

미세알부민뇨

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

남궁미경

= Abstract =

Microalbuminuria

Mee Kyung Namgoong, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Many children with microscopic hematuria have been found on school screening examinations. There are not, however, nation-wide criteria for us (specifically, pediatric nephrologists) how to take care of them. Recently, quite a few research papers concerning microalbuminuria with microscopic hematuria, which can predict the renal pathological findings, are published. Here I have reviewed articles on microalbuminuria which gives us the information how to manage microscopic hematuria. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2007;11:1-8)

Key Words : Hematuria, Microalbuminuria

서 론

학교 검진상 현미경성 혈뇨를 가진 아이들이 많이 발견되고 있다. 그러나 그 아이들을 어떻게 관리해야 할지에 대해 소아 신장 의사들 사이에 전국적인 기준이 설립되어 있지 않다. 요즘, 현미경성 혈뇨 환자에서 미세알부민뇨가 신조직 소견을 예측 할 수 있는지에 대한 연구들이 보고되고 있다. 저자는 미세알부민뇨가 현미경성 혈뇨를 관리하는데 대한 정보를 줄 수 있는지 관련 문헌을 검토하였다.

1982년 Viberti 등[1] 이 RIA를 이용하여 요속의 알부민 양으로 인슐린 의존형 당뇨병에서 신증의 시작을 예견하는 효과가 있다는 것을 보고 한 이래로 많은 연구들이 이것을 지지하고 있다. 이들

이 사용한 미세알부민뇨(microalbuminuria)란 단백뇨는 검출이 안되면서 정상보다 요알부민이 증가된 경우로 점차 30-300 mg/day로 정의되기 시작했으며[2] 그 용어상 미세란 뜻이 일반적으로는 작은 분자량이라는 뜻으로 사용되어져 왔기 때문에 β_2 -마이크로글로빈과 같은 작은 단백뇨로 혼란을 야기하는 문제가 있긴 하지만 현재로서는 널리 사용되고 있는 용어이다. 정상 이상의 알부민뇨는 반대 개념으로 거대 알부민뇨(macroalbuminuria)라고 일컬어진다.

본 론

1. 미세알부민뇨의 정의

정상 알부민뇨 배설은 하루 20 mg 이하이다. 알부민 배설이 하루 30-300 mg 사이이거나 분당 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 요알부민/크레아틴 비율로는 0.03 mg/mg(30 mg/g)이면서 일반적인 요단백 검사상 음성인 경우를 미세알부민뇨라고 한다. 정상 요단백은 청소년의 경우 4 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ 또는 100 $\text{mg}/\text{m}^2/$

접수 : 2007년 3월 15일, 승인 : 2007년 4월 2일
책임저자 : 남궁미경, 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
Tel : 033)741-1280 Fax : 033)732-6229
E-mail : ngmk@yonsei.ac.kr

d 이하이다. 이 양은 요단백/크레아티닌 비율로는 거의 0.2 mg/mg이다.

2. 미세알부민뇨의 유병률

한국인 소아에서의 유병률은 보고된 바가 없으나, 한국인 성인 남녀 5,915명에서 공복시 혈당과 인슐린 및 임의뇨 검사를 시행 하였을 때 전체의 미세알부민뇨 유병률은 7.7%이며, 남자 여자 각기 9.5%, 5.7%이다. 이 중 당뇨병이나 심혈관 질환자를 제외하였을 때의 유병률은 평균 5.7%이며 남자 6.9%, 여자 4.7%이다[3]. 정읍지방의 40세 이상의 주민을 대상으로 측정된 경우는 정상 혈당을 보이는 주민들을 대상으로 하였을 때 6%를 보고 하고 있다[4]. 미국인을 대상으로 한 조사에 따르면 건강한 6세 이상 221,244명의 임의뇨를 측정된 결과 단백뇨는 남녀 동일하며 미세알부민뇨는 남자 6.1%, 여자 9.7%로 여자에서 더 많고 젊은 성인보다 소아에서 더 흔하며 40세 이후에는 그 유병률이 꾸준히 증가하였다. 흑인과 멕시코계에서 백인보다 높았다[5]. 학교 검진상 소아에서의 미세알부민뇨 유병률은 1,999년 일본 연구에 따르면[6], 6,197명 중 159명으로 2.5%의 유병률을 보였으며 이들에서 비뇨기계 이상을 가지고 있는 경우가 높았다고 한다. 병원에 신질환으로 입원한 312명의 환자를 대상으로 실시한 바에 의하면 1/3에서 미세알부민뇨를 보였으며 정상범위를 막 넘어선 정도의 단백뇨를 보이는 경우 약 10%에서는 미세알부민뇨가 없었다. 미세알부민뇨를 보인 환자의 반이 당뇨, 고혈압, 면역질환 또는 신이식 환자였다. 즉, 병원에 입원한 환자에서 미세알부민뇨는 매우 흔하다고 할 수 있으며 요단백보다는 신질환의 조기 발견에 예민하고 특이성이 높은 검사라고 할 수 있다[7].

3. 미세알부민뇨의 측정

측정법으로는 단백뇨와 마찬가지로 24시간 뇨 측정과 임의뇨 검사 등을 통해 할 수 있는데 임의뇨의 요알부민/크레아티닌 비율이 여러 시간 모은

샘플과 잘 비례한다. 요 알부민(mg)/크레아티닌(mg) 비율상 0.03 이상이면 비정상이라고 할 수 있다[8-12].

알부민뇨 측정에 영향을 주는 인자로는 혈압, 시간 등이 있다(Table 1, 2). 40-100%정도가 날마다 변화하며, 수면 중에는 낮보다 25%정도 감소한다. 반복 측정을 통하여 지속적으로 알부민뇨의 존재를 확인해야 한다. 동시에 크레아티닌의 배설에 영향을 주는 인자로는 여자보다는 남자, 인종으로는 흑인, 근육량이 많은 사람에서 더 배설됨으로 가장 빠르고 정확한 측정 방법은 굶은 상태에서 아침 첫 소변을 통해서 식사로 인한 변수를 제거하고 검사하는 것이 좋으며 이 경우 매 검사시 차이율은 5-7%로 비교적 안정적이다[13, 14]

Table 1. Factors that Affect Measurement of Urine Albumin/Creatinine

Albumin excretion
Blood pressure
Time of day
Fasting versus nonfasting sample
Volume status
Minor inflammation(toothache)
Creatinine excretion
Gender
Race
Muscle mass

Table 2. Factors Known to Influence the Development of Microalbuminuria

Increased body index
Elevated blood pressure(systolic, diastolic, mean)
Endothelial dysfunction
Decrease in high density lipoprotein levels
Insulin resistance(hyperinsulinemia)
Smoking
Salt sensitivity
Increased age
DD ACE-genotype

4. 미세알부민뇨에 관여하는 인자

1) 체중

정상인에서 과다체중은 알부민뇨와 관계가 있으며, 고혈압 또는 흡연에 대한 가족력이 있는 경우 증가한다[15].

2) 단백질 식이와의 관계

미세알부민뇨와 단백질 식이와의 관계에 대해서 2003년 미국의 제3차 국립건강영양연구에 의하면 20-80세 사이 성인에서 24시간 식사와 요알부민/크레아티닌 비율을 보면 정상인의 경우 섭취한 단백질량과 미세알부민뇨 사이에는 관계가 없다. 당뇨 또는 고혈압에서도 무관하나, 당뇨와 고혈압 모두를 가진 경우에는 미세알부민뇨 유병율이 증가하였다. 이에 따르면 당뇨와 고혈압과 같은 고위험군에서 체중감소를 위해 고단백식을 처방하는 것에 대해서는 그 위험성에 대해 더 많은 연구가 필요하다고 할 수 있다[16].

3) ACE gene과 미세알부민뇨와의 관계

영국의 전향적 당뇨연구그룹에 따르면 ACE 유전자 중 DD ACE-유전자에서 알부민 배설율이 증가하였으나 이 유전자를 단독으로 미세알부민뇨의 원인으로 보기는 불충분하다[17, 18].

5. 알부민뇨의 병태생리

미세알부민뇨를 가진 모든 사람은 광범위한 혈관 질환이 있다는 것을 반영하며, 혈관 투과율(transcapillary escape ratio)이 증가 되어 있고, 대사증후군을 일으킬 수 있는 인자들이 더 많은 편이다[19, 20]. 특히 당뇨 같은 경우 불만족스러운 위험요소와 기관 손상의 존재와 관련이 있다[21]. 그러나 최근 개념에 따르면 미세알부민뇨를 유도한 혈관손상 기전은 비당뇨와 당뇨군에서 서로 다른 것 같다. 비당뇨인에서는 전반적인 혈관 누출로 세포외액의 변화가 미세한 혈관 압력 차이를 유발하고 모세혈관 내피세포의 손상을 일으키어 결과적으로 혈관 기저막이 경화되게 된다. 혈관 투과력의 손상은 지질의 혈관내 이동을 허락하

여 동맥경화의 원인이 된다. 이것은 급만성 질환에서 흔히 일어나는 과정이다[22-25].

당뇨의 존재는 이러한 과정을 악화시킨다. 당화된 알부민이 항원 유사물질로 작용하여 반응성 산소생산을 야기하여 사구체내 내피세포, 메산지음 세포 등에 직접적 손상을 일으키어 사구체 기저막에 단백을 킬레이트화(chelate) 하여 단백질 걸름능력을 손상시켜 알부민 배설이 증가한다[26]. 실험에 따르면 간헐적인 혈당의 증가도 당뇨에서 보이는 것과 유사하게 세포막의 변화를 일으킨다고 한다[2]. 이러한 사실은 당뇨가 있든 없든 인슐린 저항이 손상되어 있다는 것이고 이것이 알부민의 당화를 증가시킨다. 당뇨에서는 다른 기전도 작용하는데 당화의 최종 산물들에 의해 사구체 기저막이 직접 손상되기도 하여, 기저막 크기 선택성을 소실하게 되며 더 많은 지질이 혈관내로 이동한다. 이러한 과정은 신장으로 알부민이 소실되는 것에 대한 반응으로 알부민 생산이 증가함으로써 더욱 악화된다[1].

6. 미세알부민뇨의 이용

미국에서 임상증상이 없어 진단되지 않은 당뇨의 유병율은 거의 2.4%로 당뇨 환자의 1/3 가량을 차지한다. 특히 2형 당뇨는 느리게 진행하기 때문에 수 년 동안 무증상인 채로 남아 있다. 미국인의 경우 당뇨의 시작부터 임상적 진단이 이루어지기까지 평균 망개는 12년이 걸린다[27, 28]. 문제는 그 상태에서조차 합병증은 진행 할 것이라는 것이다. 1999-2002년까지 미국 전역의 연구에 따르면 진단되지 않은 당뇨는 그 기준을 공복시 혈당 ≥ 126 mg/dL로 했을 때 비당뇨군에서는 미세알부민뇨가 7.1%에서 보이나, 진단되지 않은 당뇨군에서는 26.5%나 되었다[29]. 또한 진단되지 않은 당뇨의 20%에서 이미 망막이상을 가지고 있었다[27]. 이런 결과를 통해 어떤 의미에선 미세알부민뇨의 측정을 통해 진단되지 않은 당뇨를 미리 발견하여 당뇨를 예방할 수 있을런지도 모른다.

신실질의 손상이 있을 때 건강한 부위의 사구

체에 혈류량이 증가하여 사구체 경화증을 유발하는 것이 일반적인데 신우신염으로 인해 신실질에 손상이 생긴 경우에도 미세알부민뇨가 발생하지 않을까라는 가정하에 시행한 검사상, GFR과 요 속의 알부민 양과는 반비례 관계를 보였으며 신우신염성 손상이 있는 경우 사구체 여과율이 낮고 대략 51%에서 미세알부민뇨를 보였다[30]. 이는 요알부민을 측정함으로써 신실질의 손상을 강력히 의심할 수 있다는 것을 보여준다.

미세현미경성 혈뇨의 원인을 찾는데 미세알부민뇨를 사용할 수 있는지도 조사되었다. 무증상성 현미경성 혈뇨는 흔한 증상이나 비뇨기계 원인을 제외 하였을 때 그 원인으로 IgA 신병증이거나 예후가 좋은 박사구체기저막 질환인 경우가 많다. 신생검을 하지 않고도 이 둘을 감별할 수 있는 비침습적 검사법에 대해 소아 신장 의사들은 많은 관심을 가지고 있다. 그 한가지 방법으로 미세알부민뇨를 이용한 보고들이 있다. 76명의 무증상성 미세현미경성 혈뇨를 보이는 소아에서 신생검을 한 결과를 미세알부민뇨의 존재와 비교하였을 때 요알부민이 정상인 경우 70%에서 정상 신조직을 보였고 28%에서 박사구체기저막 질환을 보이고 1%에서만 IgA 신병증을 보였다. 반대로 미세알부민뇨를 보인 경우는 91%에서 IgA 신병증을 보이고 9%에서 박사구체기저막 질환을 보였다. IgA 신병증의 경우는 미세알부민뇨/크레아티닌 비율이 평균 $89 \pm 32 \mu\text{g}/\text{mg}$ 이나 박사구체기저막 질환이나 정상 신조직을 보이는 경우 14 ± 3 , $11 \pm 2 \mu\text{g}/\text{mg}$ 으로 의미 있는 차이를 보였다. 이들 중 알부민뇨를 보이는 IgA 신병증에서 ACE(angiotensin converting enzyme) 억제제를 사용하며 평균 51개월을 추적 관찰 하였을 때, 알부민뇨의 증가는 한명도 없었으며 57%에서 오히려 혈뇨와 미세알부민뇨가 소실되었다. 치료 안한 IgA 신증에서는 혈뇨도 지속되었고 단백뇨도 발생하였다. 즉, 미세알부민뇨의 존재는 진행성 신질환의 위험율이 높음을 의미하며 보다 적극적인 치료를 필요로 한다는 것을 반증한다고 할 수 있다[31]. 성인에서 시

행한 동일한 연구에 따르면 현미경성 혈뇨를 가진 169명 중 70%에서 정상 알부민을 보이고 그 중 89%에서 박사구체기저막 질환이거나 정상 신조직을 가지고 있었고 11%에서 IgA 신병증을 보였다. 반대로 미세알부민뇨는 30%의 환자에서 보였으며 그 중 24명인 48%에서 IgA 신병증이며 그 중 22명을 평균 55개월 추적 관찰 하였을 때 5명에서 명백한 단백뇨가 나타났다. 즉, 성인에서도 요알부민은 신생검 필요성을 결정하는데 도움이 될 것으로 여겨진다[32].

소아의 1형 당뇨병에서 미세알부민뇨 발생과 혈당 조절과의 관계에 대한 스웨덴 조사를 보면 전체적으로 156명 중 17명에서 미세알부민뇨가 발생하였으며 15년 동안 누적 유병율은 24.2%이었다. 환자 6명에서는 이미 5년 이내에 미세알부민뇨가 시작 되었다. 미세알부민뇨를 보인 군의 첫 5년간의 평균 HbA_{1c}는 $8.4 \pm 1.3\%$ 으로 알부민뇨가 없는 군의 $7.2 \pm 1.1\%$ 에 비해 높았다. 즉, 첫 5년의 평균 HbA_{1c}가 미세 알부민뇨 발생의 유일한 예견인자라고도 할 수 있다[33]. 다시 말하면 5년 동안 혈당 조절이 잘 될수록 미세알부민뇨 발생을 늦출 수 있다고 하겠다.

미세알부민뇨는 비당뇨인의 혈관 질환 예견자로도 보고되고 있다[19, 34, 35] 최근에 미세알부민뇨는 심혈관 질환의 표식자로 이용되는 BNP(brain natriuretic peptide)와 관련이 있다고 보고되고 있다. 미세알부민뇨와 BNP의 증가는 명백한 사망률과 심혈관 질환 발생의 예견자이다[36]. 청소년 1형 당뇨병의 경우도 동일하여 미세알부민뇨가 있는 경우 진행성 신질환에 대한 위험율이 높으며 심혈관계 질환율도 높아진다고 한다[37]. 즉, 1형 당뇨병의 경우도 단백뇨보다는 알부민뇨의 측정이 적절하다[38]. 최근에는 비만 같은 인슐린 저항성 질환을 가진 청소년들도 상당수에서 단백뇨를 보이며 심혈관 질환 같은 장기간의 예후는 아직 증명되지 않았으나 비만은 고위험 요소로 고려해야 할 것이다. 비만에서 최근 수년간 단백뇨와 사구체 경화의 빈도가 늘어나고 있다[39]. 당뇨와 심혈

관 환자에서 미세알부민 측정은 빠르고 가격면에서 유용하지만 정상인에서 미세알부민뇨를 걸름용 검사로 사용하는 것에 대해서는 이견이 있다. 정상인에서 미세알부민뇨 유병율이 낮기 때문이기도 하다. 하지만 당뇨를 조기 진단하거나 대사증후군과 비만을 가진 이에서는 가격 면에서 유용하다고 할 수 있다[40].

미세알부민뇨가 있는 고혈압에서 심혈관 질환의 유병율은 31% vs 6%라고 한다. 신질환에 대한 미국계 흑인에 대한 연구에 따르면 비당뇨 코호트 연구에서 유사한 신예후를 보였으며 단백뇨가 정상치이지만 높은 수치를 보이는 경우 5년내 말기신부전 발병을 예견하였다[41]. 하지만 300명 이상의 고혈압 남성들을 3.3년간 연구한 결과에 의하면 비록 표적기관의 손상은 혼할지라도 심혈관질환의 사망률과 이환율 증가는 없고, 미세알부민뇨보다는 거대알부민뇨에서 예후적 가치가 있었다[42]. 2형 당뇨의 경우 미세알부민뇨가 없는 경우보다 8배 높은 사망율을 보이며 심혈관 질환 사망률을 보인다. 1형 당뇨의 경우는 2형과 달리 2배 높은 사망률과 심혈관질환 사망률을 보인다 [43, 44].

7. 미세알부민뇨에 대한 ACE 억제제의 치료효과

미세알부민뇨를 보이는 당뇨병의 경우 ACE 억제제를 통해 단백뇨의 출현을 지지하거나 말기신부전으로의 진행을 줄일 수 있는지 신보호 효과에 대해 많은 연구가 있어 왔다. 1993년 captopril 공동연구군이 발표한 바에 의하면 409명에서 1형 당뇨병성 신증을 이미 보이지만 하루 단백량이 500 mg 이상, 혈청 크레아티닌이 2.5 mg/dL 그룹에서 평균 3년간 추적 관찰한 결과 크레아티닌 두배 증가율은 48%로 감소하였고 사망이나, 이식, 투석율을 50% 감소시키는 효과가 있었다고 한다. 즉, 만성 신질환의 진행을 늦추는데 ACE 억제제가 탁월한 효과를 보여 미국 식품안전청의 인정을 받게 하였다[45].

당뇨는 있으나 미세알부민뇨를 보이며 혈압도 정상인 경우는 어떨까? 698명 1형 환자에 대한 거대 연구에 의하면 단백뇨 출현율의 명백한 감소를 보였으며 미세알부민뇨도 소실되는 효과를 보였다[46].

당뇨는 있으나 미세알부민뇨조차 보이지 않는 정상 뇨를 가진 경우에 ACE 억제제를 사용한 연구에 따르면 ACE 유전자의 종류중 II 군에서 대조군보다 51.3% 가량 알부민 배설율이 낮았고 ID 군에서 14.8%, DD 군에서 7.7% 가량 낮았다. 즉, ACE 유전자의 종류에 따라 ACE 억제제의 효과에 차이를 보였으나 II군에서는 뚜렷한 알부민뇨 발생에 대한 예방효과를 보였다[47].

2형 당뇨의 경우는 ACE 억제제가 미세알부민뇨를 감소시키거나 거대알부민뇨로의 진행을 늦추는 효과를 보고하고 있다. 아직 요이상 소견이 전혀 안보이는 2형 당뇨의 경우 ACE 억제제는 미세알부민뇨의 발생율을 12.5%로 감소하였다. 이스라엘 연구에 따르면 신기능과 혈압 모두 정상 이면서 미세알부민뇨를 보인 경우 7년간 치료하면서 관찰하였을 때 최소 5년간 알부민뇨 증가 없이 잘 유지 되었고 신기능도 정상을 유지하였으나 위약군은 5년에 벌써 13%에서 신기능의 감소를 보였다[48, 49]. 결론적으로는 미세알부민뇨나 거대알부민뇨를 가진 1형 당뇨의 경우 ACE 억제제 사용을 권하는 것이 타당하지만, 반면에 2형 당뇨의 경우 미세알부민뇨를 가진 경우에 사용은 권하지만 명백한 신증을 이미 보이는 경우에 대해서는 아직 결론이 나지 않았다. 2형 당뇨와 심혈관 질환사이의 연관관계를 생각해 볼 때에는 ACE 억제제가 심혈관 질환을 감소하는데 타당하다고 보여진다.

참 고 문 헌

- 1) Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in

- insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
- 2) Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, 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.
 - 3) Kim ER, Sung KC, Chon CU, Kwon CH, Koh YL, Lee HJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of microalbuminuria in Koreans: a population-based cross-sectional study. *Korean J Med* 2006;70:617-26.
 - 4) Kim YI, Chung YE, Kim JY, Kim SW, Kim ES, Lee MS, et al. Microalbuminuria in Diabetic and Non-diabetic Subjects: A population Based Study *J Korean Diabetes Assoc* 1999;23:79-86.
 - 5) Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-59.
 - 6) Pugia MJ, Lott JA, Kajima J, Saambe T, Sasaki M, Kuromoto K, et al. Screening school children for albuminuria, proteinuria and occult blood with dipsticks. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:149-57.
 - 7) McDearmon WD, Shihabi ZK, Key SL, Konen JC. Microalbuminuria: frequency and clinical significance in hospital patients. *Clin Physiol Biochem* 1992;9:51-4.
 - 8) Chambers RE, Bullock DG, Whicher JT. Urinary total protein estimation—fact or fiction? *Nephron* 1989;53:33-6.
 - 9) Barratt M. Proteinuria. *Br Med J* 1983;287:1489-90.
 - 10) Marre M, Claudel JP, Ciret P, Luis N, Suarez L, Passa P. Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 1987;33:209-13.
 - 11) Harmoinen A, Vuorinen P, Jokela H. Turbidimetric measurement of microalbuminuria. *Clin Chim Acta* 1987;166:85-9.
 - 12) Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 1999;40:40-5.
 - 13) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.
 - 14) Cowell CT, Rogers S, Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type 1(insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:97-9.
 - 15) Mimran a. Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diabetes Complications* 1994;8:150-6.
 - 16) Wrone EM, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:580-7.
 - 17) Dudley CR, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ. U.K. Prospective Diabetes Study. XV: Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int* 1995;48:1907-11.
 - 18) Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994;43:384-8.
 - 19) Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. *Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. Hypertension* 1997;30:1135-43.
 - 20) Panayiotou BN. Microalbuminuria: pathogenesis, prognosis and management. *J Int Med Res* 1994;22:181-201.
 - 21) Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes*

- Survey. *Lancet* 1988;2:530-3.
- 22) Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1324-9.
 - 23) Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992;15:1181-91.
 - 24) Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med* 1995;54:285-90.
 - 25) Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
 - 26) Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, Stevenson A, Mason H, White MC, et al. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *QJM* 1994;87:601-7.
 - 27) Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
 - 28) Jarrett RJ. Duration of non-insulin-dependent diabetes and development of retinopathy: analysis of possible risk factors. *Diabet Med* 1986;3:261-3.
 - 29) Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults-United states. 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:833-7.
 - 30) Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996;10:705-8.
 - 31) Assadi FK. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1131-5.
 - 32) Eardley KS, Ferreira MA, Howie AJ, Gosling P, Lipkin GW. Urinary albumin excretion: a predictor of glomerular findings in adults with microscopic haematuria. *QJM* 2004;97:297-301.
 - 33) Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria--a longitudinal study in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1309-14.
 - 34) Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1933-9.
 - 35) Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
 - 36) Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.
 - 37) Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
 - 38) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
 - 39) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
 - 40) Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101-14.
 - 41) Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease:

- results of the African American study of kidney disease and hypertension. Arch Intern Med 2005;165:947-53.
- 42) Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. Am J Cardiol 1997;80:164-9.
- 43) 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.
- 44) Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. Kidney Int 1992;41:836-9.
- 45) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
- 46) ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370-9.
- 47) Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme(ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. Diabetes 1998; 47:1507-11.
- 48) Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayana Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:982-8.
- 49) Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. Arch Intern Med 1996;156: 286-9.