

Praxisrelevante Diagnostik und Therapie

Mikroalbuminurie bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Die Mikroalbuminurie steht nicht nur für einen sensitiven Labortest zur Messung leicht erhöhter Albuminausscheidungen im Urin, welche eine Nephropathie frühzeitig anzeigen. Sie ist vielmehr auch ein Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts erkannte man, dass eine Urin-Albuminausscheidung unterhalb einer mittels herkömmlicher Labortests detektierbaren Menge für den Verlauf einer Nephropathie beim Typ 1-Diabetiker prognostisch bedeutsam ist. Nebst der Entwicklung einer sensitiven Messmethodik wurde leider auch der unglückliche Begriff „Mikroalbuminurie“ (MAU) geschaffen. Dieser schien zu suggerieren, dass mit dem neuen Testverfahren „Albumin-Mikromoleküle“ erfasst würden, was keineswegs der Fall ist. Vielmehr meint „Mikroalbuminurie“ eine vermehrte Urinausscheidung von Albumin, welche aber noch unterhalb der mittels konventioneller Teststreifen erfassbaren Menge liegt [1].

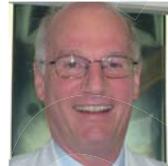
Folgende Albuminwerte im Urin definieren eine Mikroalbuminurie [2,3]:

- ▶ 24 h-Sammelurin: Albuminausscheidung 30–300 mg
- ▶ Spontanurin (bevorzugt 2. Morgenurin): Urin-Albumin 20–200 mg/l oder 2–20 mg/mmol Kreatinin [2,3].

Bedeutung der Mikroalbuminurie

War die Messung der MAU ursprünglich für die frühzeitige Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern propagiert worden, belegen unterdessen zahlreiche Studien, dass die MAU als renaler Marker eines generalisierten Endothelschadens unabhängig von einer spezifischen Krankheit angesehen werden muss [4].

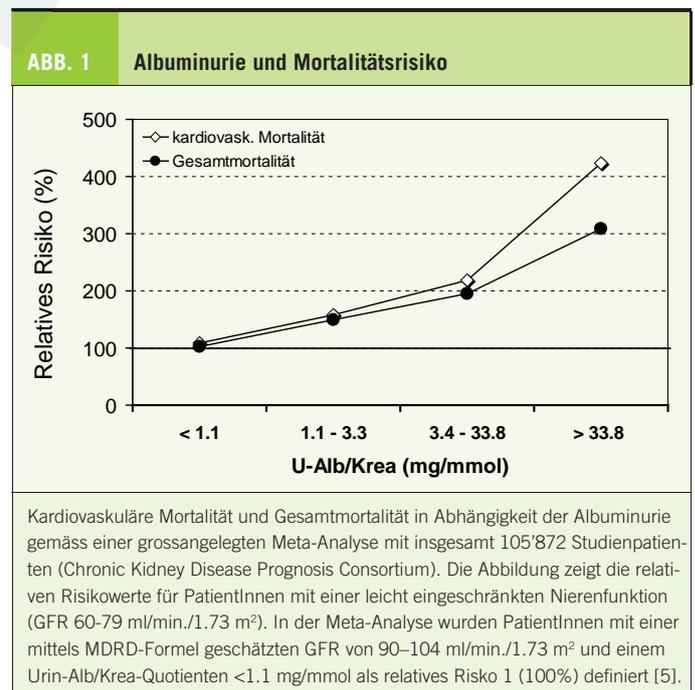
Dieser Endothelschaden begünstigt die Arteriosklerose und damit nachfolgend Endorganschäden. Neuere meta-analytische und Kohortendaten an Zehntausenden von Probanden zeigen übereinstimmend, dass sowohl Gesamtmortalität [5,6] als auch kardiovaskuläre Mortalität [6] mit ansteigender Albuminurie signifikant zunehmen. Die Mortalitätsrisiken steigen bereits signifikant an, wenn der Urin-Albumin/Kreatinin-Quotient 1.1 übersteigt, wie in Abbildung 1 dargestellt. Auch die HOPE-Studie hatte früher schon nachgewiesen, dass bei einem Albumin/Kreatinin-Quotienten um 1, welcher bisher als normal angesehen wird, das Risiko für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt/Hirnschlag/kardiovaskulärer Tod und für die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz signifikant erhöht war [7]. Ein Anstieg der Albuminurie ist somit nicht einfach ein besonders sensibler Indikator einer Nephropathie, sondern ein Marker eines progredienten generalisierten kardiovaskulären Risikos.



PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich

Mikroalbuminurie bei Nicht-Diabetikern

In grossen Bevölkerungsstudien beträgt die Prävalenz der MAU bei weissen Nicht-Diabetikern ohne Hypertonie in Europa 6.6% [8] und in den USA 5.1 % [9]. Das Vorkommen auch in „gesunden“ Bevölkerungsgruppen ist erklärbar durch die Assoziation der MAU mit „Lifestyle“-Faktoren wie Body-Mass-Index, Ernährung, systolischem Blutdruck und Rauchen [10,11]. Eine grosse Fallkontrollstudie wies zudem nach, dass der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und postmenopausalen Hormonersatzpräparaten bei Frauen signifikant mit MAU assoziiert ist [12]. In einer grossen Bevölkerungsstudie fand sich auch eine signifikante Korrelation zwischen MAU und metabolischem Syndrom [13]. In der gesunden Bevölkerung ist die Albuminurie auch positiv mit dem Ausmass der Arteriosklerose von Carotiden und Femoralarterien assoziiert [14]. Zudem wurde bei mehr als 2000 gesunden Probanden eine positive Korrelation zwischen Gesamtmortalität und Albuminurie nachgewiesen [15].



Bei Hypertonikern ohne Diabetes betragen die Prävalenzen der MAU in Europa 11.5% [8] und in den USA 16.0% [9], deutlich höher als bei Nicht-Hypertonikern. Mit einer Prävalenz von 11% ähnlich häufig war die MAU in einem Kollektiv von Patienten mit koronarer Herzkrankheit [16]. Die MAU ist stark mit systolischem Blutdruck und Pulsdruck assoziiert, dies als Ausdruck der direkten Übertragung der haemodynamischen Überlastung auf die Glomeruli [3]. Die daraus resultierende glomeruläre Hyperfiltration ist anfänglich noch reversibel, so dass die MAU durch Blutdrucksenkung normalisiert werden kann [3].

Bei Persistenz unkontrolliert hoher Blutdruckwerte jedoch resultiert eine langdauernde haemodynamische Überlastung mit persistierender MAU, was via zunehmende Endothelschädigung zu irreversiblen hypertensiven Endorganschäden nicht nur an der Niere führt. So zeigen mehrere Studien eine Korrelation der linksventrikulären Hypertrophie mit der MAU [3,17]. Schreitet die MAU bei Hypertonikern zur Makroalbuminurie (Albuminausscheidung >300 mg/24 h) fort, ist dies Vorbote des Nierenfunktionsverlusts im Rahmen einer hypertensiven Nephropathie [3].

Mikroalbuminurie bei Diabetes mellitus

Wegen der ursprünglichen Entdeckung bei Typ 1-Diabetikern mit Nephropathie galt sehr lange die Formel „Mikroalbuminurie = diabetische Nephropathie“. Tatsächlich hat die MAU bei Typ 1-Diabetikern mit 70–87% einen hohen prädiktiven Wert für eine diabetische Nephropathie [18]. Zusätzlich ist sie aber als Marker eines ubiquitären Endothelschadens auch gehäuft mit Blindheit wegen proliferativer diabetischer Retinopathie und tendenziell mit peripherer Neuropathie assoziiert, was auf eine generalisierte Mikroangiopathie hinweist [19]. Bei Typ 1-Diabetikern beinhaltet eine persistierende MAU unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ein 2.5fach erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Hirnschlag und periphere arterielle Verschlusskrankheit [20], womit sie auch als prädiktiver Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten im Rahmen der Makroangiopathie anzusehen ist.

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes ist bei den viel häufigeren Typ 2-Diabetikern die MAU nur zu etwa 20–30% nephropathiespezifisch [18]. Vielmehr ist sie sehr eng mit den Komponenten des bei Typ 2-Diabetikern nicht seltenen metabolischen Syndroms (zentrale Adipositas, „essentielle“ Hypertonie, Dyslipidaemie, Insulinresistenz) resp. mit den damit einhergehenden Gefässchädigungen assoziiert. In der Botnia-Studie [21] wurde die Beziehung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zum metabolischen Syndrom gemäss WHO-Definition untersucht. Dabei war die MAU mit einem relativen Risiko von 2.80 in der gesamten Studienpopulation und von 3.17 bei der Untergruppe der Diabetiker sogar der mit Abstand „härteste“ prädiktive Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität, deutlich vor der Hypertonie. Zu praktisch identischen Resultaten (3-faches Mortalitätsrisiko bei MAU vs. Normoalbuminurie) war bereits eine frühere Studie bei Typ 2-Diabetikern gekommen [22].

Messung der Mikroalbuminurie

Nicht jede vermehrte Albuminausscheidung im Urin bedeutet endotheliale Dysfunktion und damit kardiovaskuläres Risiko! Die biologischen Einflussfaktoren, welche mit einer vermehrten Albuminausscheidung im Urin einhergehen können, sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Bei der Interpretation von erhöhten Albuminuriewerten gilt es in erster Linie, die unabhängig von kardiovaskulären Krank-

TAB. 1	Biologische Einflussfaktoren einer Mikroalbuminurie
Unabhängig von kardiovaskulären Krankheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ starke körperliche Anstrengung / Sport / „Stress“ ▶ Fieber ▶ überhöhter Fleisch- und/oder Salzkonsum (renale Hyperfiltration) ▶ Harnwegsinfekt / Menstruation 	
Bei endothelialer Dysfunktion (erhöhtes kardiovaskuläres Risiko)	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Diabetes mellitus / Insulinresistenz ▶ ↑ Cholesterin, ↑ Triglyceride, ↑ Homocystein ▶ Unkontrolliert hoher Blutdruck ▶ Linksventrikuläre Hypertrophie / subklinisch eingeschränkte linksventrikuläre Funktion ▶ Arteriosklerose (inkl. Carotiden) ▶ Langzeit-Hormontherapie (Kontrazeptiva, Hormonersatz) ▶ Adipositas ▶ Rauchen 	

heiten vorkommenden Bedingungen für eine vermehrte Albuminausscheidung auszuschliessen.

Obligat sollte die MAU mindestens 1 x jährlich bei folgenden Patienten bestimmt werden [2,23]:

- ▶ Typ 1-Diabetiker älter als 12 Jahre, ab 5. Jahr nach Diagnose
- ▶ Typ 2-Diabetiker ab Zeitpunkt der Diagnose
- ▶ Langjährige „essentielle“ Hypertoniker mit metabolischem Syndrom

Bei pathologischen Werten mit nachfolgender Therapieumstellung resp. nach entsprechendem Therapiebeginn ist eine erste Kontrolle bereits nach 3–6 Monaten indiziert [23].

Die Bestimmung der MAU soll in frisch gelösten Urinen erfolgen. Urine können bei 4° C in Plasticcontainern ohne Veränderung der Albuminkonzentration bis zu 8 Wochen aufbewahrt werden, Einfrieren der Urinportionen bei -20° C hingegen verfälscht wegen Konformationsänderungen der Albuminmoleküle die Testresultate [24]. Für die klinische Praxis ist immer wieder in Erinnerung zu rufen, dass mit den gängigen Routine-Teststreifen zur Bestimmung von pH, spezifischem Gewicht, Leukozyturie etc. eine MAU nicht erfasst werden kann! Für eine zuverlässige Diagnostik der MAU müssen spezifische, immunologische Nachweismethoden zum Einsatz kommen.

Misst man lediglich die Konzentration von Albumin im Urin, kann eine MAU verpasst werden, weil unter hoher Flüssigkeitszufuhr im stark verdünnten Urin trotz an sich vermehrter 24 h-Albuminausscheidung eine normale Albuminkonzentration gemessen werden kann. Deshalb ist der gleichzeitigen Messung von Albumin und Kreatinin mit Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten in mg/mmol der Vorzug zu geben [24,25].

Angesichts der biologischen Variabilität (z. B. Tag-Nacht-Rhythmus) und der verschiedenen biologischen Einflussfaktoren (siehe Tab. 1) müssen die Bedingungen der Albuminmessung im Urin in grösstmöglichem Mass standardisiert werden. Für ein klinisches Screening empfiehlt sich deshalb das Vorgehen gemäss Tabelle 2 [2,3,24]. Falls unter den genannten Bedingungen eine erhöhte Albuminausscheidung gemessen wird, muss der Befund zunächst in einem 24-h-Urin oder zeitlich definierten Nachturin erhärtet werden [2]. Lässt sich in zwei von drei innert maximal 3 Monaten durchgeführten Messungen eine erhöhte Albuminausscheidung nachweisen, gilt – je nach ausgeschiedener Albuminmenge – die Diagnose MAU oder Makroalbuminurie (>300 mg/24 h) als gesichert [2, 24].

TAB. 2	Korrekte Bedingungen für Mikroalbuminurie-Messung
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Messungen nur mit speziell für die Mikroalbuminurie-Bestimmung geeigneten Testverfahren (keine Routine-Urinstreifentests!) ▶ Messungen nur im frisch gelösten 2. Morgenurin (Nachturin verwerfen, ohne vorheriges Essen nächste Urinportion zur Messung verwenden) ▶ Ausschluss von Einflussfaktoren, welche unabhängig von einer endothelialen Dysfunktion die Urinalbuminausscheidung erhöhen können (Tabelle 1) ▶ Wenn immer möglich Messung von Albumin und Kreatinin mit Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten

TAB. 3	Vorgeschlagene Therapie bei Patienten mit Hypertonie und Mikroalbuminurie
	<p style="text-align: center;">Ziel-Blutdruck: <130/80 mmHg bei Proteinurie >1 g/d: <125/75 mmHg</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 0. Restriktion der Salzzufuhr auf 6–8 g/Tag (entspricht 100–135 mmol Natrium im 24 h-Urin) 1. ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorenblocker (ausdosieren !) 2. + Diuretikum (verstärkt Wirkung ACE-Hemmer/AT1-RB): Indapamid (GFR <35 ml/min./1.73 m²: Schleifendiuretikum!) 3. + Carvedilol (α/β-Blocker) resp. β-Blocker oder Calciumantagonist (Proteinurie >500 mg/d: nur Verapamil oder Diltiazem) 4. + Calciumantagonist (andere Klasse als unter 3.)

Praktische Konsequenz

Die Feststellung einer MAU als Ausdruck einer generalisierten endothelialen Dyfunktion [4] verlangt nach umfassender Evaluation und Behandlung aller übriger kardiovaskulärer Risikofaktoren, sofern dies bei einem gegebenen Patienten nicht bereits erfolgt ist. Leider wird noch allzu oft argumentiert, bei einmal entdeckter MAU sei als einzige Massnahme eine Therapie mit einem ACE-Hemmer indiziert, und weitere Kontrollen seien zwecklos. Vorliegende Studienergebnisse erfordern eine deutlich differenziertere Betrachtungsweise. So hat das Ausmass von MAU und Proteinurie eine eminente prognostische Bedeutung bezüglich kardiovaskulärem Risiko. Eine persistierend erhöhte Albuminurie/Proteinurie ist nämlich per se nephrotoxisch und beschleunigt den weiteren Untergang noch funktionierender Nierengewebe [26].

Die Niere dient via Mikroalbuminurie als leicht zu öffnendes Fenster zum kardiovaskulären Gesamtblick!

Zahlreiche neuere Studien [zitiert in 26,27] weisen nun darauf hin, dass gerade eine renale Dysfunktion – vermehrte Albuminurie/Proteinurie und/oder renaler Clearanceverlust - bereits in frühen Stadien enorm atherogen ist und mit signifikant erhöhtem kardiovaskulärem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht: Die Konsequenz ist, dass MAU/Proteinurie einen dem Blutdruck äquivalenten therapeutischen Endpunkt darstellen und somit im Längsverlauf kontrolliert werden müssen. In der RENAAL-Studie war eine höhere Albuminurie nicht nur mit vermehrtem kardiovaskulärem Risiko vergesellschaftet, sondern das Ausmass der Reduktion der Albuminurie unter Therapie bestimmte, wie stark das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden konnte [28]. Für alle Patienten mit MAU muss deshalb therapeutisch auf folgende äquivalenten Endpunkte fokussiert werden:

- ▶ Blutdruck <130/ 80 mmHg (bei Proteinurie >1 g/d: <125/75 mmHg)
- ▶ Albuminurie/Proteinurie möglichst auf 0 mg/d, sicher aber <500 mg/d senken

Therapie bei Hypertonie und Mikroalbuminurie

Vor allem bei Diabetikern wurde in vielen Untersuchungen gezeigt [Übersicht in 29], dass eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-(RAA-)Systems mit ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Antagonisten Nierenfunktionsverlust und Albuminausscheidung teilweise über die reine Blutdrucksenkung hinaus reduziert und damit das kar-

diovaskuläre Risiko vermindert. In der BENEDICT-Studie [30] vermochte der ACE-Hemmer Trandolapril sogar die Inzidenz der MAU bei noch normoalbuminurischen Typ 2-Diabetikern mit Hypertonie zu vermindern. Die maximale protektive Wirkung der Hemmer des RAA-Systems wird allerdings nur erreicht, wenn gleichzeitig die Salzzufuhr auf 6–8 g/Tag reduziert wird, was ein volles Ansprechen auf diese Medikamente erst ermöglicht (siehe Tab. 3). Weitere Medikamente, für die eine whs. über die Blutdrucksenkung hinausgehende Reduktion der Albuminurie/Proteinurie nachgewiesen wurde, sind Nicht-Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Verapamil und Diltiazem, nicht aber Dihydropyridine wie Nifedipin und Amlodipin) [25], Indapamid [31] im Gegensatz zu allen andern Diuretika, und Carvedilol [32]. Tabelle 3 fasst die vorzuschlagende antihypertensive/organprotektive Therapie bei Patienten mit Hypertonie und MAU/Endorganschäden zusammen.

Es ist wichtig zu betonen, dass – bei guter Verträglichkeit – viele „nephroprotektive“ Medikamente bezüglich MAU einen zusätzlichen Benefit zeigen, wenn die Dosis weiter gesteigert wird, obwohl die Blutdruckzielwerte (Tab. 3) schon erreicht worden sind. Dies gilt insbesondere für Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-(RAA-)Systems.

PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin und Nephrologie/Hypertonie
Klinik Im Park, Bellariastrasse 38, CH-8038 Zürich
bernhard.hess@hirslanden.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Mikroalbuminurie bedeutet eine vermehrte Urinausscheidung von Albumin, deren Menge noch unterhalb der mit konventionellen Teststreifen gemessenen liegt ◆ Die Messung erfolgt im 24h Sammelurin oder im Spontanurin (2. Morgenurin) als Albumin/Kreatinin Quotient ◆ Ein Urin-Albumin/Kreatinin-Quotient über 1.1 bedeutet ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (kardiovaskulär und gesamt) ◆ Obligat sollte die Mikroalbuminurie bei Typ 1 - Diabetikern (ab 12 Jahre, ab 5. Jahr nach Diagnose) und Typ 2 - Diabetikern (ab Diagnose) und bei langjährigen „essentiellen“ Hypertonikern mit metabolischem Syndrom gemessen werden

Literatur

1. Mogensen C-E (1993). Introduction. In: Mogensen C-E (ed.). Microalbuminuria – a marker for organ damage. London: Science Press; S. 1-2.
2. Burnier M, von Eckardstein A, Hess B, Lehmann R, Riesen WF, Wüthrich RP (2003). Mikroalbuminurie - neuen kardiovaskulären Risikofaktor mit Ratio bestimmen (Konsensuskonferenz). CardioVasc 2 (Supplementum): 1-3.
3. Pedrinelli R, Dell’Omo V, Pontremoli R, Mariani M (2002). Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. J Hum Hypertens 16: 79-89.
4. Remuzzi G, Weening J (2005). Albuminuria as early test for vascular disease. Lancet 365: 556-557.
5. Coresh J for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 375: 2073-2081.
6. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA et al. (2010). Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (reasons for geographic and racial differences in stroke) study. Am J Kidney Dis 56: 861-871.
7. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. (2001). Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. JAMA 286: 421-426.
8. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA et al. (2001). Microalbuminuria is common, also in nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med 249: 519-526.
9. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al. (2002). Microalbuminuria in the US population: third national health and nutrition examination survey. Am J Kidney Dis 39: 445-459.
10. Daviglius ML, Greenland Ph, Stamler J et al. (2005). Relation of nutrient intake to microalbuminuria in nondiabetic middle-aged men and women: International population study on macronutrients and blood pressure (INTERMAP). Am J Kidney Dis 45: 256-266.
11. Pinto-Sietsma S-J, Mulder J, Jannssen WMT, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE (2000). Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. Ann Intern Med 133: 585-591.
12. Monster TBM, Lanssen WMT, de Jong PE, de Jong-van den Berg LTW (2001). Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. Arch Intern Med 161: 2000-2005.
13. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP (2003). Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens 16: 952-958.
14. Furtner M, Kiechl S, Mair A et al (2005). Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral atherosclerosis in the general population. Eur Heart J 26: 279-287.
15. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H (2003). Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. Am J Kidney Dis 42: 466-473
16. Henareh L, Jogestrand T, Agewall S (2006). Microalbuminuria in patients with previous myocardial infarction. Kidney Int 69: 178-183.
17. Reffelmann T, Dörr M, Völzke H et al. (2010). Urinary albumin excretion, even within the normal range, predicts an increase in left ventricular mass over the following 5 years. Kidney Int 77: 1115-1122.
18. Hess B (1999). Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus. Therap Umschau 56: 25-32.
19. Parving H-H, Hommel E, Mathiesen E et al. (1988). Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J 296: 156-160.
20. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E et al. (1996). Cohort study of predictive value of primary urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J 312: 871-874.
21. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 24: 683-689.
22. Dinneen SF, Gerstein HG: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic review of the literature. Arch Intern Med 1997; 157: 1413-1418.
23. Bakris GL (2001). Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? J Clin Hypertens 3: 99-102.
24. Poulsen PL (1993). Microalbuminuria – techniques of measurement. In: Mogensen C-E (ed.). Microalbuminuria – a marker for organ damage. London: Science Press; 1993, S. 10-19.
25. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. (2004). GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 292: 2227-2236.
26. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A (1997). Understanding the nature of renal disease progression. Kidney Int 51: 2-15.
27. Ritz E (2005). Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. Kidney Int 67, Suppl 93: S25-S28.
28. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110: 921-927.
29. Burnier M, Zanchi A (2006). Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. J Hypertens 24: 11-25.
30. Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A et al. for the BENEDICT investigators (2004). Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 351: 1941-1951.
31. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. (2004). Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens 22: 1613-1622.
32. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A (2004). Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 65: 1991-2002.