

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Mikroalbuminuri ve Kardiovasküler Risk Faktörleri

Uzm.Dr. Türkan ÇETİN, Dr. Pelin ALGAN ÖCAL, Dr. Arzu OĞUZ, Uzm.Dr. Nilüfer BULUT

SSK Ankara Eğitim Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri varlığı ve kardiovasküler risk faktörlerini birlikte değerlendirmeyi tasarladık.

Gereç ve Yöntem: Esansiyel hipertansiyonlu olup daha önce tedavi görmemiş 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 12 si erkek 23'ü kadındı ve ortalama yaş 48.49 ± 11.43 idi. Nefropatili hastalar, 120 mg/dl üzerinde hiperglisemisi olanlar, GFR'si 80 ml/dk'nin altında olanlar, idrar yolu enfeksiyonu tespit edilenler ve glukozüri ve albuminurisi olanlar hariç tutuldu. Her hastanın kan basıncı, ekokardiografik sol ventriküler kitle indeksi, serum biyokimyası ve lipid profili ölçüldü.

Bulgular: 24 saatlik idrarda albumin atılımı immunonefelometrik yöntem kullanılarak 2 farklı günde değerlendirildi. Mikroalbuminüri (30-300mg/gün), orta derecede hipertansiyonlu hastaların %17'sinde tesbit edildi. Mikroalbuminüri ve kardiovasküler risk faktörü olarak kabul ettiğimiz yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hiperlipidemi ve sol ventrikül kitle indeksi arasında ilişki tesbit edemedik, buna karşın orta derecede hipertansiyonla mikroalbuminüri arasında ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda mikroalbuminüri ile kardiovasküler risk faktörleri arasında ilişki tesbit edilmemesine rağmen mikroalbumürinin varlığının, HT tedavisinin takibinde kullanılabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Mikroalbuminuri, Hipertansiyon, Kardiovasküler risk faktörleri

SUMMARY

Microalbuminuria and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Essential Hypertension

Aim: In this study we decided to evaluate the cardiovascular risk factors and the presence of microalbuminuria in patients with essential hypertension.

Material and Method: 35 patients who had never been treated for hypertension, were included in this study; 12 were male, 23 were female. Mean age was 48.49 ± 11.43 years. The patients with diabetes mellitus, nephropathy, urinary tract infection, and the ones that had hyperglycemia over 120 mg/dl, glomerular filtration rate <80 ml/min, glucosuria and albuminuria were excluded from the study. Blood pressure, left ventricular mass index in echocardiography, serum biochemistry and lipid profile were measured in all patients.

Result: The albumin excretion in 24 hour urine sample was evaluated in 2 different days by immunonephelometric method. Microalbuminuria (30-300 mg/day) was detected in %17 of patients with moderate hypertension. We couldn't detect a significant correlation between microalbuminuria and cardiovascular risk factors as age, sex, body mass index, hyperlipidemia and left ventricular mass index, however a weak but important relationship between moderate hypertension and microalbuminuria was detected.

Conclusion: Although there was no correlation detected between microalbuminuria and cardiovascular risk factors, we suggest that the presence of microalbuminuria can be used in follow-up of hypertension treatment.

Key Words: Microalbuminuria, Hypertension, Cardiovascular risk factors

GİRİŞ

Son yıllarda kardiovasküler ve renal hasarın göstergesi olarak subklinik idrar albumin itrahi (mikroalbuminüri)

artmış bir ilgiye sahiptir. Tip 1 ve Tip 2 diabetik hastalarda mikroalbuminüri (MA) ve klinik proteinürinin kronik böbrek yetmezliği ve erken kardiovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiş.^{1,2} Non diabetik yaşlı hastalarda MA ve mortalite birlikteliği iyi bilinen

diğer bazı risk faktörlerinden bağımsız olarak tanımlanmış,³ mikroalbuminüri, hipertansiyon ve diğer kardiovasküler komplikasyonlarla ilgili bulunmuş, bununla beraber mikroalbuminüri gelişimindeki faktörler ve patolojik mekanizmalar çok iyi anlaşılamamıştır.⁴ HT hastaları idrar albumin itrahi (İAI) için artmış riske sahiptir^{5,6} ve mikroalbuminuri varlığı, end organ hasarı için bir markır olabilir.^{7,8} Mikroalbuminüri varlığı HT'un değerlendirilmesinde faydalı bir klinik bilgi olabilir.⁹

Bazı çalışmalarda mikroalbuminüri (MA) için, artmış kan basıncı yüksekliğini altta yatan önemli bir neden olabileceği göstermişken,^{6,10,11} bazılarında ise gösterilememiştir.^{12,13} Kan basıncı yüksekliği ile birlikte yaş, cinsiyet,⁶ insülin rezistansı,¹⁴ obezite¹⁵ varlığı bu tabloyu etkileyebilir. Birbirinden bağımsız sonuçları olan bu çalışmalardaki farklılık, katılmış hastaların heterojenitesine ve daha önce almış oldukları antihipertansif ilaçlara bağlıdır. Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminüri ile ilgili faktörler hakkında daha fazla bilgi alabilmek için bu çalışmamızda MA, kan basıncı, kardiovasküler risk faktörleri olarak değerlendirdiğimiz yaş, cinsiyet, kilo, kan lipid düzeyi, sol ventrikül kitle indeksi arasındaki bağlantı gösterilmeye çalışıldı. Non diyabetik hipertansiyon tedavisi almamış hastalar çalışmaya alındı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SSK Dışkapı Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye polikliniğine Kasım-Mart 2002 tarihleri arasında başvuran yeni tanı almış JNC 6 (Bileşik Ulusal Komitenin TA sınıflamasına) göre hafif (evre 1) ve orta (evre 2) hipertansiyonu olan hastalar alındı.

Seçilme kriterleri; gerçek HT hastaları ki bu da oturarak ayda 3 kez DKB >90mmHg veya sistolik kan basıncı >140mmHg ölçülmüş olup, ikinci bir rahatsızlığı olmayan, yaşı 20-70 arası, GFR 80 ml/min/1.73m üzeri ve daha önce hipertansiyon tedavisi almamış olanlardı. Nefropati, DM, idrar yolu enfeksiyonu, AKŞ > 120 mg/dl yada idrarda albumin veya glukoz için pozitif dipstick testli hastalar hariç tutulmuştur.

Klinik Yöntemler: bütün hastaların başka rahatsızlıkları olup olmadığı araştırıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ):

(kg cinsinden vücut ağırlığı/m cinsinden boyun karesi) ile hesaplandı. Tüm hastaların standart elektrokardiogramları (EKG) çekildi. Serum biyokimya profili, T kolesterol, trigliserid, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, ekokardiografik sol ventrikül kitle indeksi ayaktan tedavi sırasında yapıldı.

Kan Basıncı Ölçümü: Kan basıncı ölçümleri İngiliz Hipertansiyon Birliği'nin tavsiye ettiği gibi hasta sakin bir ortamda, 5 dk. oturduktan sonra, uygun boyutlarda manşonu olan bir sfingomanometre kullanılarak yapılmıştır. Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı ölçüm metoduna uygun olarak 10 dk da 3 kez değerlendirildi. Hafif ve orta hipertansiyon tanımı 6. JNC (Joint National Comitee) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Hafif hipertansiyon diastolik kan basıncı 90-99 mmHg arası veya sistolik kan basıncı 140-159 ve orta hipertansiyon diastolik kan basıncı 100-109 mmHg, sistolik kan basıncı 160-179 arasıydı.

Serum Biyokimya ve Lipid düzeyi: Kan örnekleri 8 saatlik açlığın ardından sabahları alındı. Serum biyokimya profili otoanalizör kullanılarak elde edildi. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) endojen kreatin klerensi ile değerlendirildi. Hiperkolesterolemi total kolesterol ≥ 220 mg/dl olarak, hipertrigliseridemi ≥ 200 mg/dl olarak tanımlandı.

İdrar Albumin itrahi (İAI): 24 saatlik idrar ikiye ayrılıp immunophenometrik teknik kullanılarak ölçülmüştür (Behring institute). Sağlıklı normotansif popülasyonda benzer yaş ve cinsiyet dağılımında albumin ekskreyonu için normal değer 10 mg/gün ve altıdır. Laboratuvar değerleri idrar toplandıktan 1-7 gün sonra değerlendirilmiştir. Her hastadan 2 kez 24 saatlik idrar toplandı. İki idrar örneği arasındaki mikroalbuminüri değerleri arasındaki fark en yüksek değerden %25 daha fazla ya da kreatin itrahi 24 saatte beden ve cinsiyet değerlerinin tahmin edilen değerinden daha düşükse üçüncü bir örnek istenmiştir.

Ekokardiografik ölçüm: Çalışmamızda 2 boyutlu M mode ve plused doppler ECHO kullanılarak gerçekleştirildi. Sol ventrikül kitlesi Pen Convention kriterleri kullanılarak gram olarak ölçüldü.

$$SVK=1.04[(IVS\pm SVD\pm PWT)^3-SVID^3]-13.6$$

IVS (İnterventriküler septum): Diastolde mitral ka-
pağın sonunda interventriküler septumun ölçülmesiyle elde edilen genişliktir.

PWT: Diastoldeki sol ventrikül posterior duvarı
SVID: Diastol sonunda sol ventrikül çapı
sol ventrikül kitle indeksi ise, sol ventrikül kitlesinin
boya oranı olarak tanımlandı (g/m).

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizde, bağımsız gruplar arasında parametrik karşılaştırmalar, normal dağılım gösteren değişkenler student t-testi, normal dağılmayanlar ise mann-whitney U testi ile karşılaştırıldı. Mikroalbuminüri ve sayısal bazı parametrelerin korelasyonları Pearson korelasyon testi ile test edildi.

BULGULAR

Çalışmaya hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonu olan 35 hasta alındı. Hasta 12 erkek (%34.3) ve 23 kadından (%65.7) oluşmaktadır. Çalışma grubunun yaş ortalaması erkek için 53±9 yıl, kadın için 46±11 yıl idi. 35 hastanın 19'u (%54.3) hafif, 16'sı (%45.7) orta derecede hipertansiyon hastasıydı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ve lipid profili ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmalı analizi

	Mikroalbuminüri	
	30-300mg/gün (var)	<30 mg/ gün (yok)
Sayı	6	29
İAI (mg / gün)	37±7	11±5
VKI(kg/m ²)	29.67±6.7	30.17±3.89
AKŞ(mg/dl)	103.3±4.6	97.4±8
Ürikasit(mg/dl)	4.083±1.009	4.176±1.624
T.Kolesterol (mg /	189.50±29	207.24±30
Trigliserid	80.50±24	135.93±74.7
Kre.klerensi	103.1±22	110.7±43.2
SVKI	105.962±13.7	121±33.059
DTA	106.1±3.2	97.75±6.10
STA	154.1±13.7	151± 10.6

İdrar Albumin İtrahı: Tüm hastalar için idrar albumin itrahi (İAI) ortalama 13.74±3.50mg/gün, normoalbuminürik (UAE<30 mg/gün) 29 hastalık gruptaki İAI ortalaması 11±5mg/gün, mikroalbuminürisi olan (UAE 30-300 mg/gün) 6 hastada İAI ortalaması 37±7 mg/gün'dü. Mikroalbuminüri hafif hipertansiyonlu hastalarda tespit edilmedi. Orta hipertansiyonlu hastaların ise 6'sında toplam (%17.1) mikroalbuminüri vardı.

Mikroalbuminürisi olan grupta, yaş 37±13 yıl, idrar albumin itrahi 37±7, VKI: 29±6.7, AKŞ: 103±4.6, Ürik asit:

4.083±1.009, T.Kol: 189.50±29.56, TG: 80.50±24.47, sol ventrikül kitle indeksi 105.962±13.72 iken normoalbuminürik olan grupta yaş 50±9 yıl, idrar albumin ekskresyonu 11±5 mg/gün, VKI:30.17±3.89, AKŞ: 97.4±8mg/dl, ürik asit: 4.176±1.624 mg/dl, T.Kol: 207.24±30.56, TG: 135.93±74.72 mg/dl, sol ventrikül kitle indeksi 121±33.059 idi. Her iki grup arasında da yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, AKŞ, ürik asit, kreatin klerensi, sol ventrikül kitle indeksi, total kolesterol, trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Buna karşılık mikroalbuminüri ve TA evreleri arasında pozitif yönde zayıf ama önemli bir ilişki vardı (Tablo 2) (p=0.002). normoalbuminürik grupta diastolik kan basıncı 97.75±6.10 mmHg ,mikroalbuminürik grupta 106.1±3.2 idi. Sistolik kan basıncı arasındaki fark anlamsızdı.

Tablo 2. TA evrelerine göre mikroalbuminüri dağılımı

TA	Mikroalbuminüri	
	var	yok
Hafif	(-)	19 (%100)
Orta	6 (%37.7)	10 (%62.2)
Total	6 (%17.1)	29 (%82.9)

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyon toplumun büyük bir bölümünü ilgilendiren, kalp, beyin, böbrek ve damarlarda oluşturduğu hasar sonucu önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktır. Esansiyel hipertansiyon gelişiminden ve organ hasarının oluşumundan birçok mekanik ve humoral mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Esansiyel hipertansiyon hastalarında mikroalbuminüri prevalansı değişik çalışmalarda %5-37 arasında bulunmuştur. Diabeti olmayan ve ortalama yaşı 57 bulunan 11343 hastada yapılan çalışmada mikroalbuminüri erkeklerin %32'sinde, bayanların %28'inde saptanmıştır (p<0.5).^{7,5,16,6,17}

1984 yılında yayınlanan Framingham çalışmasında proteinürinin hipertansif ve diabetik hastalarda daha sık görüldüğü ve kardiovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Esansiyel hipertansiyonda görülen mikroalbuminürinin de kardiovasküler mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmektedir.^{19,4} Yapılan çalışmalarda nondiabetik mikroalbuminürik hastaların %74'ünde koro-

ner kalp hastalığı bulunduğu,⁴ normal idrar albumin itrahi olan hastalara kıyasla MI'nün 3-4 kat daha fazla görüldüğü²⁰ ve hipertansif mikroalbuminürik hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin daha fazla olduğuna⁶ dair gözlemler vardır. Esansiyel hipertansiyonda ortaya çıkan komplikasyonlardan biri olan sol ventrikül hipertrofisinin ise diğer risk faktörlerine göre kardiyovasküler hastalık olasılığını belirlemede daha anlamlı olduğu belirtilmektedir.²¹ Çeşitli çalışmalarda hipertansif hastalarda mikroalbuminüri görülme sıklığı %8 ile %40 arasında değişmektedir. Bu kadar farklı oranların, kriterlerinin farklılığına, hipertansiyon değerleri arasındaki farka ve bazı çalışmalarda hasta sayısının az olmasına bağlıdır.²² Biz bu çalışmamızda nondiyabetik daha önce tedavi almamış esansiyel hipertansiyon hastalarında mikroalbuminüri baktık, 35 hastanın 6'sında, toplam %17'sinde mikroalbuminüri tespit ettik.

Toplam 35 hastanın, 23'ü kadın (%65.7), 12'si erkek (%34.3) idi. Mikroalbuminüriyi ise 4 kadın, 2 erkek hastamızda tespit ettik. İstatistiksel olarak mikroalbuminüriye göre cinsiyet dağılımları arasındaki fark önemsizdi (p=1.000).

Mikroalbuminürinin HT'un şiddeti ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte,²³ Biggazi yaptığı çalışmada mikroalbuminürinin ortalama arter basıncı ile ilişkisinin olmadığını savunmuştur.²² Opsal ise sistolik kan basıncı yüksekliğinin mikroalbuminüri ile ilişkisi olduğunu söylerken,²⁴ bir başka çalışmada da diastolik kan basıncı yüksekliği ile bir ilişki kurulmuştur.⁶

Bizim çalışmamızda ise diastolik ve sistolik kan basıncı esas alınarak yapılan hafif ve orta HT'lu hastalarımızda, 19 tanesi hafif HT (%54.3), 16'sı orta HT (%45.7) grubundaydı. Hafif hipertansiyonlu grubun hiçbirinde mikroalbuminüriye rastlanmadı. Orta HT'lu grupta, 6 hastada mikroalbuminüriye rastladık. Toplamda %17.1 oranındaydı. Sonuç olarak bizim bu çalışmada mikroalbuminüri ve tansiyon evreleri arasında pozitif yönde zayıf ama önemli bir ilişki vardı (p=0.002).

Esansiyel HT'da morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi, hipertansif kalp komplikasyonlarıdır. Biz bu çalışmamızda hipertansif hastalar üzerinde odaklanıp kan basıncının diğer kardiovasküler faktörlerle ilişkisini araştırmak için 20-70 yaş arasında damar hasarı olmayan hasta-

ları seçtik. Klinik olarak DM'u olan hastalarda glomerüler hasar oluşmuş olabileceği için çalışma dışında bırakılmıştır. Yine hipertansiyonun diğer sebeplerinden olan, renal ve ürolojik patolojisi olan hastalarda çalışma dışında tutulmuştur. Mikroalbuminüri ölçümünü etkilemesi açısından idrar yolu infeksiyonu olan hastalar hariç tutulmuş. HT tedavisinin sol ventrikül kitle indeksine olabilecek etkisini yok edebilmek için antihipertansif tedavi almayan hastalar seçilmiştir.

Esansiyel HT'lu hastalarımızda, elde ettiğimiz sonuçlar kardiovasküler risk faktörleri olan, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, total kolesterol, trigliserid, ürik asit, sol ventrikül kitle indeksi ve mikroalbuminuri arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Çalışmamızdaki bu sonucun, mevcut hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceği şeklinde değerlendirdik.

Buna karşın yapılan bütün çalışmalar mikroalbuminüri ile kalp hastalıklarının pozitif ilişkisini desteklememektedir. Diyabeti olmayan 345 hipertansif hastayla yapılan çalışmada idrar albumin ekskresyon seviyesi 200 ug/dl'den düşük olan hastalarda kardiovasküler hastalık riskinin arttığı gözlenirken bu durum mikroalbuminürisi olanlarda gözlenmemiştir.²⁵

Ortalama yaşı 45 olan 870 hipertansiyon hastası ile yapılan çalışmada mikroalbuminüri ile sol ventrikül kitlesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu da hastalığın erken evrelerinde renal ve kardiyak hasarın hastalıkla paralel olmamasına bağlıdır.²⁶

Gosling mikroalbuminürinin damar geçirgenliğinin çok duyarlı bir indeksini gösterdiğini belirtmiş ve vasküler hastalığın mikroalbuminüriye yol açan süreçlerden yalnızca biri olduğunu belirtmiştir.²⁷

Sonuç olarak mikroalbuminürisi olan hipertansif hastalarda kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlayıp hazırlamadığını tam olarak anlamak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Aslında mikroalbuminüri ile kardiovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar kesin olmamakla birlikte bu hastalarda artan sıklıkla görülen kardiovasküler olaylar aterosklerotik potansiyelle birlikte olan hormonal ve metabolik bozukluklarla açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Mogensen CE. Mikroalbuminuria predicts klinikal proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:350-60.
2. Deckert T, kofort-Enovoldsen A, Nogard K, et al. Mikroalbuminuria implications for micro-and makrovaskuler disease. *Diabetes Care* 1992; 15:1181-91.
3. Damsgard EM, Froland A, Jongersen OD, Mogensen CE. Mikroalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300:297-300.
4. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Mikroalbuminuria as a predictor of vaskular disease in non diabetic subjects. *Islington diabetes survey. Lanset* 1988; 2:530-3.
5. Parving HH, Jensen H, Mogensen CE, Ervin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lanset* 1974; 1:1190-2.
6. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch intern Ned* 1992; 152:373-7.
7. Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, et al. Mikroalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7:(suppl 6):332-3.
8. Redon J, Gomez-Sanches MA, Baldo E, et al. Mikroalbuminuria correlates with left ventricular hypertrophy in male hipertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl 6):148-9.
9. Kaplan NM. Mikroalbuminuria a risk faktor for vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl 4B):4B-8B.
10. Hardford M, Wendelhag I, Berglund G, et al. Cardiovascular and renal effects of long term antihypertansve treatment. *JAMA* 1988; 259:2553-7.
11. Giaconi S, Levanti C, Fommei E, et al. Mikroalbuminuria and casual and ambulatory blood presure monitoring in normotatives and in pations with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:259-61.
12. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalance of mikroalbuminuria in a large population of patents with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992; 61:94-7.
13. Cottone S, Controno A, D'Ignoto G, Cerasola G. Prevalance of mikroalbuminuriain essential hypertension (abst). *Am J Hypertens* 1993; 6(suppl):30 A.
14. Nosadini R, Cippolina MR, Solini A, et al. Close relatinoship between mikroalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (suppl 4):56-63.
15. Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Renal consequences of overweight with and without hypertension (abst). *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:535.
16. Pedersen EB, Mogensen CE. Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plazma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36:231-7.
17. Redan J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E. Factors related to the presence of mikroalbuminuria in essential hypertension *Am J Hypertens* 1994; 7:801-7.
18. Kannel WB, Stampher MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the framingham study. *Am Heart J* 1984; 108:1347-52.
19. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension, results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3:167-76.
20. Haffner SM, Stern MP, Gruber MKK, Hazuda HP. Mikroalbu-minuria. Patential marker for increased cardiovascular risk factor in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 5:727-31.
21. Kannel WB. Left ventricular hypertropy as a risk factor; the framingham experience. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 2):3-9.
22. Bigazzi R, Bionchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of mikroalbuminurria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992; 61:94-7.
23. Losito A, Fortunati F, Zampi I, Del Favero A. Impaired functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br med J* 1988; 1:1562-4.
24. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta,D-glucosaminidase excretions in essential Hypertension. *Am. J. Hypertens* 1998; 1:117-20.
25. Agewall S, Wilkstrand J, Ljungman S, et al. Does mikroalbuminuria predict cardiovascular events in non diabetic men with treated hypertension? Risk factors intervention study group. *Am J Hypertens* 1995; 8:337-42.
26. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, et al. Prevalence and clinical correlated of mikroalbuminuria in stage 1 hypertension. Results from the hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) study. *Am J Hypertens* 1996; 9:334-41.
27. Gosling P. Mikroalbuminuria and cardiovascular risk; A word of caution *J Hum Hypertens* 1993; 12:211-3.

Geliş Tarihi: 01.07.2003

Kabul Tarihi: 01.11.2003

Yazışma Adresi: Türkan Çetin, SSK, Ankara Eğitim Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, Ankara