의 배출되지 않도록 한다. 신장에 손상이 일어나게 되면 단백질에 대한 투과력이 증가하고 과도하게 투과된 소변내 단백질은 근위관에 손상을 일으켜서 신기능 장애를 초래한다.

당뇨병 환자에서 미세단백뇨의 발생에 advanced glycation end products (AGEs)가 중요한 역할을 하고 있다. 당뇨병 환자에서 증가된 AGEs는 혈관벽에 염

증 반응을 촉진시키며 대식세포(macrophage)를 활성화시킨다. 그리고 사구체막에 직접 손상을 일으켜서 사구체막의 단백질 투과성을 증가시켜서 미세단백뇨를 증가시킨다. 또한 AGEs가 형성될 때 oxygen radical과 hydroxyl radical이 많이 발생하여 혈관 내피세포, 혈관 평활근세포, 그리고 mesangial cell의 손상을 일으켜서 단백질의 유출을 증가시킨다. 당뇨병 환자에서 AGEs에 의한 신장 손상은 미세단백뇨를 증가시키며 당뇨병성 신증을 일으킨다. 따라서 미세단백뇨는 신기능 손상에 의하여 발생하며 신기능의 장애는 심혈관 질환의 발생 및 진행을 증가시키는 것으로 생각하고 있다. 그러나 Deckert 등은 미세단백뇨에 의하여 심혈관 질환 위험도가 증가하는 것은 신기능 장애에 의하여 이차적으로 심혈관 질환이 발생한 것이 아니라 전신 혈관의 손상이 발생한 결과이며 신장에서 이차적으로 단백질의 투과력이 증가하여 미세단백뇨가 발생한다고 하였다.

미세단백뇨는 신장의 손상으로 단백질에 대한 투과성이 증가되어 발생하지만 단백뇨를 일으키는 기전이 동맥에 동시에 작용하여 동맥에 직접 손상을 일으켜서 동맥 경화를 일으키기도 한다. 미세단백뇨가 혈관 손상을 일으켜서 동맥경화로 발전시키는지, 그리고 그 기전은 명확하지 않지만, 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 환자에서 다른 기전으로 동맥경화를 일으키는 것으로 보인다.

당뇨병 환자에서 증가된 AGEs가 다양한 염증반응을 일으키면 활성화된 대식세포가 증가하고 동맥경화가 발생하면서 진행된다. 그리고 AGEs는 사구체막에 직접 손상을 일으켜서 미세단백뇨의 발생을 증가시키기도 한다. 당뇨병이 동반되지 않은 고혈압 환자에서는 다른 기전으로 혈관 손상이 발생하고 미세단백뇨가 발생하는 것으로 보인다. 당뇨병이 없는 고혈압 환자에서 미세단백뇨가 있는 환자는 신장모세혈관에서 단백질 투과가 증가되어 있으며, 이 환자들은 내피세포의 기능 손상에 의하여 혈액에서 혈관벽으로 지단백 등의 투과가 일어나며 혈관벽에 지단백 등이 쌓이게 되고 염증반응이 촉진되어 동맥경화가 발생한다.

그리고 당뇨병이 없는 환자에서도 연령이 증가하면 혈중 AGEs가 증가하여 동맥경화 발생 및 진행에 AGEs가 중요한 역할을 하고 있는 것으로 보이나 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있다. 따라서 당뇨병이 동반되지 않은 고혈압 환자에서는 고혈압에 의하여 혈관 내피세포의 기능 이상이 발생하고 이차적으로 미세단백뇨가 발생하는 것으로 생각되고 있다.

### 6.3. 미세단백뇨와 심혈관 질환의 관련

미세단백뇨는 심혈관 질환의 발생과 심혈관 질환에 의한 사망률 증가와 관련있으며, 심혈관 질환 발생에 중요한 예측 인자이다.

미세단백뇨는 여러 가지 심혈관 질환의 위험인자와 유의한 연관성이 있으며 임상적으로 심혈관 질환이 발생하지 않은 상태에서 표적장기의 손상을 동반하고 있다. 미세단백뇨와 유의한 관련이 있는 심혈관 질환 위험인자들은 고혈압, 체질량지표, 지질대사 이상, 고인슐린혈증, 흡연, 고령, 혈관 내피세포 기능 이상(endothelial dysfunction) 등이 있다. 고혈압 환자에서 미세단백뇨의 정도는 수축기, 확장기 및 평균 동맥압과 비례하고 있다. 혈관 내피세포 기능 이상은 동맥경화 발생의 주된 기전으로 미세단백뇨가 혈관 내피세포 기능 이상에 의하여 이차적으로 발생하는 것으로 생각하고 있다. 혈관 내피세포 기능 이상이 발생하면 동맥경화를 일으키는 지단백 등이 혈관벽에 침투하여 동맥경화를 일으킨다. 미세단백뇨에 의하여 혈관 내피세포 기능 이상이 발생하였는지, 또는 혈관 내피세포 기능 이상에 의하여 미세단백뇨가 발생하였는지는 명확하지 않지만, Clausen 등은 동맥경화성 질환이 없는 상태에서도 미세단백뇨가 있는 환자는 내피의존성 동맥확장에 장애가 있음을 보여주었다. 따라서 미세단백뇨는 표적장기인 동맥에서 심혈관 질환이 발현되지 않은 상태에서도 동맥 내피세포 기능 이상이 발생하였음을 초기에 알려주는 지표이다. 미세단백뇨가 있는 환자들에서 지단백 이상은 자주 관찰되며, high-density lipoprotein이 감소하고 low-density lipoprotein과 중성지방, 그리고 총 콜레스테롤이 상승된다.

제2형 당뇨병 환자에서 미세단백뇨가 있는 환자는 미세단백뇨가 없는 환자보다 동맥경화에 의한 혈관 질환 발생이 높으며 심혈관 질환의 발생률 또한 증가되어 있다. 또한 미세단백뇨가 동반된 고혈압 환자에서도 당뇨병의 동반 여부에 관계없이 미세단백뇨가 없는 환자에 비교하여 높은 심혈관 질환 발생률을 보여주고 있다. 미세단백뇨가 동반된 고혈압 환자는 좌심비대가 많이 동반되어 있으며, 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있다. 또한 미세단백뇨는 고혈압 환자에서 표적 장기의 손상 이외에도 표적 장기 손상의 정도와도 유의한 연관성을 보이고 있다. Tuttle 등의 연구에서 미세단백뇨와 관상동맥조영술로 측정된 관상동맥 질환의 정도와 유의한 관련이 있었다.

이와 같이 미세단백뇨는 고혈압 환자에서 임상적으로 발현하지 않은 표적장기의

손상뿐만 아니라 향후 심혈관 질환 발생의 예측 인자로도 중요하다. 당뇨병 환자에서도 미세단백뇨는 이미 혈관내피 기능 이상과 동맥경화가 진행하고 있음을 보여주는 지표이며, 심혈관 질환이 발생할 위험성을 보여주는 독립된 위험 인자이다.

그리고 미세단백뇨가 있는 환자는 심혈관 질환에 의한 높은 사망률을 보이고 있다. Berton 등의 연구에서 미세단백뇨가 있는 심근경색증 환자는 미세단백뇨가 없는 환자에 비해 높은 사망률을 보이고 있으며, MONICA 연구에서 치료받지 않는 고혈압 환자와 경계성 고혈압 환자에서 미세단백뇨가 있는 경우에 허혈성 심질환 발생률이 4배 이상 높았다. 좌심비대가 있는 고혈압 환자와 심혈관 질환을 가지고 있는 고혈압 환자에서도 미세단백뇨가 있는 경우 심근경색증과 뇌졸중, 그리고 심혈관 질환에 의한 사망률이 높았다. 이와 같이 미세단백뇨는 심혈관 질환이 있는 환자에서 높은 심혈관 질환에 의한 사망의 위험도와 심근경색의 발생을 예측하게 해주는 지표임을 보여주고 있다.

그리고 미세단백뇨는 당뇨병이 없는 외견상 건강한 일반인(general population)에서도 심혈관 질환에 대한 예측 지표로서의 역할을 보여주고 있다. MONICA 연구에서 심혈관 질환이나 당노가 없는 환자에서도 미세단백뇨는 허혈성 심질환의 독립된 예측 인자였으며, PREVEND 연구에서도 고혈압과 당뇨병이 없는 일반사람에서 미세단백뇨가 있는 경우 심혈관 질환의 위험도가 높았다. 그러므로 미세단백뇨는 당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 고혈압 환자, 그리고 특별한 심혈관계 질환이 없는 일반사람에서도 심혈관 질환 발생 및 사망률의 중요한 예측인자이다.

이와 같이 미세단백뇨는 초기에 표적장기의 손상뿐 아니라 심혈관 질환의 이환율과 사망률을 예측할 수 있게 해주는 중요한 위험인자이다.

표 2. 미세단백뇨 발생에 영향을 미치는 요소들

Increased body mass index
Increased blood pressure (systolic, diastolic, mean)
Altered lipid levels
Insulin resistance (hyperinsulinemia)
Smoking
Salt sensitivity
Elderly
Endothelial dysfunction

## 6.4. 미세단백뇨와 동맥경화

동맥경직도(arterial stiffness)와 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness)의 증가는 동맥경화가 발생하여 진행되고 있음을 의미하며, 동맥경직도가 증가되어 있거나 경동맥 내중막 두께가 증가한 환자는 심혈관 질환의 발생과 사망률이 높은 고위험군이다. 따라서 고혈압 환자에서 임상적으로 심혈관 질환이 발현되지 않은 환자에서 향후 심혈관 질환의 위험을 평가하기 위하여 동맥경직도를 측정하거나 경동맥 내중막 두께를 측정하고 있다.

심혈관 질환이 없으나 미세단백뇨가 있는 사람에서 동맥경직도가 증가했으며 치료 받지 않은 고혈압 환자도 미세단백뇨가 있는 경우 동맥경직도가 증가했다. 그리고 미세단백뇨가 있는 고혈압 환자에서도 경동맥 내중막 두께가 증가되어 있으며, 임상적으로 발현되지 않은 뇌 손상이 많이 발견되고 있다. 이와 같이 미세단백뇨는 임상적으로 심혈관 질환이 발현되지 않은 고혈압 환자 또는 일반인(general population)에서 초기 동맥경화의 발생과 진행을 의미하는 중요한 위험인자이다.

## 6.5. 미세단백뇨의 치료

미세단백뇨를 줄이는 치료가 심혈관 질환의 발생을 줄이는지는 현재까지 밝혀지지 않았지만, 최근 여러 연구에서 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) 또는 angiotensin receptor blocker (ARB)가 미세단백뇨가 있는 환자에서 미세단백뇨를 줄이면서 신장 기능 악화와 심혈관 질환 발생을 감소시키는 결과를 보여주었다. ACE inhibitor를 이용한 한 연구에서 5년 이상 ACE inhibitor를 투여한 환자에서 신 기능과 단백뇨가 악화 없이 유지되었으나 위약군에서 신 기능이 악화되고 단백뇨가 2.5배 악화되었다. HOPE 연구에서도 당뇨병 환자에서 ramipril의 투여는 미세단백뇨의 감소와 함께 심혈관 질환의 발생을 감소시키고 신 기능 악화를 감소시켰다. 그리고 IRMA-2 연구에서 irbesartan을 투여한 미세단백뇨가 동반된 제2형 당뇨병 환자는 신 기능 악화가 감소되었으며, 미세단백뇨도 감소되었다. 당뇨병이 동반되지 않은 고혈압 환자를 대상으로 수행된 MARPLE 연구에서 ramipril은 미세단백뇨를 호전시키며 심혈관 질환 발생을 감소시켰다. 이와 같이

미세단백뇨가 동반된 당뇨병 환자와 고혈압 환자에서 심혈관 질환의 발생을 예방하기 위하여 그리고 신 기능 악화를 예방하기 위하여 ACE inhibitor 또는 ARB를 사용하는 것이 효과적이다.

## 6.6. 결론

미세단백뇨는 당뇨병 환자와 고혈압 환자에서 동맥경화가 발생하여 진행되고 있음을 조기에 예측 가능하게 하는 위험인자이며 심혈관 질환의 발생과 사망을 예측하게 하는 위험인자이다. 또한 심혈관 질환의 정도를 예측하는 데 사용될 수도 있다. 미세단백뇨와 심혈관 질환 발생의 인과관계는 잘 알려져 있지 않으나, ACE inhibitor 또는 ARB를 사용하여 미세단백뇨가 감소하고 심혈관 질환의 발생이 감소한다는 것은 미세단백뇨가 동반된 당뇨병 환자나 고혈압 환자에서 심혈관 질환의 예방 및 치료에 대한 효과적인 접근 방법을 제시하고 있다. 따라서 당뇨병 환자나 고혈압 환자에서 미세단백뇨는 반드시 측정하여야 하며 심혈관 질환의 발생을 감소시키기 위하여 적극적인 치료를 하여야 한다.

## 참고 문헌

1. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B35-9.
2. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
3. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42:466-73.
4. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
5. Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1989;298:487-90.



6. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, et al. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342:883-7.
7. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157-65.
8. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32:219-26.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
10. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-59.
11. Kim ER, Sung KC, Chon CU, et al. Prevalence and clinical characteristics of microalbuminuria in Koreans: a population-based cross-sectional study. *Korean J Med* 2006;70:617-26.
12. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995;25:107-12.
13. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991;151:1761-5.
14. Collins AC, Vincent J, Newall RG, et al. An aid to the early detection and management of diabetic nephropathy: assessment of a new point of care microalbuminuria system in the diabetic clinic. *Diabet Med* 2001;18:928-32.
15. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984;33:686-92.
16. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
17. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582-92.
18. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:219-23.
19. Mogyorosi A, Ziyadeh FN. Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:243-53.
20. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens*

- 1997;10:189S–97S.
21. Bigazzi R, Bianchi S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 6):10–4.
  22. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch–Johnsen K, Feldt–Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869–74.
  23. Deckert T, Kofoed–Enevoldsen A, Nørgaard K, et al. Microalbuminuria. Implications for micro– and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992;15:1181–91.
  24. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(Suppl 3):S169–72.
  25. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11 (4 Pt 1):430–8.
  26. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O’Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima–media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28:1710–6.
  27. 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.
  28. Tuttle KR, Puhlan ME, Cooney SK, et al. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am J Kidney Dis* 1999;34:918–25.
  29. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, et al. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998;16:525–30.
  30. Jensen JS, Feldt–Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903.
  31. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–6.
  32. 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;19:1992–7.
  33. Kohara K, Tabara Y, Tachibana R, et al. Microalbuminuria and arterial stiffness in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J–SHIPP) study. *Hypertens Res* 2004;27:471–7.
  34. Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, et al. J–TOPP Study Group. Brachial–ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension—a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J–TOPP). *Hypertens Res* 2006;29:515–21.
  35. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol* 2002;15:519–24.
  36. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long–term stabilizing effect of angiotensin–converting enzyme

- inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577–81.
37. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–9.
38. Parving HH, Lehnert H, Brochner–Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
39. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long–term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006;24:541–8.