

# Επίδραση των διαχρονικών αλλαγών της αρτηριακής σκληρίας στην υποστροφή της αλβουμινουρίας στα πλαίσια της ιδιοπαθούς υπέρτασης\*

**Ε. Ανδρικού**  
**Κ. Τσιούφης**  
**Ι. Ανδρικού**  
**Δ. Κωνσταντινίδης**  
**Κ. Κυριαζόπουλος**  
**Α. Φραντζεσκάκης**  
**Δ. Τούσουλης**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός μελέτης.** Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την υποστροφή της αλβουμινουρίας και της πιθανής επίδρασης των διαχρονικών αλλαγών της αρτηριακής σκληρίας στην υποστροφή της αλβουμινουρίας σε νεο-διαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς.

**Μεθοδολογία.** 232 άτομα με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση, άνευ φαρμακευτικής αγωγής, μη διαβητικά, μέσης ηλικίας  $50.9 \pm 10.1$  ετών, με αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου 148/96 mmHg, μελετήθηκαν για περίοδο  $3.4 \pm 1.4$  ετών. Στην αρχική και τελική επίσκεψη έγινε μέτρηση ΑΠ ιατρείου, 24ωρη καταγραφή ΑΠ, προσδιορισμός αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων (ACR) και μέτρηση καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας αγωγής σφυγμικού κύματος (PWV). Ετέθη η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) ορίστηκε ως ACR μεταξύ 20 (για άνδρες) ή 30 (για γυναίκες) και 300 mg/g, η Υποστροφή της Αλβουμινουρίας ως μετάβαση της ΜΑ αρχικά σε νορμοαλβουμινουρία στο τέλος του follow up ή μείωση του αρχικού ACR κατά >25%. Ως "ρύθμιση ΑΠ ιατρείου" ορίστηκε η επίτευξη επιπέδων ΑΠ ιατρείου <140/90 mmHg σε >75% του συνολικού αριθμού των επισκέψεων κάθε ασθενούς και ως Δ(PWV): (αρχική τιμή PWV – τελική τιμή PWV).

**Αποτελέσματα.** 37.1% του πληθυσμού παρουσίασε Υποστροφή της Αλβουμινουρίας και 61.6% επαρκή "ρύθμιση ΑΠ ιατρείου" κατά τη διάρκεια follow-up. Η Cox ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι τα αρχικά επίπεδα logACR (HR=2.89, 95% CI 1.23-6.78), η ΔPWV (HR=1.21, 95% CI 1.08-1.38), η "ρύθμιση ΑΠ ιατρείου" (HR=2.17, 95% CI 1.23-3.83) και η διάρκεια αγωγής με ανταγωνιστές συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAS) (HR=2.56, 95% CI 1.15-5.71) ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες Υποστροφής της Αλβουμινουρίας.

**Συμπεράσματα.** Η αρτηριακή σκληρία προβάλλει ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας Υποστροφής της Αλβουμινουρίας σε υπερτασικά άτομα, μετά από προσαρμογή για κλινικούς παράγοντες και φαρμακευτικές παραμέτρους. Επιπλέον, ενισχύεται ο ανεξάρτητος ρόλος της επαρκούς ρύθμισης ΑΠ και της χρήσης αναστολέων RAS στη μείωση διαχρονικά της αλβουμινουρίας.

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική  
Κλινική Ιπποκρατείου  
Νοσοκομείου Αθηνών

\* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) έχει εδραιωθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και ως προβλεπτικός παράγοντας της καρδιαγγειακής (CV) θνητότητας και νοσηρότητας σε διαβητικούς ασθενείς<sup>1</sup>, μη διαβητικούς<sup>2</sup>, υπέρτατικούς<sup>3</sup> και στο γενικό πληθυσμό<sup>4,5</sup>. Η εκτίμηση της ΜΑ ως εκ τούτου προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου υπέρτασικών ασθενών<sup>6</sup>. Παρά το γεγονός ότι η ΜΑ δεν αποτελεί μείζονα θεραπευτικό στόχο<sup>7</sup>, η μελέτη LIFE κατέδειξε ότι η υποστοροφή της μεταφράζεται σε μείωση των CV συμβαμάτων σε υπέρτατικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως της χρησιμοποιούμενης αντιυπερτασικής αγωγής και των επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)<sup>8</sup>. Επιπλέον, η ΜΑ αποτελεί σήμα κατατεθέν αρχόμενης νεφροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς<sup>9</sup> και δείκτη νεφρικής βλάβης, ενώ η μείωση της αλβουμινουρίας με τη χρήση φαρμάκων φάνηκε να βελτιώνει τα CV και νεφρικά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς<sup>10</sup>.

Από την άλλη πλευρά, έχει αναγνωριστεί από πολλές μελέτες ότι η αρτηριακή σκληρία, εκτιμώμενη μέσω της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας αγωγής του σφυγμικού κύματος (c-f PWV), είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενών CV επεισοδίων σε υπέρτατικά άτομα<sup>11</sup> και σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες<sup>12,13</sup>.

Μελέτες σε υπέρτατικούς ασθενείς<sup>14</sup> και στο γενικό πληθυσμό<sup>15</sup> έχουν καταδείξει την παράλληλη αύξηση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα και των τιμών PWV, καθώς και τις ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ αυτών των δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων. Ωστόσο, ο ρόλος των διαχρονικών αλλαγών της αρτηριακής σκληρίας στα επίπεδα αλβουμινουρίας παραμένει ασαφής.

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των κυρίων παραγόντων που επηρεάζουν την υποστοροφή της αλβουμινουρίας και της πιθανής επίδρασης των διαχρονικών αλλαγών της αρτηριακής σκληρίας στην υποστοροφή της αλβουμινουρίας σε νεο-διαγνωσθέντες υπέρτατικούς ασθενείς.

## ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς ηλικίας >18 και <80 ετών με νεο-διαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση, που δεν ελάμ-

βαναν αντιυπερτασική αγωγή, και προσήλθαν στη Μονάδα Υπέρτασης του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου μεταξύ Ιανουαρίου 2004 και Δεκεμβρίου 2007 ελέγχθησαν με σκοπό να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη. Όσοι εκ των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου ετέθησαν σε προοπτική παρακολούθηση έως τον Δεκέμβριο 2009, έτσι ώστε όλοι οι ασθενείς να συμπληρώσουν τουλάχιστον 2 έτη περιόδου παρακολούθησης (follow-up). Από τους 675 συνεχείς ασθενείς που απετέλεσαν την αρχική σειρά ασθενών, μετά την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού 247 ασθενείς με εμμένουσα ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση σταδίου I-II, που επιβεβαιώθηκε με εφαρμογή 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (ABPM) (ημερήσια συστολική/διαστολική ΑΠ  $\geq 135/85$  mmHg), συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης ήταν: σταδίου III αρτηριακή υπέρταση (AY) ή δευτεροπαθής AY, υπέρταση λευκής μπλούζας, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, έκδηλης πρωτεϊνουρίας ( $\geq 300$  mg/g) ή νεφρικής δυσλειτουργίας [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με βάση τη φόρμουλα MDRD  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>], και παρουσία νεοπλασματικής ή άλλης συστηματικής νόσου.

## Αρχική αξιολόγηση (αρχική επίσκεψη)

Κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό, καθορίστηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, έγινε η συνιστώμενη από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) φυσική και εργαστηριακή εξέταση ρουτίνας των υπέρτασικών ασθενών, προσδιορισμός των επιπέδων αλβουμινουρίας, καθώς και μέτρηση της ΑΠ ιατρείου και ABPM. Η AY καθορίστηκε με βάση τα εδραιωμένα από την ESH κριτήρια<sup>6</sup>. Τέλος, σε όλους τους ασθενείς έγινε εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας.

## Μέτρηση ΑΠ ιατρείου και 24ωρης ΑΠ

Η μέτρηση της ΑΠ ιατρείου έγινε με τον ασθενή σε καθιστή θέση μετά από 5min ανάπαυσης και ως τιμή ΑΠ ιατρείου ελήφθη ο μέσος όρος τουλάχιστον δύο συνεχών μετρήσεων σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες<sup>6</sup>. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ έγινε κατά τη διάρκεια μιας εργάσιμης ημέρας

(Δευτέρα έως Παρασκευή) με αυτόματη συσκευή μέτρησης 24ωρης ΑΠ, Spacelabs units 90207 (Redmond, Washington, USA), η οποία είχε προγραμματιστεί να λαμβάνει αυτόματες μετρήσεις καρδιακής συχνότητας και ΑΠ και να τις καταγράφει με μεσοδιαστήματα 15 min κατά τη διάρκεια της ημέρας και 30 min κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σύμφωνα με την τρέχουσα πρακτική, η ΑΠ ημέρας και η νυκτερινή ΑΠ καθορίστηκαν με βάση τη χρήση σταθερών χρονικών διαστημάτων, που κυμαίνονταν 10:00 έως 20:00 και από 24:00 έως 06:00, αντιστοίχως. Μετά από την εξαίρεση των artefact, η 24ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ ήταν ο μέσος όρος των συνολικών καταγραφών ΑΠ κατά τη διάρκεια όλου του 24ωρου.

### **Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας**

Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος (c-f PWV) μετρήθηκε από δύο εκπαιδευμένους ιατρούς, εξοικειωμένους με την τεχνική, σε δωμάτιο με ελεγχόμενη θερμοκρασία και φωτεινότητα και υπό τις ίδιες συνθήκες και στις δύο επισκέψεις που εκτιμήθηκε η αρτηριακή σκληρία, με τη χρήση μη επεμβατικής αυτόματης συσκευής Complior SP, Artech Medical, Pantin, France, όπως έχει ήδη περιγραφεί σε δημοσιευμένες μελέτες<sup>16</sup>. Δύο μορφομετατροπείς που λαμβάνουν κυματομορφές πίεσης τοποθετήθηκαν ταυτοχρόνως στη θέση της δεξιάς κοινής καρωτίδος και της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας. Σε κάθε ασθενή έγιναν 5 διαδοχικές μετρήσεις της PWV.

### **Προσδιορισμός της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα**

Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα εκφράστηκε ως ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR), η τιμή του οποίου καθορίστηκε από το μέσο όρο των τιμών ACR σε δύο μη-διαδοχικά δείγματα πρωινών ούρων, χρησιμοποιώντας την ποσοτική μέθοδο μέτρησης DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland, με διακύμανση (coefficient of variation) 2.8%<sup>17</sup>. Η MA καθορίστηκε ως ACR  $\geq 20$  και  $< 300$  mg/g στους άνδρες ή  $\geq 30$  και  $< 300$  mg/g στις γυναίκες.

### **Διαδικασίες αξιολόγησης κατά τη διάρκεια του follow-up**

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ακο-

λούθησαν βάσει των οδηγιών που τους εδόθησαν αλλαγές στο τρόπο ζωής (υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες) και χορηγήθηκε η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, όπου αυτό εκρίθη αναγκαίο, καθώς και αγωγή με συμπληρωματικούς αγγειοδραστικούς παράγοντες, όταν ήταν απαραίτητο (στατίνες, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα). Οι ασθενείς ακολουθούσαν συγκεκριμένο πρόγραμμα επισκέψεων στη Μονάδα Υπέρτασης (τουλάχιστον ανά 6 μήνες) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη δυνατή ρύθμιση της ΑΠ.

Τελικά, 232 ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ σταδίου I-II συμπλήρωσαν τις επισκέψεις κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης και προσήλθαν τελικά για την τελευταία επίσκεψη-αξιολόγηση στη Μονάδα Υπέρτασης. Αυτοί οι ασθενείς απετέλεσαν τον πληθυσμό της παρούσας προοπτικής μελέτης, μετά την εξαίρεση των ατόμων που δεν παρακολούθησαν το πρόγραμμα follow-up.

Η τελευταία επίσκεψη έλαβε χώρα μετά από μια μέση περίοδο  $3.4 \pm 1.4$  ετών από την αρχική επίσκεψη. Στην τελική αξιολόγηση έγιναν μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, 24ωρης ΑΠ, εργαστηριακές εξετάσεις εκτίμησης μεταβολικών παραμέτρων, εκτίμηση του GFR, καθορισμός της αλβουμινουρίας, εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας και καταγραφή της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Κύρια καταληκτική παράμετρος που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη ήταν η Υποστροφή της Αλβουμινουρίας, η οποία ορίστηκε ως: η μετάβαση από την baseline κατάσταση της MA σε νορμοαλβουμινουρία στο τέλος του follow up ή η μείωση του ACR στην τελική επίσκεψη κατά τουλάχιστον 25% σε σχέση με την baseline τιμή ACR. Ως επαρκής “ρύθμιση της ΑΠ ιατρείου” ορίστηκε: η επίτευξη επιπέδων ΑΠ ιατρείου  $< 140/90$  mmHg σε ποσοστό  $\geq 75\%$  του συνολικού αριθμού των επισκέψεων που πραγματοποίησε κάθε ασθενής κατά τη διάρκεια του follow-up. Ως  $\Delta$ (PWV) ορίστηκε η baseline τιμή PWV μείον την τελική τιμή PWV.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό σύστημα ανάλυσης SPSS, 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) για όλες τις στατιστικές αναλύσεις. Η κανονικότητα της κατανομής για τις συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκε με τη στατιστική μέθοδο Shapiro-Wilk statistic και προέκυψε ότι όλες οι μεταβλητές είχαν

κανονική κατανομή εκτός από το λόγο ACR, που ως εκ τούτου υπέστη λογαριθμική μετατροπή ( $\log_{10}$ ) πριν χρησιμοποιηθεί η παράμετρος για τις επακόλουθες στατιστικές αναλύσεις. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες και ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές ως μέση τιμή και σταθερά απόκλιση (SD). Πραγματοποιήθηκαν paired-samples t-test για να συγκριθούν οι μέσες τιμές που έλαβαν οι μεταβλητές του πληθυσμού μελέτης στην αρχική και τελική επίσκεψη. Οι καθοριστικοί παράγοντες της Υποστροφής της Αλβουμινουρίας εξετάστηκαν αρχικά με την απλή ανάλυση (simple logistic analysis). Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο ανάλυσης Cox-παλινδρόμησης (Cox-regression analysis) για να αναγνωριστούν οι ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της Υποστροφής της Αλβουμινουρίας. Οι επιδράσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών παρουσιάστηκαν ως hazard ratios (HR) και 95% confidence intervals (CI). Όλοι οι έλεγχοι θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικοί στο επίπεδο τιμής  $p < 0.05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

232 άτομα με νεο-διαγνωσθείσα ΑΥ, που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, μη διαβητικά, μέσης ηλικίας  $50.9 \pm 10.1$  ετών, εκ των οποίων 65.5% (152 άτομα) άρρηνες, με ΑΠ ιατρείου  $148/96$  mmHg, ετέθησαν υπό παρακολούθηση για συνολική περίοδο 6 ετών (χρόνος παρακολούθησης κατά μέσον όρο  $3.4 \pm 1.4$  έτη).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης στην αρχική και τελική επίσκεψη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Σημειώθηκε μείωση μεταξύ αρχικής και τελικής επίσκεψης στις εξής αιμοδυναμικές παραμέτρους: 24ωρη συστολική ΑΠ από  $137.2 \pm 8.8$  σε  $121.1 \pm 10.3$  mmHg, 24ωρη διαστολική ΑΠ από  $85.9 \pm 7.6$  σε  $76.6 \pm 7.5$  mmHg, συστολική ΑΠ ιατρείου από  $147.9 \pm 14.1$  σε  $132.0 \pm 13.5$  mmHg, διαστολική ΑΠ ιατρείου από  $96.3 \pm 8.6$  σε  $84.9 \pm 9.8$  mmHg, καρδιακή συχνότητα ιατρείου από  $79.0 \pm 11.7$  σε  $72.9 \pm 10.0$  bpm ( $p < 0.001$  για όλα). Ο δείκτης μάζας σώματος μειώθηκε κατά  $0.83 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup> και το ποσοστό καπνιστών κατά 11.3%, ( $p < 0.05$  για όλα). Δε σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα σακχάρου αίματος, eGFR και στις τιμές κρεατινίνης αίματος, ενώ τα επίπεδα χοληστερίνης low density lipoprotein (LDL) μειώθηκαν κατά  $13.8 \pm 38.6$  mg/dl,  $p < 0.001$ .

**Πίνακας 1.** Κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού στην αρχική και τελική επίσκεψη της περιόδου παρακολούθησης και οι διαφορές αυτών μεταξύ αρχικής και τελικής επίσκεψης (n=232).

Παράμετροι	Αρχική επίσκεψη (Baseline)	Τελική επίσκεψη (Last visit)	Διαφορά (Δ)	p
Ηλικία (έτη)	50.9±10.1	54.1±10.3	NA	NA
Φύλο, άρρην, n (%)	152 (65.5)	NA	NA	NA
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	28.6±4.9	27.8±5.2	0.83±5.0	0.01
Κάπνισμα, n (%)	96 (41.4)	70 (30.1)	26 (11.3)	<0.01
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	147.9±14.1	132.0±13.5	15.9±16.6	<0.001
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	96.3±8.6	84.9±9.8	11.4±10.4	<0.001
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (bpm)	79.0±11.7	73.0±10.0	6.0±13.3	<0.001
24ωρη συστολική ΑΠ (mmHg)	137.2±8.8	121.1±10.3	16.0±11.2	<0.001
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	85.9±7.6	76.6±7.5	9.3±8.1	<0.001
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	0.98±0.4	0.94±0.2	0.04±0.3	0.19
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	107.5±29.5	101.6±28.8	5.9±17.4	0.10
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	99.2±14.2	100.02±14.9	-0.80±15.8	0.45
LDL-χοληστερίνη (mg/dl)	143.2±34.8	129.4±30.1	13.8±38.6	<0.001
Log <sub>10</sub> ACR (mg/g)	1.15±0.4	0.85±0.3	0.3±0.2	0.02
MA, n (%)	25 (10.8)	20 (8.6)	5 (2.2)	<0.01
Υποστροφή Αλβουμινουρίας, n (%)	NA	86 (37.1)	NA	NA
PWV (m/s)	9.2±1.6	8.8±1.5	0.4±0.9	0.03
Μείωση PWV, n (%)	NA	146 (62.9)	NA	NA
Ρύθμιση ΑΠ ιατρείου, n (%)	NA	143 (61.6)	NA	NA

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, Δ: διαφορά τελικής από αρχική τιμή, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDL: low density lipoprotein, MA: μικροαλβουμινουρία, NA: not applicable, PWV: ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος.

Για το γενικό πληθυσμό, μεταξύ αρχικής και τελικής επίσκεψης, η τιμή  $\log_{10}$  ACR μειώθηκε από  $1.15 \pm 0.4$  σε  $0.85 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$ ). Ως προς τα επίπεδα PWV, μειώθηκαν από  $9.2 \pm 1.6$  σε  $8.8 \pm 1.5$  m/s ( $p < 0.05$ ). Το ποσοστό των ασθενών με MA στην αρχική επίσκεψη ήταν 10.8%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην τελική επίσκεψη ήταν 8.6%. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, 37.1% του υπό μελέτη πληθυσμού παρουσίασε Υποστροφή της Αλβουμινουρίας, ενώ στο 62.9% των ασθενών

**Πίνακας 2.** Εφαρμοζόμενη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Παράμετροι	Διάρκεια χορήγησης της αγωγής (έτη)	Ποσοστό ασθενών που ευρίσκονταν υπό αγωγή σε >50% του συνόλου (των επισκέψεων, %)
ACE-αναστολείς	1.87±1.36	24.6
ARBs	2.53±1.68	54.7
CCBs	1.6±1.43	35.2
Διουρητικά	1.8±1.44	27.2
β-αναστολείς	0.53±1.14	19.3
Στατίνες	1.5±1.01	22.8
Ασπιρίνη	0.38±1.01	11.3
Άλλα αντιαιμοπεταλιακά	0.03±0.4	2

ACE: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, ARBs: ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II, CCBs: αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

νών μειώθηκε η αρτηριακή σκληρία στην τελική επίσκεψη σε σχέση με την αρχική. Επιπλέον, 61.6% του πληθυσμού (n=143) σημείωσε επαρκή “ρύθμιση της ΑΠ ιατρείου” κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Πραγματοποιήθηκε simple logistic ανάλυση για να διερευνηθεί ποιοί παράγοντες συσχετίζονται με την Υποστοροφή της Αλβουμινουρίας (Πίν. 3). Η ανάλυση κατέδειξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της Υποστοροφής της Αλβουμινουρίας και των επιπέδων baseline log<sub>10</sub>ACR, ΔΡWV, της επαρκούς “ρύθμισης της ΑΠ ιατρείου” κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης και της διάρκειας (σε έτη) αγωγής με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAS). Αντιθέτως, παρουσιάστηκε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία. Δεν προέκυψε σημαντική συσχέτιση με το κάπνισμα, το φύλο, τα αρχικά επίπεδα σακχάρου αίματος, LDL-χοληστερίνης, τον GFR, με το δείκτη μάζας σώματος ή την αγωγή με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (αναστολείς διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά).

Όλοι οι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες που προέκυψαν από την ανωτέρω ανάλυση, επελέγησαν για να συμπεριληφθούν στην Cox - ανάλυση παλινδρόμησης (Πίν. 4), η οποία πραγματοποιήθηκε για να προσδιορίσει τους ανεξάρτητους καθοριστικούς παράγοντες της διαχρονικής εξέλιξης

**Πίνακας 3.** Simple bivariate logistic ανάλυση: καθοριστικοί παράγοντες της Υποστοροφής της Αλβουμινουρίας.

Παράμετροι	Adjusted HR (95% CI Lower, Upper)	p
Δ ΡWV (m/s)	1.29 (1.18, 1.43)	<0.0001
Ρύθμιση ΑΠ ιατρείου	2.42 (1.38, 4.23)	<0.01
Διάρκεια αγωγής με αναστολείς RAS (έτη)	2.74 (1.29, 5.83)	<0.01
Baseline log <sub>10</sub> ACR	2.26 (1.23, 4.16)	<0.01
Ηλικία (έτη)	0.98 (0.95, 0.99)	0.03
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.00 (0.99, 1.01)	0.25
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	0.98 (0.93, 1.03)	0.36
Φύλο, άρρεν	0.89 (0.58, 1.38)	0.63
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	0.98 (0.97, 1.01)	0.18
LDL-χοληστερίνη (mg/dl)	1.00 (0.99, 1.01)	0.20
Κάπνισμα	0.95 (0.57, 1.58)	0.83
Διάρκεια αγωγής με CCBs (έτη)	1.37 (0.89, 2.10)	0.15
Διάρκεια αγωγής με διουρητικά (έτη)	0.72 (0.45, 1.16)	0.18
Διάρκεια αγωγής με β-αναστολείς (έτη)	0.75 (0.42, 1.36)	0.35

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, Δ: διαφορά τελικής από αρχική τιμή, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, CCBs: αναστολείς διαύλων ασβεστίου, CI: confidence interval, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HR: hazard ratio, LDL: low density lipoprotein, PWV: ταχύτης αγωγής σφυγμικού κύματος, RAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

**Πίνακας 4.** Cox ανάλυση παλινδρόμησης – Ανεξάρτητοι Καθοριστικοί παράγοντες της Υποστοροφής της Αλβουμινουρίας.

Μεταβλητές	Adjusted HR (95% CI Lower, Upper)	p
Ρύθμιση ΑΠ ιατρείου	2.17 (1.23, 3.83)	<0.01
Δ ΡWV (m/s)	1.21 (1.08, 1.38)	0.001
Διάρκεια αγωγής με αναστολείς RAS (έτη)	2.56 (1.15, 5.71)	<0.01
Baseline log <sub>10</sub> ACR	2.89 (1.23, 6.78)	0.02

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, Δ: διαφορά, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, PWV: ταχύτης αγωγής σφυγμικού κύματος, RAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Προσαρμογή για: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, baseline δείκτης μάζας σώματος, baseline σάκχαρο αίματος, baseline επίπεδα LDL-χοληστερίνης.

της αλβουμινουρίας. Αν και οι προαναφερθέντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και δημογραφικοί παράγοντες δεν ήταν σημαντικοί για τον καθορισμό της αλβουμινουρίας, όπως έδειξε η simple logistic ανάλυση, ορισμένοι από αυτούς (φύλο, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, baseline τιμές LDL-χοληστερίνης και σακχάρου) εισήχθησαν στο

μοντέλο Cox, καθώς προέκυψε από άλλες μελέτες ότι έχουν ρόλο καθοριστικό για την αλβουμινουρία, και ορισμένοι και για την αρτηριακή σκληρία. Όπως προέκυψε από την ανάλυση Cox, τα επίπεδα baseline logACR (HR=2.89, 95% CI 1.23-6.78), η διαφορά ΔPWV (HR=1.21, 95% CI 1.08-1.38), η ε-παρκής “ρύθμιση της ΑΠ ιατρείου” (HR=2.17, 95% CI 1.23-3.83) και η διάρκεια (σε έτη) αγωγής με ανταγωνιστές του συστήματος RAS (HR=2.56, 95% CI 1.15-5.71) ανεδείχθησαν ως ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της Υποστροφής της Αλβουμινουρίας κατά τη διάρκεια του follow-up.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα προοπτική μελέτη δείχνει ότι η μείωση της αρτηριακής σκληρίας αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα της διαχρονικής υποστροφής της αλβουμινουρίας σε άτομα με ιδιοπαθή ΑΥ. Επιπλέον, υπογραμμίζεται η επίτευξη επιπέδων ΑΠ εντός των επιθυμητών στόχων ως ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας ελάττωσης της αλβουμινουρίας κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης της MA με την αρτηριακή σκληρία<sup>15,18</sup>. Ωστόσο, οι πληροφορίες που αφορούν την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας για την ανάπτυξη ή την υποστροφή της αλβουμινουρίας είναι ελλιπείς, ιδίως για τους υπερτασικούς ασθενείς. Η μελέτη J-TOPP<sup>19</sup> καθώς και μια άλλη προοπτική μελέτη<sup>20</sup> έδειξαν ότι αυξημένες τιμές PWV σε υπερτασικά άτομα αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης MA διαχρονικά, μια αναδρομική μελέτη που περιέλαβε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο κατέδειξε την ανεξάρτητη επίδραση των αλλαγών της PWV στις αλλαγές των επιπέδων ACR μετά από έξι μήνες<sup>21</sup>, ενώ έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μακροχρόνιες μελέτες που έδειξαν την ανεξάρτητη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με την επίπτωση της αλβουμινουρίας<sup>22</sup> ή με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>23</sup> σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η παρούσα μελέτη έδειξε προοπτικά ότι η μείωση των τιμών της PWV ήταν ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας της υποστροφής της αλβουμινουρίας, μετά από προσαρμογή και για τους γνωστούς, συσχετιζόμενους με την αρτηριακή σκληρία, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανο-

μένης της ηλικίας, του καπνίσματος και των αυξημένων επιπέδων ΑΠ. Στις αναλύσεις που έγιναν χρησιμοποιήθηκε η διαφορά των τελικών τιμών της PWV από τις baseline τιμές (ΔPWV), δεικνύοντας ότι και το μέγεθος της επιτυγχανομένης μείωσης στην PWV προέβλεψε την υποστροφή της αλβουμινουρίας.

Παρόλο που οι μακροχρόνιες μελέτες που διερευνούν τους παράγοντες που σχετίζονται με τις διαχρονικές αλλαγές στην αλβουμινουρία είναι σπάνιες, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ήπια ΑΥ, η ανάπτυξη MA σχετίζεται με την ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ και την προοδευτική αύξηση των επιπέδων σακχάρου αίματος<sup>24</sup>. Άλλη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς έδειξε ότι η υποστροφή της αλβουμινουρίας καθορίζεται από τη ρύθμιση της διαστολικής ΑΠ<sup>25</sup>, ενώ μελέτη σε υπερτασικά άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη έδειξε ότι καθορίζεται από τα επίπεδα σακχάρου και τη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης<sup>26</sup>. Άλλοι παράγοντες που έχουν φανεί να είναι καθοριστικοί της υποστροφής της αλβουμινουρίας είναι τα χαμηλά επίπεδα χοληστερίνης HDL<sup>19</sup>, τα χαμηλά επίπεδα GFR<sup>27</sup>, οι αλλαγές στα επίπεδα της μέσης ΑΠ και η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>28</sup>. Η επαρκής ρύθμιση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης της παρούσας μελέτης ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της υποστροφής της αλβουμινουρίας σε υπερτασικούς ασθενείς.

Επίσης, η παρούσα μελέτη ενισχύει το ρόλο των αναστολέων RAS στην επιτάχυνση της διαδικασίας υποστροφής της αλβουμινουρίας, παρόλο που η μελέτη δε σχεδιάστηκε για αυτό το σκοπό. Η διάρκεια αγωγής με αναστολείς του RAS φάνηκε να είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη διαχρονική μείωση των επιπέδων αλβουμινουρίας, ανεξαρτήτως των επιπέδων ΑΠ. Υπάρχουν προηγούμενες μελέτες, που συμπεριέλαβαν κυρίως διαβητικούς ασθενείς, οι οποίες έδειξαν ότι η irbesartan εμφάνισε μια δοσο-εξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα ACR<sup>29</sup> ή ότι η χρήση fosinopril συνοδεύτηκε από μείωση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα<sup>30</sup>.

Φαίνεται ότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να εμπλέκεται στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στην υποστροφή της αλβουμινουρίας. Η αρτηριακή σκληρία και η μειωμένη ελαστικότητα των αρτηριών συνοδεύεται από αύξηση της πίεσης

σφυγμού και αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου, που μεταφέρεται στη νεφρική μικροκυκλοφορία. Τα νεφρικά αρτηριόλια εκτίθενται ως εκ τούτου σε αυξημένο σφυγμικό stress που προκαλείται από την σκληρία των μεγάλων αρτηριών, επιφέροντας προοδευτικό τραυματισμό του νεφρικού σπειράματος, αυξάνοντας έτσι την διαπερατότητα των νεφρικών αγγείων και προκαλώντας την εμφάνιση αλβουμινουρίας.

Συμπερασματικά, η αρτηριακή σκληρία προβάλλει ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της υποτροφής της αλβουμινουρίας σε άτομα με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, μετά από προσαρμογή για διαφόρους κλινικούς παράγοντες και φαρμακευτικές παραμέτρους. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη ενισχύει τον ανεξάρτητο ρόλο της επαρκούς ρύθμισης της ΑΠ καθώς και της χρήσης αναστολέων RAS στη μείωση διαχρονικά της αλβουμινουρίας. Δεδομένου ότι η αλβουμινουρία αναγνωρίζεται ως έχουσα σημαντική προγνωστική αξία ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια, είναι σημαντικό να καθοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν το μελλοντική εμφάνιση ή υποτροφή της αλβουμινουρίας. Φαίνεται πως η έγκαιρη παρέμβαση στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας έχει κριτικό ρόλο στην ελάττωση της αλβουμινουρίας, πέδων της επίδρασης που επιφέρει η μείωση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης.

## SUMMARY

**Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Konstantinidis D, Kiriazopoulos K, Frantzeskakis A, Tousoulis D. Changes in arterial stiffness as determinant of albuminuria regression in hypertensive subjects. Arterial Hypertension 2016; 25: 52-59.**

**Aims:** We aimed to investigate the main factors influencing the regression of urinary albumin excretion and to provide evidence about the possible impact of changes in aortic stiffness on the regression of albuminuria in newly diagnosed untreated hypertensive subjects.

**Methods:** 232 hypertensive, non diabetic subjects, (mean age  $50.9 \pm 10.1$  years) with baseline office blood pressure (BP) 148/96 mmHg were followed for a mean period of  $3.4 \pm 1.4$  years. At baseline and last follow-up visit all patients underwent office and 24h ambulatory BP monitoring, albumin to creatinine ratio (ACR) determination and arterial stiffness assessment, measured by carotid-femoral pulse wave velocity (c-f

PWV). All subjects were treated by optimal pharmacological antihypertensive therapy. MA was defined as ACR between 20 (for men) or 30 (for women) and 300mg/g, albuminuria regression as the transition of subjects with baseline MA to the normoalbuminuric state at last visit or the reduction of baseline ACR by  $\geq 25\%$  at last visit. Sufficient BP control was defined as levels of office BP  $< 140/90$  mmHg in  $\geq 75\%$  of total number of visits and change in PWV from baseline to last visit ( $\Delta$ PWV) as: (baselinePWV – last visitPWV).

**Results:** 37.1% of study population presented albuminuria regression during follow-up period and 61.6% achieved BP control during the follow-up period. Cox-regression analysis, after adjustment for clinical and treatment variables, revealed that baseline logACR values (HR=2.89, 95% CI 1.23-6.78),  $\Delta$ PWV (HR=1.21, 95% CI 1.08-1.38), BPcontrol (HR=2.17, 95% CI 1.23-3.83) and the duration of treatment with rennin angiotensin system (RAS) inhibitors (HR=2.56, 95% CI 1.15-5.71) were independent predictors of albuminuria regression during follow-up.

**Conclusion:** In conclusion, in patients with essential hypertension, the decrease of arterial stiffness emerges as a significant predictor of albuminuria regression, after adjustment for diverse clinical and treatment variables. Moreover, this study strengthens the independent role of sufficient BP control and RAS inhibitors use in albuminuria reduction.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney Int Suppl.* 2004; 92: S50-55.
2. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 1988; 2: 530-533.
3. Schrader J, Lüders 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: 541-548.
4. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in non-hypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
5. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Preved Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519-26.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219.

7. Shlomal G, Grassi G, Grossman E, Mancina G. Assessment of target organ damage in the evaluation and follow-up of hypertensive patients: where do we stand? *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2013 Oct; 15(10): 742-7.
8. Ibsen H, Olsen M, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients (LIFE Study). *Hypertension*. 2005; 45: 198-202.
9. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press*. 2004; 13: 198-211.
10. Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, et al. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: observations from the RENAAL Study. *Kidney Int Suppl* 2002; 82: 64-67.
11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
12. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-2090.
13. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well functioning older adults. Health ABC Study. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
14. Andrikou E, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Parallel deterioration of albuminuria, arterial stiffness and left ventricular mass in essential hypertension: integrating target organ damage. *Nephron Clin Pract*. 2011; 119(1): c27-34.
15. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1942-1952.
16. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, et al. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 1162-1169.
17. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 106-111.
18. Leoncini G, Ratto E, Viazi F, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 364-365.
19. Munakata M, Miura Y, Yoshinaga K. J-TOPP study group. Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study. *J Hypertens*. 2009 Jul; 27(7): 1466-71.
20. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 May 22; 14: 63.
21. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, et al. Japan morning Surge-1 Study Group. Impact of arterial stiffness reduction on urinary albumin excretion during antihypertensive treatment: the Japan morning Surge-1 study. *J Hypertens*. 2010 Aug; 28(8): 1752-60.
22. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011 Dec; 34(12): 2570-5.
23. Kuo TH, Yang DC, Lin WH, et al. Compliance Index, a Marker of Peripheral Arterial Stiffness, may Predict Renal Function Decline in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci*. 2015 Jun 12; 12(7): 530-7.
24. Pascual JM, Rodilla E, Gonzalez C, Pérez-Hoyos S, Redon J. Long-term impact of systolic blood pressure and glycemia on the development of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension*. 2005 Jun; 45(6): 1125-30.
25. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002; 61: 1086-1097.
26. Vaz-de-Melo RO, Vilela-Martin JF. Urinary albumin excretion regression in hypertensive individuals. *Int J Cardiol*. 2012 May 17; 157(1): 144-6.
27. Pascual JM, Rodilla E, Miralles A, Gonzalez C, Redon J. Determinants of urinary albumin excretion reduction in essential hypertension: A long-term follow-up study. *J Hypertens*. 2006 Nov; 24(11): 2277-84.
28. Brantsma AH, Athobari J, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the non-diabetic population? *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb; 18(2): 637-45.
29. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 870-878.
30. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110: 2809-2816.