

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA ERKEN MORTALİTEYİ BELİRLEMEDE ÜRİNER ALBÜMİN ATILIM ORANI

THE URINARY ALBUMIN EXCRETION RATE IN THE PREDICTION OF EARLY MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Serap BOS, Tülin KURT, Özgür OKUTURLAR, Tufan TÜKEK*

ÖZET

Amaç: Akut miyokard infarktüsünün (MI) seyri sırasında üriner albümin atılım (ÜAA) miktarı artmaktadır. Çalışmamızın amacı akut MI geçiren hastalarda ÜAA'nın kalp yetersizliği ve erken dönem mortaliteyi belirlemede etkili olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya akut MI geçiren 116 hasta (Erkek / Kadın: 96/20, yaş $59,8 \pm 11,3$ yıl) ile iskemik kalp hastalığı olan akut MI geçirmeyen 21 hasta (Erkek / Kadın: 17/4, yaş $60,2 \pm 11,9$ yıl) alındı. ÜAA yoğun bakıma alındıktan itibaren ilk gün ve üçüncü gün olmak üzere 24 saatlik idrar toplanarak ölçüldü. Ekokardiyografi yapılabilen hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre LVEF < %50 (n=61) ve LVEF > %50 (n=32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: 1. ve 3. gün ÜAA akut MI geçiren hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1. gün 75,30 ve 13,00 mg/gün $p < 0,0001$; 3. gün 21,50 ve 6,80 mg/gün, $p < 0,0001$). Akut MI geçiren 11 hasta ilk bir hafta içerisinde kaybedildi. Bu hastaların 1. ve 3. günde ÜAA oranları MI geçiren ve sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1.gün 124,00 ve 69,30 mg/gün, $p < 0,001$; 3. gün 89,40 ve 18,90 mg/gün, $p < 0,001$). Akut MI geçiren hastalardan LVEF si < %50 olanlarda 1. ve 3. gün ÜAA oranı, LVEF si > %50 olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1. gün 81,90 ve 26,45 mg/gün, $p = 0,003$; 3.gün 22,70 ve 8,45 mg/gün, $p = 0,001$).

Sonuç: Akut MI erken döneminde ÜAA oranı artmaktadır. Bu artış sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk olan hastalarda daha fazla olmaktadır. Erken dönemde kaybedilen hastaların ÜAA oranlarının daha yüksek bulunması akut MI seyrinde ÜAA oranının erken mortaliteyi belirlemede önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikroalbüminüri, akut miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

ABSTRACT

Objective: Urinary albumin excretion rate (AER) increases in acute myocardial infarction (MI). The purpose of this study was to evaluate whether the increase of urinary AER was an important factor for predicting early mortality and heart failure in patients with acute MI.

Materials and methods: 116 patients with acute MI (Male / Female: 96/20, mean age 59.8 ± 11.3 years) and 21 patients (Male / Female: 17/4, mean age 60.2 ± 11.9 years) with ischemic heart disease but without MI were included in this study. The patients were divided into two groups according to whether left ventricular ejection fraction (LVEF) was >50% or <50%. Urinary AER was measured on the first and third days after admission to the hospital.

Results: Urinary AERs on the first and third days were significantly higher in patients with acute MI than in those without acute MI (1st day: 75.30 vs 13.00 mg/day, $p < 0.0001$; 3rd day: 21.50 vs 6.80 mg/day, $p < 0.0001$). Eleven patients with acute MI died in the first week. In these patients, urinary AERs on the 1st and 3rd days were significantly higher than in those who survived (1st day: 124.00 vs 69.30 mg/day, $p < 0.001$; 3rd day: 89.40 vs 18.90 mg/day, $p < 0.001$). It was also found that AERs on the 1st and 3rd days were higher in patients with LVEF <50% than those in patients with LVEF >50% (1st day: 81.90 vs 26.45 mg/day, $p = 0.003$; 3rd day: 22.70 vs 8.45 mg/day, $p = 0.001$).

Dergiye geldiği tarih/Date received: 31.12.2004

* SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, Vatan Caddesi, Fatih, İstanbul
- XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.

Conclusion: Urinary AER increases in the early phase of acute MI. The increase observed in patients who had left ventricular dysfunction was more prominent. We can conclude that urinary AER might be an important factor for predicting early mortality during acute MI, based on the findings that urinary AERs were higher in those who died during the early phase of acute MI than in those who survived.

Key words: Microalbuminuria, acute myocardial infarction, heart failure, left ventricular ejection fraction

GİRİŞ

Artmış üriner albümin atılımı (ÜAA), diabetes mellitus ve hipertansiyondan bağımsız olarak kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (8, 10). Akut miyokard infarktüsünün (MI) seyri sırasında ÜAA'nın arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve bu artışın kardiyovasküler mortalitenin belirlenmesinde önemli olabileceği vurgulanmıştır (2, 9).

Akut MI seyrinde saptanan ÜAA'nın erken dönem kalp yetersizliği ve mortalite ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır (2).

Çalışmamızın amacı akut MI geçiren hastalarda artmış olarak saptanan ÜAA'nın kalp yetersizliği ve erken dönem mortaliteyi belirlemede etkili olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmaya Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan akut MI geçiren 116 hasta (Erkek / Kadın: 96/20, yaş $59,8 \pm 11,3$ yıl) ile iskemik kalp hastalığı olan akut MI geçirmeyen 21 hasta (Erkek / Kadın: 17/4, yaş $60,2 \pm 11,9$ yıl) alındı.

Akut MI tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, serum enzim (total CK, CK-MB, AST, LDH) düzeylerinde tipik değişiklik, patolojik Q dalgası içeren tipik EKG değişiklikleri ve

/veya takip eden iki derivasyonda lokalize ST-T dalga değişikliklerinin görülmesi ile konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastalara, koroner yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri andan itibaren ilk gün her altı saatte bir serum enzimleri ile standart 12-derivasyonlu EKG kaydı yapıldı. Ayrıca ilk gün biyokimyasal parametreler olarak plazma glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, GGT, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, CK, CK-MB, LDH düzeyleri ölçüldü. Hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı tetkikleri yapıldı. İnflamatuvar bir cevaptan sonraki 24-48 saat içinde artış gösteren CRP ve fibrinojen düzeyleri, hastaların hastaneye kabulünden bir gün sonra değerlendirildi. Kontrol grubu olarak, EKG'de ST elevasyonu saptanmayan, ancak tipik göğüs ağrısı ve dinamik T dalga değişikliği ile başvuran, enzim takiplerinde yükselme olmayan hastalar alındı. Üriner albumin atılımı, yoğun bakıma alındıktan itibaren ilk gün ve üçüncü gün olmak üzere 24 saatlik idrar toplanarak iki kez ölçüldü. İdrar örnekleri İmmunoturbidimetri yöntemiyle (Roche Hitachi 902) incelenerek 24 saatlik idrarda mg cinsinden ÜAA hesaplandı. Günlük ÜAA değeri $30-300\text{mg}/24$ saat olan hastalar mikroalbuminürik, ÜAA $>300\text{mg}/24$ saat olan hastalar makroalbuminürik olarak kabul edildi. Böbrek yetersizliği, hematüri veya idrar yolu infeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. MI'lı hasta grubuyla kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Akut MI n =116	Kontrol n=21	p değeri
Yaş (yıl)	$59,8 \pm 11,3$	$60,4 \pm 11,8$	>0,05
Cinsiyet (Erkek)	96 (%82,7)	17 (%80,9)	>0,05
Sigara (n ve %)	84 (%72)	14 (%66)	>0,05
Hipertansiyon (n ve %)	27 (%24)	7 (%33)	>0,05
Diyabet (n ve %)	19 (%16,3)	3 (%14,2)	>0,05
Aile öyküsü (n ve %)	15 (%12,9)	3 (%14)	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126 ± 33	137 ± 34	>0,05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79 ± 19	83 ± 20	>0,05
Nabız/dk	76 ± 20	82 ± 18	>0,05
Total kolesterol (mg/dl)	209 ± 53	211 ± 57	>0,05
HDL kolesterol (mg/dl)	45 ± 11	46 ± 16	>0,05
LDL kolesterol (mg/dl)	132 ± 46	133 ± 43	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	140 ± 89	141 ± 80	>0,05
Serum kreatinin (mg/dl)	$1,0 \pm 0,2$	$0,97 \pm 0,37$	>0,05
Ürik asit (mg/dl)	$5,8 \pm 1,8$	$6,4 \pm 2,1$	>0,05
CRP (mg/l)	$4,9 \pm 6,3$	$3,6 \pm 2,8$	>0,05
Fibrinojen (mg/dl)	469 ± 248	391 ± 208	0,036
Lökosit sayısı (/mm ³)	12125 ± 3743	8578 ± 2481	0,0001
Hemoglobin (g/dl)	$13,9 \pm 3,1$	$13,3 \pm 1,8$	>0,05

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. Akut MI ve kontrol grubunda 1. ve 3. gün idrar albümin atılım oranlarının karşılaştırılması

	GRUP	n	Ortanca	En az	En çok	p değeri
Üriner albümin atılımı 1. gün (mg/gün)	Akut MI	116	75,30	6,20	1211,50	p<0,0001
	Kontrol	21	13,00	2,90	518,50	
Üriner albümin atılımı 3. gün (mg/gün)	Akut MI	116	21,50	3,50	626,00	p<0,0001
	Kontrol	21	6,80	2,10	76,00	

Tablo 3. Akut MI geçiren ve MI'dan ölen kişilerin 1. 3. gün üriner albümin atılım değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP	n	Ortanca	En az	En çok	p değeri
Üriner albümin atılımı 1. gün (mg/gün)	Akut MI (sağ kalan)	105	69,30	6,20	1211,50	p<0,001
	Akut MI (ölen)	11	124,00	32,00	532,00	
Üriner albümin atılımı 3. gün (mg/gün)	Akut MI (sağ kalan)	105	18,90	3,50	626,00	p<0,001
	Akut MI (ölen)	11	89,40	7,70	345,00	

Tablo 4. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre hasta grubunda 1. ve 3. gün idrar albümin atılım oranlarının karşılaştırılması

	LVEF%	n	Ortanca	En az	En çok	p değeri
Üriner albümin atılımı 1. gün (mg/dl)	<50	61	81,90	2,90	1211,50	p=0,003
	>50	32	26,45	6,90	871,40	
Üriner albümin atılımı 3. gün (mg/dl)	<50	61	22,70	3,50	612,70	p=0,001
	>50	32	8,45	3,60	424,00	

Ekokardiyografik inceleme

Akut MI geçiren 93 hastaya "American Society of Echocardiography" kriterlerine uygun olarak sol lateral dekübitüs pozisyonunda, Philips Envisor eko cihazı ile 2.5 MHz prob kullanılarak M-Mode ve 2-D Ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnterventriküler septum (IVS) kalınlığı, arka duvar kalınlığı (LVPW), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Bu veriler kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hesaplandı. Hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre LVEF < %50 (n=61) ve LVEF > %50 (n=32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm numerik değerler ortanca değeri ve aralık olarak ifade edilmiştir. Numerik olmayan değerler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Numerik değerler arasındaki istatistiksel farklar Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile saptanmıştır. Korelasyon analizleri Pearson bivariate korelasyon analizi ile

yapılmıştır. İstatistiksel analiz, "SPSS for Windows 10.0" programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) yardımı ile yapıldı. P değeri 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut MI geçiren hastalar ile kontrol grubuna alınan hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon varlığı bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1). Sistolik ve diyastolik kan basınçları, hemoglobin seviyesi ve kreatinin düzeyi her iki grupta benzer bulundu.

İdrar albümin atılım oranları incelendiğinde, 1. ve 3. gün ÜAA'nın akut MI geçiren hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (1. gün: 75,30 ve 13,00 mg/gün p<0,0001; 3. gün 21,50 ve 6,80 mg/gün, p<0,0001). MI grubunda mikroalbuminüri ile fibrinojen ilişkili bulunurken (1. gün: r=0,22, p=0,02; 3. gün: r=0,26 p=0,006), akut MI olmayan grupta 1. ve 3. gün ÜAA değerle-

ri diyastolik kan basıncı (1. gün: $r=0,71$, $p<0,01$; 3. gün: $r=0,69$, $p<0,001$) ile korele bulundu. Akut MI'lı hastalarda ÜAA ile kan basınçları ve CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Hastane içi mortalite ve mikroalbuminüri

Akut MI geçiren 11 hasta ilk bir hafta içerisinde hastanede yatarken kaybedildi. Bu hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları hayatta kalan MI hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sistolik kan basıncı: 91 ± 38 ve 130 ± 31 mmHg, $p=0,001$; diastolik kan basıncı 62 ± 25 ve 81 ± 17 mmHg, $p=0,01$). CRP düzeyi ölen MI'lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($7,0 \pm 6,3$ ve $4,6 \pm 6,2$, $p=0,04$). Bu hastaların ÜAA oranları 1. ve 3. günde MI geçiren diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1. gün: 124,00 ve 69,30 mg/gün, $p<0,001$; 3. gün: 89,40 ve 18,90 mg/gün, $p<0,001$).

Akut MI geçiren hastalardan LVEF'si $<50\%$ olanlarda 1. ve 3. gün ÜAA miktarı, LVEF'si $>50\%$ olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1. gün: 81,90 ve 26,45 mg/gün, $p=0,003$; 3. gün: 22,70 ve 8,45 mg/gün, $p=0,001$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada akut MI seyrinde ÜAA miktarında belirgin artış olduğu saptandı. Erken dönemde saptanan bu artış ilerleyen günlerde progresif bir azalma izledi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk olan MI'lı hastalarda, sistolik fonksiyonları korunmuş MI'lı hastalara göre ÜAA'daki artış daha belirgindi. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermekte idi (2, 9). Literatürde konjestif kalp yetersizliği varlığında artmış glomerüller kapiller basıncın, albuminin transglomerüller pasajını kolaylaştırmasının ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin artmış aktivitesinin de bu etkiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca iskemi, böbrek kan akımı değişiklikleri, endotel fonksiyon bozukluğu, atrial natriüretik peptid seviyesinin artışında sorumlu tutulmuştur (6, 14). Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş akut MI'lı hastalarda da ÜAA miktarı kontrole göre daha fazla bulundu. Berton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kalp yetersizliğinden ayrı bir mekanizma ile akut MI'lı hastalarda ÜAA oranının arttığını ifade etmişlerdir (2). İşte bugün halen, MI'lı olup kalp yetersizliği bulguları taşımayan hastaların niçin yüksek idrar albumin ekskresyon oranı gösterdiği bir tartışma konusudur. Gosling ve arkadaşları bu olayın inflamatuvar olduğunu, mikroalbuminürinin inflamatuvar reaksiyonun bir sonucu olarak MI'a eşlik ettiğini ve renal vasküler sistemin tutulumunun bir sonucu olduğunu savunmuşlardır (9). Akut MI ve stabil olmayan angina pectorisde önemli inflamatuvar değişikliklerin olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (12). Ellekilde ve arkadaşları kalp yetersizliği olan MI'lı hastalarda kalp yetersizliği olmayan hastalara göre daha fazla ÜAA oranı olduğunu bildirmişlerdir (7). Ancak kalp yetersizliği olmayan hastalarda ÜAA'nın artıp artmadığını belirtmemişlerdir.

Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda mikroalbumi-

nüri varlığı, kardiyovasküler hastalık gelişimi, morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (8, 10). Mikroalbuminüri ve hiperinsülinemi varlığında koroner morbidite ve mortalite artmaktadır (11). Belki de mikroalbuminüri gelişmesinde en güçlü risk faktörü bozulmuş glikoz toleransı ve hipergliseminin varlığıdır. Çünkü mikroalbuminürik kişilerde daha yüksek glikoz ve trigliserid düzeyleri, daha düşük HDL düzeyleri görülmüştür (13). Ancak yapılan çalışmalarda, mikroalbuminürinin akut MI'da diğer risk faktörlerinden bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (2, 9). Çalışmamızda kontrol grubu akut MI geçirmeyen iskemik kalp hastalığı olan kişilerden oluştuğu için akut MI ve kontrol grubu arasında diyabet sıklığı, kolesterol seviyesi ve diğer risk faktörleri bakımından önemli bir fark bulunmamıştır. Bu da MI geçiren hastalarda saptanan mikroalbuminürinin bu faktörlerden bağımsız olduğunu göstermektedir. Ayrıca MI geçirenlerde mikroalbuminüri fibrinojen düzeyi ve lökosit sayısı ile ilişkili bulunmuş, tersine kontrol grubunda diyastolik kan basıncı ile proteinüri arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu inflamatuvar olayların akut MI seyrinde ortaya çıkan mikroalbuminüriye neden olabileceğini desteklemektedir.

Akut MI seyrinde meydana gelen mikroalbuminürinin erken dönem mortalitede belirleyici bir rolü olup olmadığı konusunda az sayıda çalışma vardır. Hasta gurubumuzda hastane içerisinde ölen hastaların ÜAA miktarları incelendiğinde, bu parametrenin ölen hastalarda hem kontrol grubu ve hem de sağ kalan MI'lı hastalara göre artmış olduğu saptanmıştır. Berton ve arkadaşları hem 1. gün ve hem de 3. gün saptanan ÜAA'nın hastane içi mortalitede en kuvvetli bağımsız prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca ÜAA arttıkça hastane mortalitesinde artış saptanmıştır (2). Akut MI'da ilk bir kaç gün içerisinde meydana gelen nörohormonal değişiklikler ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (1, 4). Mikroalbuminüri kalp yetersizliğinden bağımsız olarak gelişen bu olayların sonucu gelişiyor olabilir. Yine kalp yetersizliğinden bağımsız olarak artmış ÜAA miktarı ve hipertansiyonu olan hastalarda erken mortalitede artış olduğu bildirilmiştir (2). İlk hafta içerisinde saptanan ÜAA'nın 1 yıllık mortaliteyi göstermede de etkin olduğu vurgulanmıştır (3). Sonuç olarak, akut MI erken döneminde ÜAA artmaktadır. Bu artış sadece sistolik fonksiyonları bozuk hastalarda değil, aynı zamanda normal sistolik fonksiyonları olan hastalarda da görülmektedir. Erken dönemde kaybedilen hastaların ÜAA oranları hayatta kalan MI'lı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, akut MI seyrinde ÜAA miktarının erken mortaliteyi belirlemede önemli olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Berton G, Citro T, Palmieri R, Petucco S, De Toni R, Palatini P. Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997; 96:3338-3345.
2. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, De Toni R, Mormino P, Palatini P. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for

- early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998; 16:525-530.
3. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001; 22:1466-1475.
 4. Berton G, Palatini P. Risk stratification after acute myocardial infarction: role of neurohormones, inflammatory markers and albumin excretion rate. *Ital Heart J* 2003; 4:295-304.
 5. Eiskjaer H, Bagger JP, Mogensen CE, Schmitz A, Pederson EB. Enhanced urinary excretion of albumin in congestive heart failure: Effect of ACE-inhibition. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:193-199.
 6. Eiskjaer H, Mogensen CE, Schmitz A, Pederson EB. Enhanced urinary excretion of albumin and beta 2-microglobulin in essential hypertension induced by atrial natriuretic peptide. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51:359-366.
 7. Ellekilde G, von Eyben FE, Holm J, Hemmingsen L. Above-normal urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993; 39:2350-2351.
 8. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426.
 9. Gosling P, Hughest EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12:508-513.
 10. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249:519-526.
 11. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91:831-837.
 12. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-424.
 13. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson A. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992; 38:1802-1808.
 14. Zimmerman RS, Trippodo NC, MacPhee AA, Martinez AJ, Barbee RW. High-dose atrial natriuretic peptide enhance albumin escape from the systemic but not the pulmonary circulation. *Circ Res* 1990; 67:461-468.