



Orion Diagnostica



微量白蛋白尿症
临床应用手册

MA





微量白蛋白尿症(MA)

临床应用手册

本手册内容包括：微量白蛋白尿症的概述，有效的诊断方法和临床治疗手段，以及一些预防措施。

微量白蛋白尿症检测是一项筛选发生肾病的高危人群的诊断工具，糖尿病（1型和2型）与高血压是两个主要的被检测人群，他们能从此项检测中获益。

肾病是糖尿病最常见与最严重的并发症之一。有微量白蛋白尿症的病人，其心血管意外的发生率和早死率大大增加。

现今已有许多可靠的方法检测微量白蛋白尿症，譬如床旁

快速检测系统。

微量白蛋白尿症的诊断提示临床医生应给予患者进一步的治疗，因为早期有效的治疗可中止甚或逆转肾病的进展。

微量白蛋白尿症检测是一项省钱有效的措施，可使患者得到早期治疗，继而减少以后进行透析与其它一些昂贵的末期治疗方案。

目录

定义和简介	4	筛选、监测和治疗	16
发病机理	6	方法	16
概要	6	变异及干扰	16
血液动力学	7	糖尿病	18
代谢	8	检出微量白蛋白尿症后的措置	20
代谢综合征	9	高血压	23
临床意义	10	经济方面	24
概要	10	结论	25
糖尿病	10	附录：肾脏如何工作的	26
高血压和心血管病	14	肾脏如何工作的	26
其他并发症	15	血液的旅行	26
妊娠先兆子痫	15	尿液微量白蛋白分析实验室	28
癌症化疗	15	QuikRead MA	28
急性感染性肾炎	15	Turbox MA	28
		免疫透射比浊试剂	29
		参考文献	30

定义和简介

微量白蛋白尿症是指：尿液中白蛋白量低浓度升高，其升高范围是 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 20-200mg/L, 或者 30-300mg/24h。

过去，用化学法试纸条（用于尿常规试验中测试尿液总蛋白）无法检测出尿液中白蛋白的这种低浓度的增高。

方法学改进之后，可用免疫比浊法准确地测出这一低浓度范围的白蛋白水平^[1]。

微量白蛋白尿症是糖尿病和高血压患者一个很重要的肾功能减退的临床指标。持续性地尿蛋白排泄增多和肾小球滤过率增高，导致出现微量白蛋白尿症。当化学法试纸条测出阳性蛋白尿时，病人已经是大量白蛋白尿症和临床肾病。患者

得不到及时治疗，会向尿毒症发展，须作透析或肾移植了。

微量白蛋白尿症也是动脉粥样硬化疾病、心血管死亡率和总死亡率的一个独立预报指标。尿白蛋白排泄率增高，说明毛细血管的白蛋白透过率增高，所以是微血管病变的一个指标。

微量白蛋白尿症的初起（尿白蛋白排泄率刚超过微量白蛋白尿症的低限）即为进行性微血管和大血管疾病（肾病、动脉粥样硬化、冠心病、视网膜病等）的最有意义的信号。心血管病伴有微量白蛋白尿症的原因是内皮机能障碍、高血压、脂类代谢异常、胰岛素抵抗、蛋白糖化。^[2]

表1 微量白蛋白尿症的定义^[1]

定时采集的尿标本	白蛋白排泄率20-200ug/min
24小时尿标本	白蛋白排泄率30-300mg/24h
随机尿标本 (最好是第一次晨尿)	白蛋白浓度20-200mg/l

发病机理

概要

微量白蛋白尿症的发生，可能和代谢和血液动力学改变了肾脏微循环有关。

一方面，持续高血压引起肾小球囊内压增高，毛细血管内蛋白逸出，如白蛋白；

另一方面，代谢紊乱直接改变肾小球基底膜及其选择性透过率，继而累及肾小球功能，最终导致肾小球硬化。

因此，由于不同的疾病，其发病机理各有侧重，在安排治疗计划时，应多方考虑。^[3]

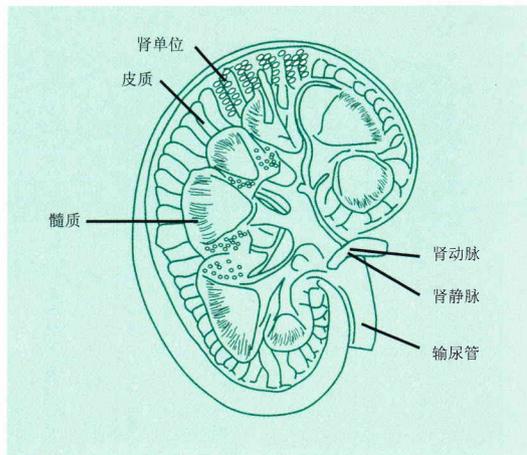


图1. 肾脏结构

肾小球位于肾单位中，是肾脏的主要滤过组分

血液动力学

肾小球流体静压力，通常是由进出肾小球血管（入球和出球动脉）的收缩 - 舒张来调节的。

如果这种自动调节功能失调，会造成肾小球流体静压力增高，使尿白蛋白排泄率增高，从而形成微量白蛋白尿。^[4] 在盐敏感性高血压中，摄入的盐会扰乱肾脏血流，造成肾小球囊内压增高。其实，在易发肾衰的高血压病人中（黑人、肥胖者、老年人、糖尿病人），盐敏感现象是很常见的。^[5]

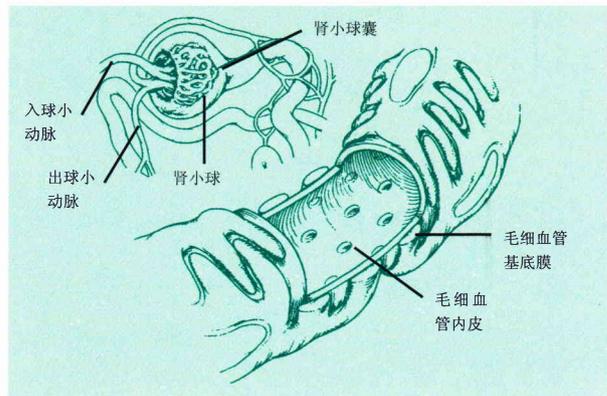


图2。如图为肾小球过滤膜。入球小动脉送血液进入肾小球囊过滤。肾小球过滤血液，然后出球小动脉将过滤过的血液由肾小球囊送到肾髓质。肾小球滤出液传送到肾小管最后到达远端的膀胱。

代谢

由于糖尿病是一种慢性高血糖症，因此血糖代谢的紊乱可能导致糖尿病肾病的发生。肾血液动力学和肾小球基底膜的选择性渗透功能共同决定了尿白蛋白的排泄率。^[3,6]

肾小球基底膜的阴离子电荷的丢失也会引起微量白蛋白尿症，这种现象已经在糖尿病患者中观察到。在这些病人中，增高的终末糖化产物（AGE）结合并中和基底膜上的阴离子蛋白，从而增加了白蛋白的跨膜转运。

1型糖尿病患者尿白蛋白排泄量与 AGE 产物的沉积量相关。微量白蛋白尿症发生的危险性随着血中糖化血红蛋白 HbA_{1c} 增高而增加^[7]。近期的研究表明，健康人微量白蛋白尿症的发生，和肾小球电荷选择性功能受损有关。

代谢综合症

微量白蛋白尿和代谢综合症经常同时发生，后者包括高胰岛素血症和胰岛素拮抗、甘油三酯增高、高密度脂蛋白（HDL）下降、高血糖和高血压。这些都是糖尿病危险因素，然而在非糖尿病人及前驱糖尿病人中观察到有这些危险因素。^[8]

前面我们曾经讨论过高血糖和高血压所扮演的角色，但是，我们还不能确定这些危险因素和微量白蛋白尿症之间是否存在确切的因果关系。不过，我们已经知道这些危险因素是微量白蛋白尿症和进行性肾病的独立危险因素。^[9] 事实上，代谢综合症是糖尿病人发生白蛋白尿症的最有力的预测指标。^[8]

表 2. 代谢综合症的特征^[8,10]

高胰岛素血症

胰岛素拮抗

血清甘油三酯上升

血清高密度脂蛋白胆固醇下降

血糖上升

高血压

临床意义

概要

测试白蛋白排泄率，可了解肾小球的情况（包括肾小管重吸收功能）。微量白蛋白尿症本身是否影响肾功能减退？至今未明，但微量白蛋白尿症确实是肾病的症状。^[11] 微量白蛋白尿症还是发生进行性肾病和心血管疾病危险的可靠指标。微量白蛋白尿的降低表示治疗有效。^[12]

微量白蛋白尿症是预报肾病和心血管病危险的指标，测定尿微量白蛋白可以观察疗效。

糖尿病

微量白蛋白尿症的出现是肾病的第一个信号。病人持续

存在微量白蛋白尿表明病人初发肾病。在糖尿病肾病进程中，第一个可测试的肾功能改变是高滤过率，随之出现微量白蛋白尿。1型和2型糖尿病病人的尿白蛋白排泄率持续超过20 μ g/min，发展到临床肾病的危险增高20倍。1型糖尿病病人的尿白蛋白排泄增高，是糖尿病肾病、临床肾病进展、肾病末期的高度预报指标，有一半的1型糖尿病病人，在10年内由临床肾病进展到终末期肾病，超过2/3的患者在20年内发展为末期肾病。

微量白蛋白尿症最早出现，是糖尿病肾病和终末期肾病的早期预测指标。

不进行专门治疗，20%~40%有微量白蛋白尿症的2型

糖尿病人会进展到临床肾病，20%会在20年内由临床肾病进展到终末期肾病。一旦肾功能损害严重，肾小球滤过率开始降落，其速率因人而异，不过在1型和2型糖尿病患者之间没有显著差异。^[13]

除了是肾病的第一个症状以外，白蛋白尿症又是1型或2型糖尿病患者并发心血管疾病的发病率和死亡率极大增高的预后指标。^[8,14] 这样，通过微量白蛋白尿检测筛选出血管病患者。应给予这些患者积极的治疗，降低所有心血管危险因素，包括降低血液胆固醇。在2型糖尿病患者中，微量白蛋白尿及代谢综合症的一些指标的同时存在是极为常见的。^{[5,8,15-}

17]

2型糖尿病患者尿白蛋白排泄增多是进行性肾病、动脉粥样硬化、心血管死亡率与总死亡率的强有力的独立的预报指标。^[18] 而胰岛素抵抗将预示尿白蛋白排泄增高，并继发微量白蛋白尿症。^[9,19] 令人感兴趣的是，约20%的2型糖尿病合并终末期肾病患者，其肾病非由糖尿病来，而是由代谢综合征的其他原因形成。^[20]

微量白蛋白尿症是1型或2型糖尿病患者心血管发病率和死亡率增高的预兆指标。

微量白蛋白尿症患者，应接受积极的治疗，降低包括血液胆固醇在内的所有心血管危险因素。



为了预防终末期肾病，要鉴别出高危个体并找出有效的方法，这是所面临的临床挑战。^[16]

如2型糖尿病可预防一样，对两种主要类型的糖尿病人，良好地控制血糖和血压，可预防肾并发症。^[21] 如上所述，监测尿白蛋白排泄率可评价保肾治疗的有效性。

降低蛋白尿与降低向终末期肾病的进展密切相关。^[12]



表3 糖尿病肾病的分期^[21]

分期	特征
正常白蛋白尿	尿白蛋白排泄率正常 ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}$)
微量白蛋白尿症	尿白蛋白排泄率增高 ($20 - 200 \mu\text{g}/\text{min}$), 持续性微量白蛋白尿
初期糖尿病肾病	(半年内测试3次, 至少有2次阳性), 或者伴有高滤过率, 血压上升
早期临床糖尿病肾病	临床蛋白尿 (尿白蛋白排泄率在半年内3次测试中, 有2次以上 $>200 \mu\text{g}/\text{min}$, 或尿常规蛋白试管测试阳性), 高血压
晚期糖尿病肾病	进行性蛋白尿, 高血压, 肾小球滤过率减退 (肌酐清除率降低)
末期肾病	尿毒症, 肾病综合征, 需要透析或肾移植

高血压和心血管病

即使没有糖尿病，高血压和白蛋白排泄之间也有关联。^[14, 22-24] 糖尿病人中，仅 40% 或更少合并原发性高血压的病人发生微量白蛋白尿，并且也不一定有很高的血压。^[22] 发生微量白蛋白尿的高血压病人，常具有盐敏感性高血压，抽烟嗜好及一些与代谢综合征有关的代谢和血液动力学的异常变化。原发性高血压患者检测尿微量白蛋白是很重要的一件事，可以检出具有高危靶器官损害的亚组病人，^[22, 25] 这些检测可以预防一些并发症的发生，如高血压肾病的发生。

（应在高血压患者中进行微量白蛋白尿症的筛选，从而鉴别出有靶器官损伤危险的高危人群。）

即使没有糖尿病，微量白蛋白尿症与心血管危险因素、心血管意外及死亡率相关。在对糖尿病人，尤其是 2 型糖尿病人的综合及有效的治疗中，对心血管疾病的预防和治疗是很重要的一部分。虽然高血压和高胆固醇血症等危险因素可导致心血管疾病，而微量白蛋白尿症已有证据是一个更好的微血管损伤的评估指标，也是一个更好的心血管意外的预测指标。研究发现尿白蛋白排泄与空腹胰岛素浓度直接相关，还与冠状动脉疾病血管造影结果直接相关。^[8] 在非糖尿病人中，微量白蛋白尿不仅反映了肾脏状态，而且反映更广泛的血管损伤。^[17, 25, 26]

（在非糖尿病人中，微量白蛋白尿症与心血管危险因素相关，与死亡率升高相关。）

其他并发症

妊娠先兆子痫

先兆子痫的发病率在糖尿病妊娠者中明显增高，形成较高的长期发病率和死亡率。

1型糖尿病人的妊前微量白蛋白尿症，可预报先兆子痫。^[27]无糖尿病的高危产妇，微量白蛋白尿是高血压并发症的强有力预报指标，与出生重量显著相关。^[28,29]

癌症化疗

某些抗癌药物具有肾毒性，以至于癌症的治疗效果受到限制。^[30] 化疗导致的肾功能衰退，通常包括肾血管或结构的损伤、溶血性尿毒症综合征及肾前灌注不足。

微量白蛋白尿是肾小球损伤的高灵敏指标，而血清胱蛋白酶抑制剂C(cystatin C)则是检测早期肾小球滤过率降低的敏感方法。^[31]

进行顺铂(cisplatin)治疗时，微量白蛋白尿是早期肾小球损伤的检测指标。^[32]

异环磷酰胺(ifosamide)治疗时，也以尿蛋白排泄率测试监控。^[33]

肾功能早期损伤的检测可用于化疗剂量更精确的调整。

急性感染性肾炎

在急性感染性肾炎发作后，可检测微量白蛋白尿作长期随访。^[34]

筛选、监测和治疗

方法

筛选微量白蛋白尿症有三种方法：

1. 测首次晨尿的白蛋白浓度或随机尿标本的白蛋白/肌酐比例。
2. 24小时尿的白蛋白排泄量，也可同时测肌酐与肌酐清除率。
3. 定时尿标本（4小时及以上或过夜）的白蛋白排泄率或浓度。

第一种方法可以很方便地在医生诊所实施，通常可得到准确的信息。由于白蛋白排泄受饮食影响较大，最好用首次或其他晨间尿。如无法在这一时间段采集，最好对同一病人在同一时间段采集样本。

检测微量白蛋白尿需要采用特殊的方法，如免疫比浊法，因为一般方法测试灵敏度不够。

尿白蛋白排泄超过 $30\text{mg}/24\text{h}$ ， $20\ \mu\text{g}/\text{min}$ 或 $20\text{mg}/\text{L}$ ，则认为有微量白蛋白尿症存在。

变异及干扰

尿白蛋白排泄率明显依生理参数而定，对干扰因数也相当敏感，个体变异（CV%）为30-50%，相应的日间变异（CV%）为50-100%。

表4. 白蛋白排泄率的界定^[21]

类型	24小时尿 (mg/24h)	定时尿 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	随机尿 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 肌酐)
正常	< 30	< 20	< 30
微量白蛋白尿症	30 - 300	20 - 200	30 - 300
临床白蛋白尿症	> 300	> 200	> 300

鉴于尿白蛋白排泄率变异较大，在3-6个月内，三次测试有二次异常，才可作出判断。24小时内的运动、感染、发热、充血性心衰、明显高血糖、明显高血压、脓尿、血尿等，也可使尿白蛋白排泄增高。



20-50%的糖尿病肾病患者，晚上白蛋白排泄率比白天高。劳累后、尿路感染、急性病、术后即时、甚或大量饮水后不宜留取尿标本。

另外，尚需注意肾小管性及肾后性原因形成的白蛋白尿。^[36]

直立体位、饮食、短期高血糖、运动、尿路感染、明显高血压、心衰、和急性发热疾病，可以造成尿白蛋白排泄的暂时性升高。

微量白蛋白尿的测试，半年内至少三次，其中二次以上阳性，即可诊断为微量白蛋白尿。

微量白蛋白尿症的诊断的依据是：不同时间测三次，其中应有二次以上为阳性。

糖尿病

所有的1型和2型糖尿病人应每年测至少一次尿微量白蛋白。^[2, 12, 37, 38]

如1型糖尿病人呈现阳性，则其治疗应着重于降低尿白蛋白排泄及中止肾功能的进一步衰退。^[16]

对2型糖尿病，微量白蛋白尿是心血管危险增高的重要指标，^[39] 应每2~3月检测一次，观察其变化，直到尿液微量白蛋白的水平稳定下来。如果检测出有微量白蛋白尿症，应及

时采取措施进行控制。这些控制措施包括四个方面，后面会详细介绍。

已被诊断是微量白蛋白尿症患者，应每2~3月复测尿液微量白蛋白水平。

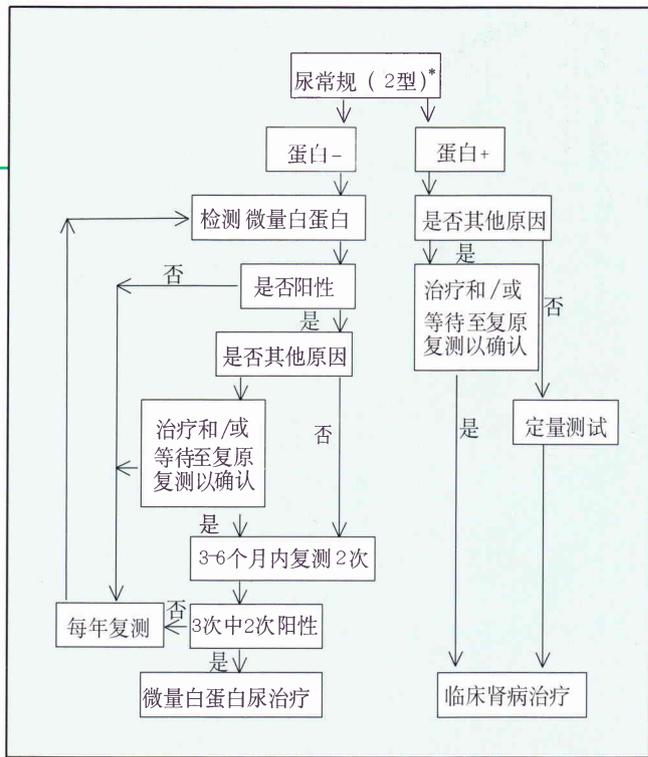


图 3. 微量白蛋白尿的检测

*1 型糖尿病人在病程5年后检测微量白蛋白尿

Copyright 2001 American Diabetes Association

(美国糖尿病协会)

检出微量白蛋白尿症后的措置

第一，基本原则是有效地控制**血糖**。高血糖使得糖化产物增高，直接损伤肾小球基底膜。

一些主要的研究显示，使用强化治疗降低血糖浓度，可减少视网膜病、肾病和神经系统的并发症。^[16, 40, 41]

UKPDS（英国前瞻性糖尿病研究）显示，常规治疗中，HbA_{1c}中位数从7.9%降至7.0%时，总的微血管并发症降低25%^[37]

第二，**高血压**应得到有效的治疗。对伴有微量白蛋白尿症的糖尿病人来说，治疗目标是125-130/75-80mmHg。^[26, 37]且应务必达到。^[41, 42]

UKPDS显示，血压平均降到144/82mmHg，会显著减少中风、与糖尿病有关的死亡、心衰、微血管并发症和视力减退。

血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）可降低尿白蛋白排泄，被认为是高血压兼有糖尿病人的第一线药物。在一些主要的文献中显示，ACEI不仅可有效降低血压和蛋白尿，还可逐步减小微量白蛋白尿和大量白蛋白尿病人肾小球滤过率的减退。^[43-48]与其他抗高血压药物相比，ACEI强有力的降低尿蛋白的作用是基于出球动脉的舒张，及随之而来的肾小球流体静力压的降低。然而，不能排除这些药物对肾小球基底膜选择性渗透的直接作用。

单用 ACEI 控制血压不理想的病人，可考虑应用利尿剂和 / 或钙阻滞剂。

第三，患者应积极戒烟。

无论对糖尿病性或非糖尿病性的进行性肾病，吸烟都是一个附加的独立的危险因素，对病人的预后也起很不好的作用。^[49] 吸烟与微量白蛋白尿的升高相关，可成倍地加速进

展到终末肾病，而有文献报道，终止吸烟可使这些进展逆转。^[29, 50, 51]

第四，限制蛋白摄入。

因为这样可使 1 型糖尿病人明显降低尿白蛋白排泄，降低肾功能减退的速率，可以在营养师的指导下达到最佳效果。

表 5. 检出微量白蛋白尿症后的措置^[41]

中止微量白蛋白尿的进程	目标
1.有效控制糖代谢	HbA1c < 7.0%
2.ACEI有效治疗高血压,需要时可用利尿剂和钙阻滞剂	血压: 125-130/75-80mmHg
3. 戒烟	
4. 限制蛋白摄入	

高血压

原发性高血压病人测试微量白蛋白尿是非常重要的，这可以检出靶器官损伤的高危人群。^[22, 23, 52] 这些病人通常有一些血管系统与代谢并发症的危险因子，如肥胖、高血脂、不耐糖等等，所以应尽可能有效地治疗原发疾病（目标血压130/80mmHg）。^[53]

研究结果表明ACEI已成为第一线药物。已证实ACEI可显著降低从微量白蛋白尿向大量白蛋白尿、一般肾病向晚期肾病的进展，即使对非糖尿病人也有此效果。^[54-58] 同时也可减少发生心血管意外的危险，而不致增高与糖尿病有关的副作用（如钙阻滞剂和β阻滞剂控制血糖的副作用）。

纠正上述异常状况的措施包括改变生活方式，药物治疗和控制血压，这样可有效降低肾病、糖尿病、心血管病的发病。^[59]

伴有微量白蛋白尿的高血压病人的目标血压为130/80mmHg。

ACEI可显著减缓微量白蛋白尿向临床蛋白尿的进展。

尿白蛋白排泄的降低，已确定与肾病和其他微血管、大血管并发症的改善相关。



与糖尿病相比，伴有微量白蛋白尿的非糖尿病高血压病人还没有确切的治疗措施，尚无文献表明，微量白蛋白尿的纠正是否能避免心血管肾病并发症的发生。

但是，微量白蛋白尿的存在将提醒医生注意其他危险因子的影响，并且采取有效地治疗手段，减少这些危险因子促发临床症状的机会。

经济方面

近 1/3 的糖尿病人会发生肾脏并发症，包括晚期肾衰。在美国，糖尿病肾病是晚期肾衰的最主要原因。这些病人需要透析或肾移植，花费都很昂贵，并且会显著影响病人的生活质量。

进行微量白蛋白尿筛选的费用，每年约为 2 亿 6 千万美元（假定美国的 1300 万糖尿病人每人每次测试花费 20 美元），而检测和治疗这些病人的总费用约为每年 20 亿美元。反之，糖尿病肾病病人的治疗费用则远远超过这些（每年约 34 亿美元）。

更大的收获是，糖尿病人检测微量白蛋白尿，可以预防糖尿病肾病这一糖尿病的常见并发症。^[60]

从糖尿病中筛选微量白蛋白尿病人可以明显降低总治疗费用。

结论

在糖尿病和高血压的常规控制措施中，检测微量白蛋白尿是一个简便、有效、廉价的方法。

针对糖尿病人而言，同时检测微量白蛋白尿和糖化血红蛋白HbA_{1c}，可以更好地监控及治疗糖尿病。

而对于高血压病人来说，无论他有没有糖尿病，微量白蛋白尿症检测1)筛选出发生高血压器官损伤的高危人群，2)提醒医生注意其他可能存在的危险因子，3)监控治疗的效果。

更广泛地说，微量白蛋白尿的发生及加重，可用于亚临床肾功能减退的早期检测，及作为初发进行性肾病的指标。

早期检测出肾脏损伤，便于医生采取更有效的保护性治疗措施。重要的是要认识到：监控微量白蛋白尿，总是可以减少进展到晚期肾病的可能性。

附录：肾脏如何工作的

肾脏如何工作的

每个肾脏约有一百万个小的结构称为肾单位。肾单位的起始部分是个杯型的肾小球囊，接下去就是肾小管。肾单位的两个部分分布在肾脏的两个不同的区域：

- › 肾小球囊在肾脏的皮质部分。
- › 肾小管从皮质部分向内延伸至肾髓质。

血液的旅行

如果肾脏的每个肾单位头脚相连，其长度约有8公里。肾动脉支脉向肾单位供血。在肾小球囊中，入球小动脉分成毛细血管网团称为肾小球。这些毛细血管网团出了肾小球囊又重新汇聚成出球小动脉。以后这根血管再次分支成另一个缠绕肾小管的毛细血管网。

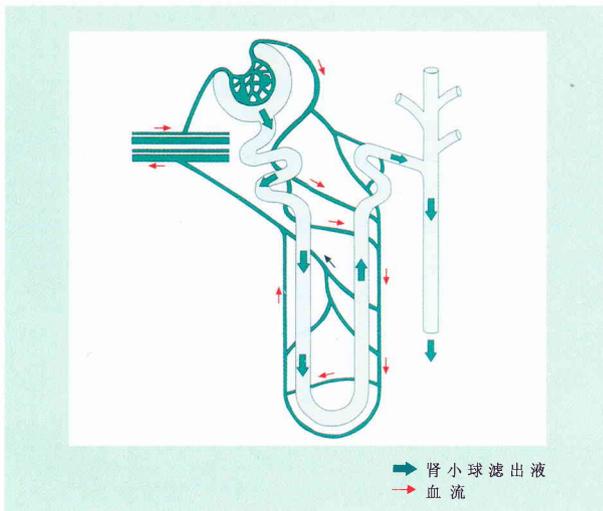


图4 肾单位中血液和肾小球滤出液的流向

第一步、 血液从肾动脉流入肾小球。

第二步、 肾小球内的高血压将水、葡萄糖、尿素和盐分透过毛细血管壁压入肾小管中，蛋白分子和血细胞太大了，所以还留在血液中。

第三步、 血液离开肾小球，流到缠绕着肾小管的毛细血管。

第四步、 肾小球滤出液沿着肾小管流动。

第五步、 所有的葡萄糖和大部分的水和盐分重吸收入周围的毛细血管内，维持它们在血液中的正常浓度。

第六步、 尿素和其它不需要的成分留在滤出液中。它们继续在肾小管中流动，最后到达膀胱。

第七步、 血液流出肾脏到肾静脉。

尿液微量白蛋白分析实验室

Quik Read MA

快速尿液微量白蛋白检测系统

QuikRead 101分析仪..... Cat. No. 06040

>可进行全血、血清和血浆的CRP测定

>可进行尿液微量白蛋白的测定

QuikRead MA 试剂盒..... Cat. No. 06014

QuikRead MA 质控液..... Cat. No. 67881

Turbox MA

供中小型实验室的批量检测尿液微量白蛋白

Turbox Plus 散射比浊分析仪..... Cat. No. 67977

>包括十八项特定蛋白检测

Turbox MA 试剂盒..... Cat. No. 67560

>缓冲液, 空白缓冲液, 抗血清, 定标液, 磁卡,
说明书

免疫透射比浊试剂

临床生化分析仪上使用

MA 试剂盒.....Cat. No. 67352

- >白蛋白抗血清 5ml
- >五点定标液 5ml x 5
- >质控液 2ml x 2
- >反应缓冲液 200ml



参考文献

1. Mogensen CE et al: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-84.
2. Cooper ME: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy (seminar article). *Lancet* 1998;352:213-219.
3. Shostak A, Wajsbrodt V, Gottoib L: Protective effect of aminoguanidine upon capillary and submesothelial anionic sites. *Microvasc Res* 2001;61:166-178.
4. Imanishi M, Yoshioka K, Konishi Y, Okumura M, Okada N, Sato T, Tanaka S, Fujii S, Kimura G: Glomerular hypertension as one cause of albuminuria in type II diabetic patients. *Diabetologia* 1999;42:999-1005.
5. Kohler KA, McClellan WM, Ziener DC, Klembaum DC, Boring JR: Risk factors for microglobulinuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2000;36:903-913.
6. Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, Holmberg C: Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria. *Ann Med* 2001;33:526-533.
7. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH: Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-5.
8. Tuttle KR, Puhlmann ME, Cooney SK, Short R: Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am J Kidney Dis* 1999;34:918-925.
9. Ekstrand AV, Groop P-E, Gronhagen-Riska C: Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1991;13:3079-3083.
10. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen M-R, Groop L: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-1154.
11. Adler SG, Kang S-W, Feld S, Cha DR, Barba L, Striker L, Striker G, Riser BL, LaPage J, Nast CC: Glomerular mRNAs in human type 1 diabetes: biochemical evidence for micro-albuminuria as a manifestation of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;60:2330-2336.
12. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal disease (Review). *Lancet* 2001;357:1601-1608.
13. Rudberg S, Osterby R: Decreasing glomerular filtration rate—an indicator of more advanced diabetic glomerulopathy in the early course of microalbuminuria in IDDM adolescents? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1149-1154.
14. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkoff A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-426.
15. Forsblom CM, Kanninen T, Lehtovirta M, Saloranta C, Groop LC: Heritability of albumin excretion rate in families of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1359-1366.
16. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen D: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999;353:617-622.
17. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Haggblom M, Groop L: Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467-473.
18. Alzaid A: Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care* 1996;19:79-89.
19. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, Koivula TA, Hamoinen A: Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:449-456.
20. Ritze E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996;27:167-194.
21. Skyler JS: Microvascular complications: retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 2001;30:833-856.
22. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications (Review). *Am J Kidney Dis* 1999;34:973-995.
23. Viberti CC, Thomas S: Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1999;34:1139-1141.
24. Voros F, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L: Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2257-2260.
25. Calvino J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sanchez-Guisande D: Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;34:996-1001.
26. Pedrinelli R: Microalbuminuria in essential hypertension: Marker of systemic vascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:379-396.
27. Ekbohm P: Pre-pregnancy microalbuminuria predicts pre-eclampsia in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1999;353:377.
28. Bar J, Hod M, Erman A, Friedman S, Geleterer I, Kaplan B, Boner G, Ovadia J: Microalbuminuria as an early predictor of hypertensive complications in pregnant women at high risk. *Am J Kidney Dis* 1996;28:220-225.
29. Biesenbach G et al: Abnormal increases in urinary albumin excretion during pregnancy in IDDM women with pre-existing microalbuminuria. *Diabetologia* 1994;37:905-10.
30. Kintzel PE: Anti-cancer drug-induced kidney disorders: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2001;24:19-38.
31. Hamoinen A, Kouri T, Wirta O, Lehtimäki T, Rantalaiho V, Turjanmaa V, Pasternack A: Evaluation of plasma cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999;52:363-370.
32. Daugaard G: Cisplatin nephrotoxicity: experimental and clinical studies. *Danish Medical Bulletin* 1990;37(1):1-12.

33. Lee BS, Lee JH, Kang H-G, Hahn H, Lee JH, Shin HY, Ha IS, Cheong HI, Ahn HS, Choi Y: Ifostamide nephrotoxicity in paediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 2001;16:796-799.
34. Pinto SWL, Sesso R, Vasconcelos E, Watanabe YJ, Pansute AM: Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:249-255.
35. Hansen HP, Hovind R, Jensen BR, Parving H-H: Diurnal variations of glomerular filtration rate and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:163-168.
36. Guder WG, Hofmann W: Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993;26:277-82.
37. American Diabetes Association, Position statement Diabetic nephropathy; 2002, 25, Supplement 1.
38. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-229.
39. Stehouwer CDA, Yudkin JS, Fioretto P, Nosadini R: How heterogeneous is microalbuminuria in diabetes mellitus? The case for benign and malignant microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2751-2754.
40. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
41. UKPDS (UK Prospective Diabetes study trial) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
42. Hostetter TH: Prevention of end-stage renal disease due to type II diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:910-912.
43. Kiberd BA, Jindal KK: Routine treatment of insulin-dependent diabetic patients with ACE inhibitors to prevent renal failure: an economic evaluation. *Am J Kidney Dis* 1998;31:49-54.
44. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amer P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type II diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
45. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HDPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HDPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
46. Brenner BM, Cooper M, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL study investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type II diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
47. Buter H, Navis G, Dullaart RPF, de Zeeuw D, de Jong PE: Time course in the antiproteinuric and renal hemodynamic responses to losartan in microalbuminuria (DDM). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:771-775.
48. Furberg CD, Pitt B: Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1456-1460.
49. Orth SR, et al: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-77.
50. Gambaro C, Verlati F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, Bertaglia G, Masiero M, Checchetto S, Baggio B: Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:562-567.
51. Sawicki PT et al: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:126-31.
52. Ruilope LM: Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2-5 (suppl 2)
53. Ritzi E and Reinhold S: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(15):1127-1133.
54. D'keefe JH, Wetzell M, Moe RR, Brosnahan K, Lavie KJ: Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1-8.
55. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
56. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and non-diabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000;35:695-707.
57. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S, for the HOPE investigators: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
58. Maschio C, Alberti D, Janin G, Locatelle F, Mann JFE, Montolese M, Ponticelli C, Ritzi E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
59. Osterby R, Bangstad H-J, Rudberg S: Follow-up study of glomerular dimensions and cortical interstitium in microalbuminuric type 1 diabetic patients with or without antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1609-1616.
60. Price C.P, Hicks J.M, Point-of-Care Testing; AACCC Press 1999.