

肥満を合併する高血圧で減量は血圧と微量アルブミン尿を改善する

大橋宏重* 小田 寛 大野道也 渡辺佐知郎**

Weight reduction improves high blood pressure and microalbuminuria in hypertensive patients with obesity

Hiroshige OHASHI*, Hiroshi ODA, Michiya OHNO, and Sachirou WATANABE**

*Division of Nephrology, **Division of Cardiology, Prefectural Gifu Hospital, Gifu, Japan

We investigated the effect of weight reduction on blood pressure, microalbuminuria and renal function in hypertensive patients with obesity for over 12 months. Twenty-five patients with a body mass index (BMI) of over 25 were prescribed low calorie diet (25 kcal/kg). All patients had mild hypertension and microalbuminuria. They were classified into 2 groups after 12 months. Group A consisted of 10 patients who had a weight loss of at least 5%. Group B consisted of 15 patients who did not have any weight loss.

The following results were obtained. (1) The percentage of patients with hyperfiltration (GFR; more than 140 ml/min) was 20%. (2) Blood pressure, fasting plasma insulin level, urinary sodium and albumin excretion rate were significantly decreased in Group A. On the other hand, these changes were not observed in Group B. (3) Reduction in mean arterial blood pressure significantly correlated with the fall in body weight. (4) Renal function did not change during the study period in both groups. (5) Urinary albumin excretion rate significantly correlated with weight reduction, decrease in blood pressure and fasting insulin levels.

Blood pressure and urinary albumin excretion rate in hypertensive patients with obesity significantly decreased with weight reduction. Probably, weight loss improves insulin resistance and decrease in the plasma insulin level causes a reduction in blood pressure and urinary albumin excretion rate.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 333-339.

Key words : obesity, hypertension, weight reduction, insulin, microalbuminuria, renal function

緒 言

肥満とは、脂肪組織が過剰に蓄積した状態であり、高血圧を高頻度に合併する。また、減量によって血圧は低下することが報告されている^{1,2)}。ライフスタイルの欧米化に伴い、わが国においても平均肥満度は上昇の一途をたどっており、肥満に合併する高血圧は今後ますます増加することが予測される。肥満および高血圧はいずれも動脈硬化症、虚血性心疾患の危険因子であることから、肥満に合併する高血圧の病態生理の解明はきわめて重要な課題であるといえる¹⁾。

肥満を合併した高血圧では尿細管による Na 再吸収が亢進し、圧利尿曲線が高いレベルにシフトすることにより^{3,4)}、腎が血圧上昇に大きな役割を演じていることが示唆されている。また、高血圧合併の有無に関係なく、肥満では糸球体濾過値 (glomerular filtration rate : GFR) と腎血流量 (renal blood flow : RBF) が増加し、腎血管抵抗の減弱していることが腎機能の特徴と考えられる⁴⁾。

本研究の目的は、肥満を伴う軽症高血圧に対して、カロリー制限による食事療法を中心とした減量が血圧、微量アルブミン尿ならびに腎機能にどのような影響を与えるか検討しようとしたものである。

対象と方法

肥満指数(body mass index : BMI)が 25 以上の肥満の定義を満たし⁹⁾, かつ観察期 2 回(1 カ月間隔)における血圧が安定し, 収縮期血圧 140~159 mmHg, 拡張期血圧 90~99 mmHg の少なくともいずれか一方を満足する軽症高血圧患者^{6~8)}25 名(男性 13 名, 女性 12 名)を対象とした。なお, 女性 12 名のうち更年期の状態 3 名, 閉経状態にある者 3 名であった。降圧薬がすでに投与されている症例は 4 週間以上休薬し, その時点の血圧で判定した。WHO 病期分類で I 期 9 名, II 期 16 名であった。年齢は 31 歳から 71 歳まで分布し, 平均年齢は 51.5 歳である。体重の平均は 76.1 kg(60~102 kg), BMI は 29.4(26.0~36.3), ウエスト/ヒップ比は 1.0(0.7~1.4)であり, 内臓型肥満型が多く含まれていた。喫煙者 17.1%, 高血圧の家族歴を有するもの 62.9%であった。また, 収縮期血圧(systolic blood pressure : SBP)146.2±6.6 mmHg, 拡張期血圧(diastolic blood pressure : DBP)88.4±7.6 mmHg であった(Table 1)。

1 日当たりの摂取エネルギーを 25 kcal/kg(標準体重)とし, 栄養素の配分は糖質 60%, 蛋白質 15%, 脂質 25%とした。また, 塩分制限は 7 g/day 以下を指示した。経過観察は 12 カ月とし, 観察期に比較して体重が 5%以上低下した A 群と低下しなかった B 群に分類した。なお, 運動療法は指示しなかった。

血圧, 脈拍数は 1 カ月ごとに坐位で測定した。観察期ならびに 12 カ月後に体重, 空腹時に採血した検体で血漿インスリン, 総コレステロール(TC), HDL-コレステロール(HDL-C), 中性脂肪(TG), 尿酸(UA)を測定した。なお, LDL-コレステロールは Friedwald の方法⁹⁾にて算出した。尿中アルブミン排泄量は観察期と 12 カ月後に 2 日間連続して 24 時間蓄尿し, その一部を RIA 法で測定し, その 2 日間の平均値をもって 1 日当たりの排泄量とした。尿中 Na 排泄量も蓄尿した検体から 1 日量として算出した。また, GFR, 腎血漿流量(renal plasma flow : RPF)はチオ硫酸ナトリウムとパラアミノ馬尿酸ナトリウムの 1 回静注法による腎クリアランス法で測定し, 濾過率(filtration fraction : FF)は GFR/RPF で求めた。

測定値は平均値±標準偏差で表示し, 統計学的検討は paired ならびに unpaired t-test を用い, 危険率 5%以下を有意とした。また, 体重減少率と平均血圧の変化率の相関係数を求めた。さらに尿中アルブミン排泄量の変化に影響を与える因子について重回帰分析を行った。

Table 1. Demographic and clinical parameters of hypertensive patients with obesity

N	25
Male/Female	13/12
Age (years)	51.5±10.3
Body weight (kg)	76.1±12.4
Body mass index (kg/m ²)	29.4±2.5
Waist-hip ratio	0.97±0.06
Prevalence of smoking (%)	17.1
Family history of hypertension (%)	62.9
Systolic blood pressure (mmHg)	146.2±6.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	88.4±7.6

成績

1. 食事療法による減量の成果

観察期に比較して, 12 カ月後に食事療法により 5%以上体重が低下した A 群(77.1±12.6 kg から 66.9±9.7 kg)は 25 名中 10 名(40.0%), 低下しなかった B 群(75.4±13.2 kg から 74.5±13.3 kg)は 15 名(60.0%)であった。A ならびに B 群の経時的な体重変化率について Fig. 1 に表示した。A 群の内訳は男性 5 名, 女性 5 名で, 年齢 51.4±11.1 歳, B 群は男性 8 名, 女性 7 名で年齢 51.5±10.1 歳であった。ウエスト/ヒップ比は A 群 0.98±0.05, B 群 0.96±0.04 であったが, いずれの群も食事療法前後で有意差は認められなかった(Table 2)。

2. 降圧効果(Fig. 2)

Fig. 2 は全症例の SBP と DBP の経時的変化を示したものである。観察期における -1 カ月と 0 カ月の血圧に A 群, B 群とも有意差を認めていない。食事療法による降圧効果は A 群で SBP は 4 カ月後より認められた。DBP は 4 カ月後に一時的に降圧したが, 継続的には 8 カ月後より観察された。しかしながら, B 群で降圧効果は認められなかった。以後, A 群では経時的に緩徐に降圧し, 0 カ月と 12 カ月の血圧を比較すると SBP は 149.3±7.2 mmHg から 131.6±3.1 mmHg へ, DBP で 90.2±8.5 mmHg から 77.6±4.8 mmHg へ, さらに平均血圧(mean blood pressure : MBP)は 110.5±6.2 mmHg から 95.2±3.6 mmHg へと有意に降圧した。それぞれの降圧度は SBP で 17.7 mmHg(11.9%), DBP で 12.6 mmHg(14.0%), MBP で 15.3 mmHg(13.8%)であった。一方, B 群で SBP は 144.7±5.5 mmHg から 140.7±6.0 mmHg へ, DBP は 86.4±6.6 mmHg から 87.7±6.8 mmHg へ, MBP は 106.3±5.1 mmHg から 105.2±5.4 mmHg へと降圧は認められなかった。

なお, 脈拍数は A 群, B 群いずれも有意な変化は認め

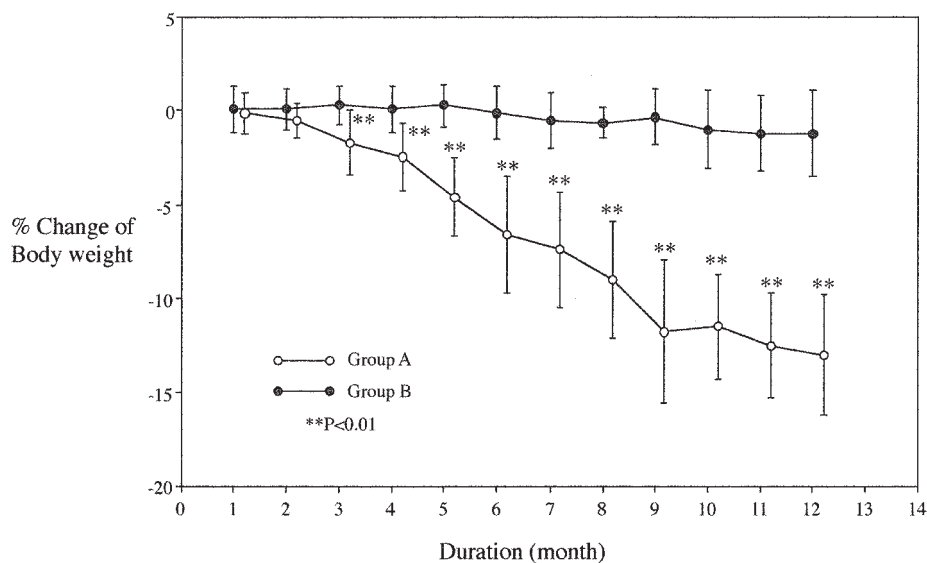


Fig. 1. Changes of weight reduction in hypertensive patients with obesity

Table 2. Background in patients with or without weight reduction

	Group A	Group B
N	10	15
Male/Female	5/5	8/7
Age	51.4 ± 11.1	51.5 ± 10.1
Waist-hip ratio	0.98 ± 0.05	0.96 ± 0.04

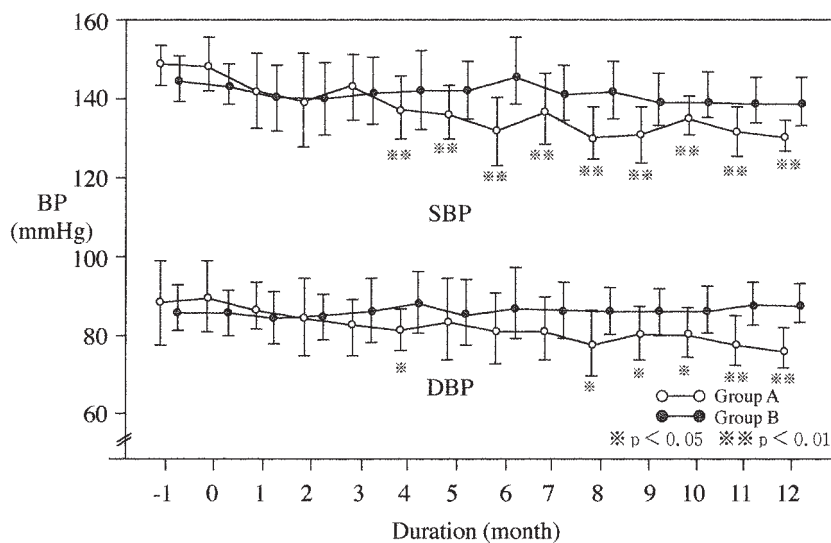


Fig. 2. Course of effect of weight reduction on blood pressure in hypertensive patients with obesity

られなかった。

3. 減量の変化率と降圧度との関係 (Fig. 3)

体重の変化率とMBPの降圧度について検討すると、両者に $r=0.79$ と正の相関が認められた。

4. 減量と尿中Na排泄量、血漿インスリン、脂質ならびに尿酸との関係 (Table 3)

空腹時血漿インスリン値はA群で $16.6 \pm 8.7 \text{ mU/l}$ から $9.3 \pm 4.1 \text{ mU/l}$ へと有意に低下した。B群では血漿インス

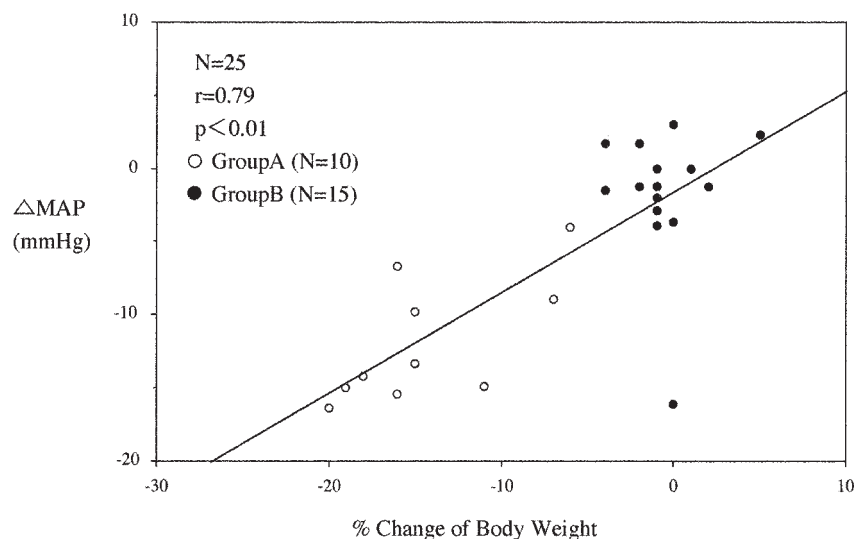


Fig. 3. Correlation between changes in mean arterial pressure (MAP) and that of body weight in hypertensive patients with obesity

Table 3. Findings of metabolic parameters after weight reduction in hypertensive patients with obesity

	Group A (N=10)		Group B (N=15)	
	before	after	before	after
Body weight (kg)	77 ± 12	67 ± 10*	75 ± 13	75 ± 13
Urinary Na (mEq/day)	187 ± 24	141 ± 16*	168 ± 18	159 ± 21
Insulin (mU/l)	16.6 ± 8.7	9.3 ± 4.1**	16.2 ± 15.6	15.7 ± 13.1
Total cholesterol (mg/dl)	223 ± 35	204 ± 25	230 ± 45	221 ± 45
HDL cholesterol (mg/dl)	51 ± 15	52 ± 11	55 ± 18	56 ± 17
LDL cholesterol (mg/dl)	129 ± 39	122 ± 20	136 ± 44	136 ± 43
Triglycerides (mg/dl)	210 ± 124	146 ± 71	193 ± 76	156 ± 51
Uric acid (mg/dl)	5.8 ± 1.4	5.6 ± 1.4	5.3 ± 1.4	5.2 ± 1.2

*p<0.05, **p<0.01

リン値に有意な変化は認められなかった。また TC, HDL-C, LDL-C, TG ならびに UA は A 群で TC と TG が低下する傾向にあったが、いずれも有意な変化ではなかった。

尿中 Na 排泄量は A 群で 187 ± 24 mEq/day から 141 ± 16 mEq/day へと有意に低下したが、B 群では 168 ± 18 mEq/day から 159 ± 21 mEq/day へと有意な変化は認められなかった。なお、食事療法開始前の A 群ならびに B 群の尿中 Na 排泄量に有意差は認められていない。

5. 減量が腎機能に与える影響 (Fig. 4)

GFR が 140 ml/min 以上の糸球体過剰濾過を呈する¹⁰⁾ 症例は 25 名中に 5 名 (20.0%) 存在した。

GFR は A 群で観察期 112.8 ± 31.2 ml/min, 12 カ月後 113.8 ± 25.8 ml/min, B 群で観察期 114.7 ± 37.1 ml/min, 12

カ月後 116.3 ± 31.1 ml/min といずれも有意な変化を認めなかった。RPF は A 群で観察期 446.9 ± 105.8 ml/min, 12 カ月後 493.1 ± 75.4 ml/min, B 群で観察期 478.1 ± 124.6 ml/min, 12 カ月後 493.2 ± 122.9 ml/min と、また FF は A 群で 24.0 ± 1.9% から 22.9 ± 2.3% へ、B 群で 23.8 ± 2.7% から 23.6 ± 2.1% へといずれも有意な変化が観察されなかった。

6. 減量による尿中アルブミン排泄量の変化 (Fig. 5)

尿中アルブミン排泄量は減量により A 群で 172.0 ± 70.8 mg/day から 95.6 ± 48.9 mg/day へと有意に低下した。B 群では 132.1 ± 69.3 mg/day から 135.5 ± 63.6 mg/day へと有意な変化は認められなかった。なお、尿中アルブミン排泄量は観察期の A 群ならびに B 群間に有意差は認められなかった。

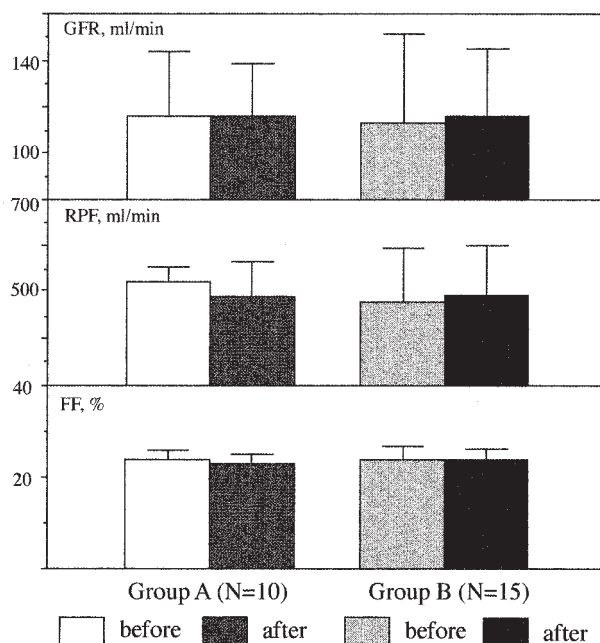


Fig. 4. Changes of renal function after weight reduction in hypertensive patients with obesity

7. 尿中アルブミン排泄量に影響を与える因子についての検討 (Table 4)

尿中アルブミン排泄量の変化率は減量の変化率と $r=0.60$, 空腹時血漿インスリン値の変化率と $r=0.52$, 血圧の低下率と $r=0.42$ と有意の相関が認められた。なお, 血清脂質, 尿酸ならびに尿中 Na 排泄量との間に相関は認められなかった。

尿中アルブミン排泄量に影響を与える因子について検討すると, 血圧の低下率, 空腹時血漿インスリン値の変化率, 減量の程度の関与が示唆された (Table 5)。

考 察

25名の肥満を伴う軽症高血圧に対して, 食事療法による減量が血圧, 微量アルブミン尿ならびに腎機能にどのような影響を与えるか検討した。25名のうち10名(40.0%)で治療開始時に比較して体重が5%以上減少した。体重が5%以上減少したA群ではSBP, DBP, 尿中Na排泄量ならびに空腹時血漿インスリン値が低下した。しかしながら, 体重減少が5%以下であったB群では血圧, 空腹時血漿インスリン値に有意な変化は認められなかった。また, 減量と血圧変化率との間に有意な正相関が認められた。腎機能に減量は大きな影響を与えなかったが, A群で尿中アルブミン排泄量は低下した。尿中アルブミン排泄量は減量, 降圧, 空腹時血漿インスリン値に影響されることが示唆さ

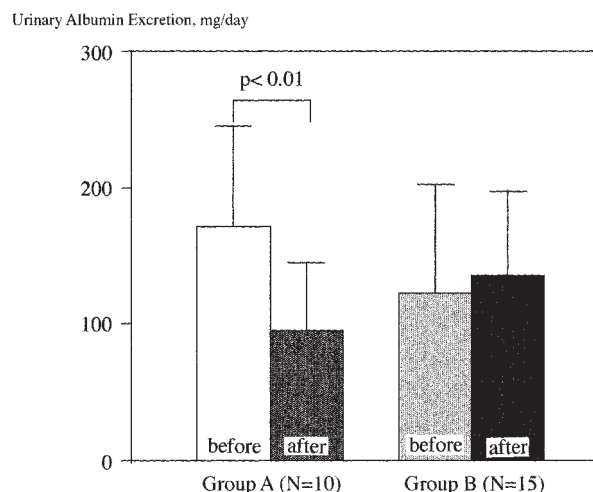


Fig. 5. Changes in urinary albumin excretion after weight reduction in hypertensive patients with obesity

Table 4. Relationship between % change of urinary albumin excretion and those of laboratory variables in hypertensive patients with obesity (N=25)

Boby weight	0.60**
Blood pressure	0.42*
Urinary Na	0.28
Fasting plasma insulin	0.52**
Total cholesterol	0.20
HDL cholesterol	-0.10
LDL cholesterol	0.06
Triglycerides	0.22
Uric acid	0.17

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

れた。

肥満を伴う高血圧では心拍出量の増加と循環血液量の増大が血行動態上の特徴である¹¹⁾。高血圧合併の有無に関係なく, 肥満では腎でのNa再吸収の亢進が報告されている¹²⁾。腎でのNa再吸収亢進が血圧上昇の引き金となり, Naバランスを維持するために圧利尿曲線は高いレベルにシフトする¹³⁾。この機序として, 交感神経系ならびにレニン・アンジオテンシン系(RA系)の活動亢進, インスリン抵抗性, 腎間質の静水圧上昇の関与が示唆されている¹²⁾。

近年, 肥満を伴う高血圧にレプチンと腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α)の関与が注目されるようになった。レプチンは脂肪細胞から分泌される新しいサイトカインであり, 視床下部に存在するレプチン受容体に直接作用し, 摂食抑制と交感神経活動亢進によるエネルギー

Table 5. Multiple regression analysis of factors for % change of urinary albumin excretion in hypertensive patients with obesity

Independent variables	Dependent variable : % change of urinary albumin excretion	
	β	p
Body weight	2.118	0.0244
Blood pressure	1.796	0.0153
Fasting plasma insulin	1.853	0.0197

Data are expressed as standardised regression coefficient (β) and p value.

ギー消費を促し、肥満の進展を抑制する¹⁴⁾。一方、肥満では脂肪組織におけるレプチン産生と分泌の増大が明らかにされており、血圧上昇に関与していることが報告されている¹⁵⁾。さらに TNF- α は炎症性サイトカインと考えられていたが、肥満では大型化した脂肪細胞が TNF- α を過剰に産生していることが判明してきた。TNF- α は骨格筋でのインスリン受容体活性化の阻害、インスリン受容体、細胞内基質である insulin receptor substrate-1 (IRS-1) および糖輸送担体 (glucose transporter-4 : GLUT-4) の発現を阻害することによりインスリン抵抗性を引き起こす可能性が示唆されている¹⁶⁾。しかしながら、今回、減量により脈拍数に有意な変化が認められなかったが、カテコラミン、血漿レニン活性、アルドステロン濃度、レプチンならびに TNF- α などのサイトカインの測定が行われておらず、このような因子が肥満を有する高血圧にどのように関与しているか明らかにできなかった。

本研究では減量により血圧は有意に低下した。減量の程度と MBP の低下が相関したことから、減量は肥満を伴う高血圧治療に有効な治療法であることが確認された。A 群では降圧とともに空腹時血漿インスリン値が低下し、尿中 Na 排泄量が減少した。しかしながら、A 群での尿中 Na 排泄量の低下は B 群に比較して食塩制限が良好に実施された可能性を否定できない。今回、対象とした肥満を合併する高血圧では空腹時血漿インスリン値が 10 mU/l 以上の高インスリン血症を呈する症例が多く認められた。減量によりインスリンが低下し、降圧したことから、インスリンが血圧上昇に関与している可能性が示唆された。インスリンが血圧上昇に関与する機序として以下のような可能性が推測される。すなわち、① 近位ならびに遠位尿管での Na 再吸収亢進^{17,18)}、② 交感神経活動の亢進による心拍出量、末梢血管抵抗の増大とレニン・アンジオテンシン系の亢進¹⁹⁾、③ 血管拡張作用の低下²⁰⁾、④ 血管壁の細胞増殖による肥厚と内腔狭窄²¹⁾、による機序である。インス

リン抵抗性と高血圧の関連については否定的な見解も存在するが¹²⁾、本研究では減量によるインスリンの低下が降圧に関与した可能性が高い。しかしながら、Na 再吸収と交感神経系、RA 系との関与は明らかにできなかった。

今回対象とした症例は全例、微量アルブミン尿 (尿中アルブミン排泄量 30~300 mg/day) を呈していた。減量に成功した A 群においてのみ有意にアルブミン尿が減少した。微量アルブミン尿は糖尿病、本態性高血圧の心血管系疾患の発症ならびに予後の予測因子となることが報告されている^{22,23)}。また、肥満を合併する高血圧での微量アルブミン尿の出現は糸球体静水圧の上昇と permselectivity の亢進が大きな役割を演じていることが示唆されている²⁴⁾。通常、血圧が上昇すると輸入細動脈は収縮し糸球体を保護するが、食塩感受性高血圧では皮質表層ネフロンでの輸入細動脈の収縮が十分でなく、その結果として糸球体静水圧が上昇し、微量アルブミン尿の出現する機序が報告されている²⁴⁾。今回、対象とした症例では GFR が 140 ml/min 以上の糸球体過剰濾過を呈した症例は 25 名中 5 名 (25%) であったが、減量の有無に関係なく、GFR、RPF ならびに FF に有意な変化は認められなかった。そして、尿中アルブミン排泄量は空腹時血漿インスリン値の変化率と相関したことから、インスリン低下が微量アルブミン尿減少に影響を与えた可能性は否定できない。高インスリン血症を合併する高血圧では心血管系合併症の頻度が高く、また尿中アルブミン排泄量の多いことがすでに報告されている²³⁾。また、インスリンが健常者ならびに糖尿病症例でアルブミン尿を増加させることが示唆されており²⁵⁾、インスリンが単独に、あるいはカテコラミン、アンジオテンシン II、グルカゴンなどとともに糸球体の permselectivity に影響を与え、微量アルブミン尿を出現させている可能性が高い²⁶⁾。

以上の検討から、肥満を合併する高血圧では減量がインスリン抵抗性を改善し、インスリンの低下が血圧低下と微量アルブミン尿の減少をもたらしている可能性が高い。

結 論

肥満を合併する高血圧では減量により有意に降圧し、微量アルブミン尿が改善したが、その機序として腎血行動態の変化というよりはインスリン関与の可能性が示唆された。

文 献

1. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1997 ; 338 : 1-7.
2. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension : The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967 ; 67 : 48-9.
3. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanism of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994 ; 23 : 381-94.
4. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ. Obesity-induced hypertension : Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993 ; 22 : 292-9.
5. 吉池信男, 西 信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 樫原英俊, 吉永英世, 小倉 浩, 小峰慎吾, 佐藤祐造, 佐藤則之, 佐々木 陽, 藤岡滋典, 奥 順治, 雨宮禎子, 坂田利家, 井上修二. Body Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連—多施設共同研究による疫学的検討—. *肥満研究* 2000 ; 6 : 4-17.
6. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-46.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization—International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151-83.
8. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2000年版. 東京 : 日本高血圧学会, 2000 : 14-15.
9. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 499-502.
10. Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined Renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995 ; 26 : 610-5.
11. Krieger DR, Landsberg L. Obesity and essential hypertension. In : Laragh JH, Brenner BM(eds) *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York : Raven, 1990 : 1741-57.
12. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000 ; 2 : 139-47.
13. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanism of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 1999 ; 892 : 91-107.
14. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning in the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.
15. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent : measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995 ; 1 : 1155-61.
16. Hotamisligil GS. The role of TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999 ; 245 : 621-5.
17. Baum M. Insulin stimulated volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1104-9.
18. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976 ; 58 : 83-90.
19. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension : role of insulin and the sympathetic nervous system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 ; 23(Suppl 1) : 1s-8.
20. Resnic LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "Syndrome X". *Am J Hypertens* 1993 ; 6 : 123s-34.
21. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V. Forearm resistance vessel abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 1997 ; 30 : 654-9.
22. Messent JW, Elliot TG, Hill RG, Jarret 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.
23. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 ; 9 : 143-7.
24. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients : a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertens* 1994 ; 23 : 195-9.
25. Mogensen CE, Christensen NJ, Gundersen HJG. The acute effects of insulin on heart rate, blood pressure, plasma noradrenaline and urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1980 ; 18 : 453-7.
26. Hilsted J, Christensen NJ. Dual effect of insulin on plasma volume and transcapillary albumin transport. *Diabetologia* 1980 ; 18 : 453-7.