

# Microalbuminurie et hypertension artérielle

A. Hornych, R. Asmar

L'hypertension artérielle permanente non traitée se complique le plus souvent par l'atteinte des organes cibles tels que le cœur, les vaisseaux ou le rein. Cependant, à un stade précoce, l'hypertension artérielle (HTA) légère à modérée peut être accompagnée d'une atteinte rénale d'abord fonctionnelle (réversible ou non) ou organique par la suite. L'apparition d'une protéinurie ou d'une réduction de la filtration glomérulaire ont longtemps constitué les stigmates de l'atteinte rénale de l'HTA. La protéinurie est généralement faible en cas d'HTA modérée (0,3-1,0 g/24 h), des taux plus élevés apparaissent dans l'HTA sévère 3,0-5,0 g/24 h. C'est le mérite de Parving *et al.* [1] d'avoir montré que, même en absence d'une protéinurie détectable par les tests habituels d'Albustix (sensibilité de 0,3 g/l), l'albuminurie chez les hypertendus peut être 10-20 fois supérieure aux valeurs trouvées chez les

sujets normaux [2]. En utilisant une méthode ultrasensible (radioimmunologique) pour la détection de l'albumine dans les urines, Miles *et al.* [3] ont montré chez les sujets normotendus et hypertendus traités, équilibrés ou non, que le taux d'albuminurie est positivement corrélé au niveau de la pression artérielle (PA) systolique, diastolique et moyenne ( $p < 0,001$ ). La mesure simultanée de l'excrétion urinaire de la  $\beta$ -2-microglobuline, ne montre pas d'augmentation et suggère l'origine glomérulaire de l'albuminurie. Ainsi, l'albuminurie constitue un témoin d'une microangiopathie avec extravasation des protéines plasmatiques qui serait réversible chez les hypertendus traités et dont la PA est bien équilibrée.

Suite à cette publication principale, l'intérêt du dépistage de l'albuminurie et désormais de la microalbuminurie, a été surtout repris par les diabétologues. En effet, Mogensen [5] a montré que la microalbuminurie est un facteur prédictif de néphropathie clinique, et un facteur pronostique indépendant de mortalité précoce chez les diabétiques. Marre *et al.* [6] ont montré que la microalbuminurie, ainsi que la réduction de la fonction rénale, sont réversibles par la réduction de la pression artérielle chez les diabétiques normotendus. D'autres travaux ont confirmé que la microalbuminurie constitue un marqueur du risque cardiovasculaire aussi chez des patients non diabétiques [7, 8].

Cette mise au point s'est volontairement focalisée autour de la microalbuminurie et l'hypertension artérielle. ●●●

## L'ESSENTIEL

### ■ L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle non contrôlée retentit sur les organes cibles dont le rein. L'atteinte rénale infraclinique pourrait être détectée par une mesure précoce de la micro-albuminurie. Cette dernière reflète une augmentation de la perméabilité glomérulaire en relation avec une augmentation de la pression artérielle, un dysfonctionnement endothélial et des facteurs humoraux. Des traces d'albumine sont détectées dans les urines des sujets normaux et dont l'excrétion augmente à l'effort physique mais ne dépasse pas 20 mg/24 h.

■ La microalbuminurie : Elle est définie par l'excrétion urinaire

d'albumine de 30-300 mg/24 h ou de 20-200  $\mu$ g/min. Devant sa grande variabilité, il est recommandé de répéter 2 ou 3 fois son dosage afin de s'assurer de son caractère persistant. Chez les patients hypertendus, la micro-albuminurie pourrait être réversible avec la normalisation de la pression artérielle. Une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg/24 h correspond à une macroalbuminurie et reflète une atteinte rénale plus importante.

■ L'incidence de la micro-albuminurie chez les sujets hypertendus porteurs d'une hypertension labile, clinique isolée ou de « blouse blanche » et de stade I est d'environ 12-15 %, dans l'hypertension légère et

modérée de 15-30 % et dans l'hypertension sévère les pourcentages dépassent 50 %. L'albuminurie est positivement corrélée à un niveau tensionnel mesuré en clinique et mieux encore aux valeurs de la pression artérielle mesurée en ambulatoire. Sa présence constitue un risque cardiovasculaire accru et un potentiel de développement d'une néphroangiosclérose ; elle doit être recherchée chez les sujets porteurs d'une hypertension artérielle permanente. Son contrôle permet de vérifier l'efficacité de traitement anti-hypertenseur et de prévenir l'atteinte rénale.

Presse Med 1999 ; 28:597-604

© 1999, Masson, Paris

Service de Néphrologie (AH), Service de Médecine I (RA),  
Hôpital Broussais, Paris.

Correspondance : A. Hornych, Service de Néphrologie,  
Hôpital Broussais, 96, rue Didot, F75674 Paris Cedex 14.  
Tél. : 01.43.95.95/3101.

Reçu le 29 août 1997 ; accepté le 23 mars 1998.

**DÉFINITION**

L'albumine plasmatique est une protéine chargée négativement dont le rayon moléculaire est de 36 Å et de poids moléculaire 69 000 ; dans des conditions normales, elle ne devrait pas traverser la membrane glomérulaire chargée aussi négativement.

Une microalbuminurie représente une excrétion urinaire de faible quantité d'albumine, dépassant les valeurs des sujets normaux (< 20 mg/24 h) et inférieure à la macroalbuminurie (> 300 mg/24 h). Elle se définit par les valeurs suivantes [9] : 30-300 mg/24 h ou 20-200 µg/min, trouvées à plusieurs reprises au cours d'une période de 3 mois.

La microalbuminurie varie chez le sujet normal avec la position et l'exercice physique, mais ne dépasse pas 20 mg/24 h [10] ; elle est similaire dans les 2 sexes.

**MÉTHODES DE MESURE**

Plusieurs méthodes de mesure de la micro-albuminurie peuvent être employées : la méthode immunonéphélométrique [11], la néphélométrie ou Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ou encore la méthode radioimmunologique qui semble présenter la meilleure sensibilité.

La variabilité intra-individuelle de cette mesure est importante et varie selon les auteurs et les techniques employées. La plupart des auteurs recommandent la répétition (2 à 3 fois) du recueil urinaire. Ce dernier peut être réalisé sur la période de 24 h, ou seulement pour la période nocturne, ou uniquement des premières urines matinales (méthode « spot »). L'albuminurie est souvent rapportée à la créatininurie. Le *tableau 1* montre la variabilité intra-individuelle de la microalbuminurie dans différentes populations et selon plusieurs méthodes [12-15].

En somme, la mesure de la microalbuminurie doit être répétée sur plusieurs recueils urinaires en employant la même méthode.

**FACTEURS INFLUENÇANT L'ALBUMINURIE DANS L'HTA**

Plusieurs facteurs peuvent affecter l'albuminurie chez les sujets hypertendus : facteurs glomérulaires, facteurs tubulaires, infection des voies urinaires, niveau de la pression artérielle.

**Facteurs glomérulaires**

Le facteur principal du passage de l'albumine à travers la membrane glomérulaire est une augmentation de la pression intraglomérulaire. Cette dernière est liée soit à une élévation de la pression systémique et une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires, soit à une élévation des résistances artériolaires efférentes et à l'augmentation de la fraction filtrée [10, 13]. La charge sodée accentue ces phénomènes chez les hypertendus sel-sensibles par une augmentation de la PA ; elle réduit le flux plasmatique rénal, augmente la pression intraglomérulaire, la fraction filtrée et l'albuminurie [16].

La perméabilité de la membrane glomérulaire est augmentée dans différentes néphropathies avec souvent une macroalbuminurie suivie d'une importante protéinurie. De telles anomalies peuvent apparaître chez les diabétiques [13] et sont moins fréquentes chez les hypertendus.

**Facteurs tubulaires**

Dans les conditions physiologiques, l'urine primitive contient peu ou pas d'albumine, vu son poids moléculaire élevé (69 000) et sa charge électrostatique négative. L'albumine, qui traverse la membrane glomérulaire, est

réabsorbée au niveau des tubules proximaux dont la capacité réabsorptive pour l'albumine n'est presque jamais saturée. Ainsi, l'albuminurie peut résulter soit d'un passage transglomérulaire augmenté, dépassant la réabsorption tubulaire proximale, soit d'une diminution de la réabsorption tubulaire, soit des 2 mécanismes à la fois.

Le défaut de réabsorption tubulaire peut être analysé par la mesure simultanée de l'excrétion urinaire de la β-2-microglobuline [4]. Cette protéine de faible poids moléculaire (11,800) est filtrée par le glomérule et réabsorbée dans les tubules proximaux ; l'augmentation de son excrétion reflète un défaut de réabsorption tubulaire. Ainsi, la protéinurie glomérulaire se caractérise par une excrétion élevée d'albumine avec une excrétion normale de β-2-microglobuline ; par contre, la protéinurie tubulaire est caractérisée par l'albuminurie normale ou peu augmentée, mais avec une excrétion élevée de la β-2-microglobuline [4]. Généralement, la microalbuminurie dans l'HTA primaire est essentiellement d'origine glomérulaire [1].

**Facteurs inflammatoires ou infectieux**

Une microalbuminurie accompagne souvent les états inflammatoires ou infectieux néphro-urologiques. En effet, une cystopyélo-néphrite, une prostatite ou autre maladie inflammatoire rénale ou du bas appareil pourraient induire une albuminurie.

Avant de mesurer la microalbuminurie chez les patients hypertendus, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas de protéinurie liée à une maladie néphro-urologique inflammatoire.

**Tableau 1**  
Variabilité intra-individuelle de la microalbuminurie.

Recueil d'urines	Microalbuminurie	Coefficient de variation %	Sujets	Réf.
Matinal	Concentration/l	36 ± 7	Sains	[12]
Matinal	Albuminurie/ créat.	22 ± 5		
24 h	Concentration/l	32 ± 7		
24 h	Excrétion mg/24 h	36 ± 7		
24 h	Albuminurie/créat.	24 ± 5		
24 h	Excrétion mg/24 h	40 - 60	Sains	[13]
24 h	Excrétion mg/24 h	62	Hypertendus	
24 h	Albuminurie /créat.	52	Âgés	[14]
24 h/3 jours	Excrétion mg/24 h	37	Hypertension essentielle	[15]

### Niveau de la pression artérielle

Plusieurs auteurs ont souligné le rôle du niveau tensionnel comme facteur déterminant d'une microalbuminurie [1, 10, 12, 17-19]. En effet, des taux normaux ont été notés chez les normotendus [20] ou chez les hypertendus traités et normalisés [21] et ce, quel que soit le médicament utilisé [22, 23].

Par contre, il est à noter ici qu'une microalbuminurie est aussi fréquemment observée chez les patients diabétiques normotendus ; microalbuminurie qui serait normalisée par un traitement à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) [6].

Ainsi dans l'HTA, le taux de la microalbuminurie est positivement corrélé au niveau tensionnel [1, 12, 17, 19] avec des coefficients de corrélation généralement plus puissants avec la mesure ambulatoire de la PA [12, 19] qu'avec la mesure clinique, sauf chez les sujets âgés [14]. D'autre part, il est à signaler que les hypertendus ayant une perturbation circadienne de la PA, sans baisse nocturne (« non Dippers »), ont une microalbuminurie plus élevée que celle des hypertendus dont la PA baisse la nuit (« Dippers ») [24].

### PRÉVALENCE ET VALEUR PRONOSTIQUE

La valeur prédictive de la microalbuminurie en terme de mortalité précoce a été établie chez les diabétiques [5] et chez les sujets âgés [8]. De plus, elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire également chez les non-diabétiques [7]. Qu'en est-il dans l'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque ?

#### Hypertension essentielle

Une microalbuminurie anormalement élevée a été trouvée chez 15 à 24 % des patients hypertendus jamais traités [12, 18, 19]. En général, les hypertendus microalbuminuriques ont une PA ambulatoire significativement plus élevée que celle des hypertendus normoalbuminuriques [1, 19, 23]. Cette différence est moins marquée avec la PA clinique [12, 19]. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs qui ont montré que la mesure ambulatoire de la PA (MAPA) est mieux

corrélée que la mesure clinique de la PA à l'excrétion urinaire de l'albumine [25, 26]. Ainsi, l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'albumine chez les hypertendus pourrait refléter une élévation de la PA pendant 24 h et ce, aussi bien pendant la période diurne que la période nocturne. En effet, la microalbuminurie est significativement corrélée aux valeurs de la PA nocturne [19] et elle est significativement plus élevée chez les « non Dippers » que chez les « Dippers » [24]. Par conséquent, 2 éléments sont à souligner : les valeurs de la PA mesurée en ambulatoire sont les mieux corrélées au taux microalbuminurie ; le recueil urinaire nocturne pour la mesure de la microalbuminurie pourrait, selon certains auteurs [19, 27] présenter un intérêt clinique, alors que d'autres auteurs préfèrent le recueil de 24 h qui reflète à la fois la charge diurne et nocturne des sujets.

#### Hypertension artérielle limite

Giaconi *et al.* [26] ont étudié l'excrétion urinaire de l'albumine chez des hypertendus limites. Une microalbuminurie élevée était notée chez 12 % des patients, et ce sans autres anomalies importantes.

#### Hypertension artérielle « blouse blanche »

L'HTA liée à l'effet « blouse blanche » est observée chez 25-30 % des hypertendus modérés [28]. Le retentissement organique de cette hypertension a été observé mais à un degré moindre que celui des hypertendus permanents [29]. Høegholm *et al.* [12] ont comparé l'excrétion urinaire de l'albumine de 111 patients ayant une HTA « blouse blanche » à celle de 127 sujets normotendus et 173 patients hypertendus permanents. Une microalbuminurie supérieure à celle des sujets normotendus a été trouvée chez 11,9% des hypertendus « blouse blanche » et chez 14,7 % des hypertendus permanents. L'excrétion urinaire de l'albumine était significativement différente entre les 3 groupes et la plus élevée chez les hypertendus permanents. Selon les auteurs, les sujets avec une HTA « blouse blanche » ont un risque « intermédiaire » d'atteinte des organes cibles.

#### Hypertension artérielle stade I

Palatini *et al.* [30] ont analysé 870 patients ayant une HTA légère sans retentissement organique et jamais traités ; ils ont noté une microalbuminurie normale de 16 mg/24 h chez 85,2 % des sujets, une microalbuminurie limite de 16-29 mg/24 h chez 8,3 % des sujets et une microalbuminurie patente chez 6,1 % des sujets. La PA clinique n'était pas différente dans les 3 groupes, tandis que la PA systolique de 24 h était plus élevée chez les microalbuminuriques que chez les normoalbuminuriques. Parmi les différents facteurs analysés (antécédents familiaux, tabagisme, consommation de café, d'alcool, activité physique), seul le niveau de la PA constituait un facteur déterminant de la microalbuminurie.

#### Hypertension artérielle stade II

Vraisemblablement, pour des raisons éthiques, peu d'études spécifiques ont été menées dans HTA sévère. En général, une microalbuminurie élevée est notée et ce, sans qu'il y ait nécessairement une altération de la fonction rénale [1]. Sachant que l'augmentation de l'albuminurie est en rapport avec la sévérité de l'HTA et l'atteinte des organes cibles [13, 31], une microalbuminurie élevée chez les hypertendus sévères serait le témoin d'un risque accru.

#### Hypertension artérielle secondaire

Stribrna *et al.* [32] ont comparé l'hémodynamique rénale et la microalbuminurie chez 20 hypertendus normoalbuminuriques et chez 20 hypertendus rénovasculaires microalbuminuriques, dont 8 avaient bénéficié d'une angioplastie des artères rénales ; ces derniers étaient examinés avant et après l'intervention. Chez ces 8 patients, l'excrétion urinaire moyenne de l'albumine était de 137 µg/min avant angioplastie et a baissé à 48 µg/min après l'intervention. L'angioplastie réussie était suivie d'une baisse significative de la PA, des résistances vasculaires rénales et de l'albuminurie. Cependant, malgré les améliorations, la microalbuminurie n'atteignait pas des valeurs normales (< 20 µg/min), témoignant ainsi d'une atteinte rénale organique irréversible. Elle peut être la conséquence d'une ischémie rénale prolongée ou des lésions athé- ●●●

romateuses ou d'autres facteurs [33]. La réduction de la microalbuminurie peut être due à la baisse de la pression systémique, mais aussi des résistances intraglomérulaires en supposant la diminution de l'activité du système rénine-angiotensine.

### **Microalbuminurie et autres facteurs de risque**

Plusieurs facteurs ont été décrits comme déterminants ou en relation avec la microalbuminurie : hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), rétinopathie hypertensive, dysfonction endothéliale, dyslipidémie, insulino-résistance, facteurs génétiques, autres facteurs - sel, tabagisme, alcool.

#### *Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)*

L'HVG représente un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [34] et supplémentaire chez les hypertendus. Plusieurs auteurs ont étudié le retentissement de l'HTA sur le cœur et sur le rein. Ainsi, Berut *et al.* [35] ont décrit une corrélation entre la microalbuminurie et l'HVG électrique chez les hypertendus. Redon *et al.* [19] ont confirmé par une analyse des regressions multiples la relation linéaire entre microalbuminurie d'une part et la PA diastolique et l'index de masse du ventricule gauche d'autre part chez les hypertendus permanents essentiels. Par contre, Pedrinelli *et al.* [15] n'ont pas trouvé une corrélation significative entre l'index de masse du ventricule gauche et la microalbuminurie chez le même type de patients. Palatini *et al.* [30] ont trouvé dans leur étude chez les hypertendus de stade I que la masse du ventricule gauche a été significativement corrélée à la PA systolique ( $p < 0,0001$ ) et diastolique ( $p < 0,01$ ) de 24 h, mais non corrélée à la microalbuminurie. Ces éléments suggèrent que l'atteinte rénale et cardiaque ne se développent pas parallèlement dans les phases initiales de l'hypertension artérielle.

#### *Rétinopathie hypertensive*

Biesenbach *et al.* [36] ont analysé des patients porteurs d'une HTA mal contrôlée (PA syst.  $\geq 160$ , diast.  $\geq 100$  mmHg) dont 39 d'entre eux avaient une microalbuminurie moyenne de  $66 \pm 33$  mg/24 h. Après 3 jours de traitement antihypertenseur intensif et

efficace, ils ont observé une baisse de l'excrétion urinaire de l'albumine à  $44 \pm 28$  mg/24 h. La normalisation de la microalbuminurie (réversibilité) n'était obtenue que chez 12 patients ; les 27 autres gardant toujours une microalbuminurie élevée. Dans ce dernier groupe, une rétinopathie hypertensive était notée chez 85 % d'entre eux, alors qu'elle n'était trouvée que chez 33 % des patients ayant une microalbuminurie réversible. De plus, une coronaropathie ischémique était notée chez 29 % sujets ayant une microalbuminurie irréversible et seulement chez 11 % des patients normoalbuminuriques. Les hypertendus ayant une microalbuminurie persistante, après 3 jours de traitement efficace présentaient une incidence plus élevée de rétinopathie et d'atteinte vasculaire que chez les patients ayant une microalbuminurie réversible.

#### *Dysfonctionnement endothélial*

Une altération des fonctions de l'endothélium vasculaire a été décrite dans l'hypertension artérielle [37]. Cette altération de la fonction endothéliale faciliterait l'apparition et le développement de l'athérosclérose et ce à travers des mécanismes multiples : altération de la perméabilité endothéliale, de la fibrinolyse, de l'hémostase ou par une augmentation de la pression artérielle accompagnée de l'augmentation du facteur endothélial spécifique - von Willebrand Facteur (vWF, une glycoprotéine sécrétée en cas de lésions des cellules endothéliales) [15, 38, 39] ; ou encore par un déficit de synthèse des facteurs endothéliaux vasorelaxants tels que la prostacycline et le NO [37, 40-42].

Ainsi, Kario *et al.* [39] ont montré une augmentation du vWF, du Facteur VII activité et de la thrombomoduline chez des patients hypertendus âgés microalbuminuriques, en comparaison à des hypertendus normoalbuminuriques, ou à des hypertendus « blouse blanche », ou encore des sujets normotendus. Des résultats similaires étaient observés par Pedrinelli *et al.* [15] qui ont noté une élévation significative du vWF chez les hypertendus microalbuminuriques en comparaison à des hypertendus normoalbuminuriques ou des normotendus. Le vWF individuel a été significativement posi-

tivement corrélé avec l'excrétion urinaire de l'albumine ( $p < 0,002$ ).

D'autre part, un défaut de la vasodilatation périphérique endothélium-dépendante a été notée par Taddei *et al.* [41] chez 36 hypertendus, dont 23 présentaient une microalbuminurie. Par contre, les auteurs n'ont pas observé de corrélation significative avec la microalbuminurie.

#### *Dyslipidémie*

Redon *et al.* [43] ont montré que les hypertendus microalbuminuriques présentent une fréquence élevée d'hypertriglycéridémie et d'augmentation des Apo-B ; alors que Mimiran *et al.* [18] ont noté une baisse des taux de HDL cholestérol chez les hypertendus microalbuminuriques.

D'autre part, dans une étude réalisée chez les hypertendus « sel-sensibles », Bigazzi *et al.* [16] ont montré une excrétion d'albumine significativement plus élevée que chez les hypertendus « sel-résistants » avec des taux plasmatiques de LDL cholestérol et de Lp(a) plus élevés et de HDL cholestérol plus bas chez les hypertendus « sel-sensibles » que chez les « sel-résistants ». Ainsi, les hypertendus sel-sensibles présenteraient une réponse hypertensive augmentée, une microalbuminurie élevée et des taux de lipoprotéines athérogènes plus importants.

#### *Insulino-résistance*

L'insulino-résistance qui se manifeste généralement par un état d'hyperinsulinisme compensatoire, a été rapportée dans l'HTA essentielle [44]. Plusieurs travaux ont analysé ses relations avec la microalbuminurie. Ainsi, Agewall *et al.* [45] ont décrit une glycémie plus élevée (après une charge de glucose *per os*) chez les hypertendus albuminuriques en comparaison aux normoalbuminuriques avec une corrélation significative à l'albuminurie. Cette corrélation disparaît après l'ajustement à l'index de masse corporelle (IMC) qui se révèle être le seul paramètre indépendant relié avec la microalbuminurie. D'autres travaux ont rapporté l'association entre microalbuminurie et hyperinsulinisme chez les hypertendus non diabétiques ou obèses [13, 46].

### Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les anomalies rénales peuvent avoir un rôle prépondérant. Ainsi, Grunfeld *et al.* [47] ont observé chez des enfants normotendus, ayant des parents hypertendus, une microalbuminurie plus élevée que celle observée chez des enfants du même âge. Fauvel *et al.* [48] ont retrouvé chez des adultes normotendus d'âge moyen ayant des parents hypertendus une microalbuminurie diurne plus élevée que celle d'un groupe témoin, mais moins importante que celle notée chez des hypertendus non traités. Ces 2 études suggèrent que les anomalies rénales pourraient précéder l'apparition de l'hypertension artérielle dans des populations génétiquement prédisposées. Cependant, des études prospectives sont nécessaires pour confirmer cette évolution.

### Autres facteurs – sel, tabagisme, alcool

Mueller *et al.* [49] ont analysé l'excrétion urinaire de l'albumine chez des hypertendus modérés ayant un régime riche en sel pendant 3 jours et pauvre en sel pendant 4 jours. Le régime pauvre en sel était suivi d'une baisse de la PA, mais non de l'albuminurie ce qui pourrait suggérer la présence d'une altération rénale non réversible. D'autre part, le régime riche en sel est souvent accompagné d'une augmentation de la PA et de la pression intra-glomérulaire chez les hypertendus sel-sensibles. Ces patients ont une microalbuminurie significativement plus élevée que celle des hypertendus sel-résistants. Par conséquent, les hypertendus sel-sensibles ont un risque potentiel de l'altération rénale plus important que les hypertendus sel-résistants.

Parmi les autres facteurs analysés figurent le tabagisme, la consommation d'alcool et de café, mais leur impact sur la microalbuminurie ne semble pas significatif chez les hypertendus de stade I [30]. Par contre, dans la population générale, la microalbuminurie est plus élevée chez les fumeurs que chez les non fumeurs [50]. Il y en a de même dans l'étude de Metcalf *et al.* [51], dans laquelle la microalbuminurie a été significativement corrélée avec le nombre des cigarettes fumées et avec la quantité d'alcool consommée.

### Intérêt pronostic

La plupart des résultats disponibles à cette date sont issus d'études transversales. Certaines études longitudinales en cours apporteront des éléments de réponses très appréciables. Dans l'attente, les études transversales nous fournissent néanmoins plusieurs indications importantes.

#### Pronostic rénal

Par analogie avec la microalbuminurie du diabétique et en vue de la normalisation de l'albuminurie par un traitement antihypertenseur efficace [21-23], on pourrait supposer que la microalbuminurie de l'HTA annonce une néphropathie débutante, fonctionnelle et réversible. Cependant, dans certains cas, cette normalisation n'est pas observée malgré la baisse de la PA [32, 36, 49] et une altération rénale organique (principalement glomérulaire), avec un passage transglomérulaire d'albumine élevé, est suspectée [1, 13, 16, 55]. En cas d'hypertension prolongée et insuffisamment contrôlée, cette microalbuminurie pourrait aboutir à une macroalbuminurie et lésions glomérulaires irréversibles [52].

En effet, des études rétrospectives chez des hypertendus essentiels traités pendant 6 ans [1-14] [56] ou 9 ans [54] montrent une diminution de la fonction rénale chez 15-17% des patients, et une évolution vers l'insuffisance rénale chez un patient [56]. Il a été même suggéré que l'hypertension artérielle primaire, non maligne, est actuellement une cause plus fréquente de l'insuffisance rénale [57]. Cependant, il faut noter que la pression artérielle dans les études citées [54, 56] n'était pas toujours normalisée ou suffisamment contrôlée et que la microalbuminurie n'était pas mesurée.

Quelle est donc la réponse à la question : Microalbuminurie et risque d'insuffisance rénale ?

A l'heure actuelle, il est prématuré de faire des conclusions et ce, en l'absence des études longitudinales prospectives comme dans le diabète (10-35 ans). Néanmoins, certaines études publiées ont fourni quelques éléments de réponse.

Une étude prospective réalisée sur une période de 5 ans dans la population générale [50] a montré qu'une microalbuminurie

stable est associée à une minime réduction de la filtration glomérulaire (FG) liée à l'âge (-5 ml/min), sans qu'il y ait une corrélation entre les 2 paramètres ; ces résultats concernent les sujets dont la PA systolique ne dépassait pas 160 mmHg. Une autre étude prospective d'une durée de 14 ans menée chez 23 hypertendus traités [58] avec une PA bien contrôlée et en général normalisée, a montré une microalbuminurie stable, malgré une baisse de la FG de 18% après 7 ans et restant aussi stable les 7 ans suivants. Les auteurs de cette étude concluent que le contrôle de la pression artérielle, (même avec un traitement conventionnel), semble protéger le rein contre la réduction progressive de la fonction rénale et l'augmentation de la microalbuminurie.

Par conséquent, la microalbuminurie est certes un marqueur d'atteinte rénale, mais sa valeur prédictive d'insuffisance rénale paraît très faible chez les hypertendus traités bien contrôlés. Toutefois, il faudra attendre les résultats des études prospectives contrôlées pour apporter une réponse à ce sujet.

#### Pronostic cardiovasculaire

Plusieurs études portant sur la microalbuminurie dans l'HTA ont montré que les patients hypertendus « microalbuminuriques » ont souvent plusieurs facteurs de risques ou affections associées et ce d'une façon significativement plus élevée que chez les sujets « normoalbuminuriques ». Des différences ont été décrites pour : le niveau de la pression artérielle [1, 12, 17, 19], l'hypertrophie ventriculaire gauche [19, 35], la rétinopathie [36], les troubles lipidiques [16, 18, 43], le dysfonctionnement endothélial [38] et l'insulinorésistance [13, 45, 46]. Ainsi, un patient hypertendu microalbuminurique a souvent plusieurs facteurs de risque et ainsi un risque plus élevé de la mortalité cardiovasculaire [7, 8, 10, 53].

En termes de survenue d'événements cardiovasculaires, Agewall *et al.* [27] ont analysé dans une étude prospective de 3 ans, la valeur pronostique de l'albuminurie chez 345 hommes hypertendus traités, non diabétiques. Leurs résultats ont montré l'absence de différence pour l'apparition de nouveaux événements cardiovasculaires entre les hypertendus normo- et micro-albuminuriques, et ●●●

que la survenue de ces événements n'était pas corrélée à la microalbuminurie. Par contre, la macroalbuminurie (> 100 mg/12 h) était associée au risque des événements cardiovasculaires majeurs.

### Microalbuminurie et traitement antihypertenseur

Le traitement antihypertenseur efficace normalise généralement l'excrétion urinaire de l'albumine [21-23] chez les hypertendus. Cet effet est habituellement observé avec le traitement antihypertenseur conventionnel [22, 58]. L'efficacité de nouveaux antihypertenseurs a été aussi testée. Erley *et al.* [23] ont montré un effet similaire sur la baisse de la PA et de la réduction de la microalbuminurie par les 4 classes de médicaments : fêlodipine, metoprolol, ramipril et doxazosin. Agrawal *et al.* [59] ont montré dans une étude, réalisée chez 6 000 hypertendus jamais traités, que la monothérapie par 5 différents antihypertenseurs était efficace pour réduire la PA et la microalbuminurie dont la réversibilité dépendait du degré de la baisse tensionnelle.

Une meilleure réduction de la microalbuminurie par les IEC en comparaison avec les

inhibiteurs calciques a été suggérée par Bianchi *et al.* [60]. De Cesaris *et al.* [61] ont montré chez les diabétiques hypertendus qu'un IEC (benazepril) réduit plus la microalbuminurie qu'un inhibiteur calcique (nicardipine). Sachant que l'angiotensine II agit sur les résistances artériolaires efférentes glomérulaires et systémiques, l'utilisation des IEC chez les hypertendus microalbuminuriques pourrait être un traitement de choix.

Quel niveau tensionnel atteindre pour prévenir l'altération rénale ? Les études citées [54, 56] ont mis en évidence qu'un niveau de 140/90 mmHg est insuffisant comme objectif thérapeutique. L'analyse de Goetz *et al.* [50] a montré que la microalbuminurie dans la population générale s'élève dès que la pression artérielle systolique dépasse 120 mmHg. Par extrapolation, le traitement efficace devrait probablement atteindre des valeurs de la PA au dessous de 140/90 mmHg ce qui pourrait correspondre aux valeurs normales de la PA préconisées par le rapport JNC VI : < 130/ < 85 mmHg.

En clinique, connaissant la relation entre le niveau tensionnel et la microalbuminurie

[1, 12, 17, 19, 50], la recherche de la microalbuminurie chez les hypertendus permet d'apprécier le retentissement rénal. Son suivi sous traitement permet de vérifier la réversibilité ou non de l'atteinte rénale sous-jacente. D'autre part, l'apparition d'une microalbuminurie peut précéder celle d'autres organes tel que l'hypertrophie ventriculaire gauche [30]. Ainsi, la recherche d'une microalbuminurie chez les hypertendus permet d'évaluer le retentissement précoce de l'HTA sur les organes cibles. Elle peut refléter aussi d'autres anomalies rénales chez des patients microalbuminuriques, par exemple : le défaut de la vasodilatation rénale sous IEC [18].

Ainsi, les données actuelles suggèrent que la microalbuminurie devrait être recherchée chez les hypertendus dans le cadre d'une évaluation simple du retentissement rénal et du risque cardiovasculaire.

### Intérêt physiopathologique

La détection d'une microalbuminurie permet de mieux appréhender la physiopathologie de l'HTA. Une microalbuminurie élevée chez les enfants normotendus ayant les parents hypertendus suggère la participation rénale dans la pathogénèse de certaines formes d'HTA [62]. La charge et la déplétion sodée différencient 2 sous-groupes de l'HTA essentielle, des hypertendus sel-sensibles et sel-résistants. Les premiers ont une microalbuminurie significativement plus élevée, un flux plasmatique plus réduit, une fraction de filtration plus élevée et une pression intraglomérulaire plus élevée que les seconds [16]. Ces éléments suggèrent une participation rénale dans la pathogénèse de l'HTA des hypertendus sel-sensibles.

Quels sont les mécanismes qui interviennent dans ces 2 groupes ? Le déficit en substances vasodilatatrices et natriurétiques rénales [40, 42, 63] ou un excès des substances anti-natriurétiques comme l'alpha-adducine [64] ou le système rénine-angiotensine [65] ? La présence d'une microalbuminurie pourrait sélectionner un sous-groupe des hypertendus avec une anomalie rénale dont la nature reste à déterminer, mais qui pourrait aboutir à un traitement étiologique.

### MAIN POINTS

#### Microalbuminuria and hypertension

##### ■ Impact of hypertension on the kidney:

Permanent uncontrolled hypertension affects target organs, particularly the kidney. Infraclinical renal dysfunction can be detected by early measurements of microalbuminuria which is an expression of the increased glomerular permeability related to increased arterial pressure, endothelial dysfunction and hormonal factors. Trace albumin can be detected in the urine of normal subjects. Although the amount of albumin in the urine increases with exercise, output should not exceed 20 mg/24h.

■ **Definitions:** Microalbuminuria is defined as urinary excretion of albumin in the

30-300 mg/24h or 20-200 µg/min range. Due to the wide variability, tests should be repeated 2 or 3 times to confirm the persistent nature of the microalbuminuria. In hypertensive patients, microalbuminuria can be reversible if blood pressure levels are normalized. Urinary secretion of albumin above 300 mg/24h is considered to be a macroalbuminuria expressing a more severe renal condition.

■ **Incidence:** The incidence of microalbuminuria in patients with borderline hypertension is 12-15%, in those with mild or moderate hypertension, it is 15-30%, and in those with severe hypertension, the percentages exceed 50%.

■ **Risks:** Albuminuria is positively correlated with blood pressure levels measured in inpatients; the correlation is even tighter with ambulatory recordings. Microalbuminuria is a risk factor for cardiovascular disease and for the development of nephroangiosclerosis. It should be searched for in all patients with persistently high blood pressure. Monitoring urine albumin is an effective tool for assessing the efficacy of an antihypertensive treatment and is useful for preventing renal damage.

A. Hornych, R. Asmar

Presse Med 1999 ; 28:597-604

© 1999, Masson, Paris

## CONCLUSION

L'altération de la fonction rénale dans l'hypertension artérielle était longtemps évaluée par la réduction de la filtration glomérulaire et l'apparition de protéinurie. Une atteinte infraclinique peut être détectée par la mesure de la microalbuminurie (30-300 mg/24 h) trouvée chez environ 15-25 % des hypertendus jamais traités. Cette excrétion anormale d'albumine peut apparaître dès les formes légères de la maladie ; elle est d'autant plus importante que le niveau tensionnel, notamment en ambulatoire, est élevé. Elle peut être réversible après normalisation de la pression artérielle ou persistante. Dans ce dernier cas,

elle comporterait un risque de développement d'une néphropathie organique [54].

Sur le plan physiopathologique, la microalbuminurie serait en relation avec une augmentation de la perméabilité vasculaire à laquelle participent l'élévation de la pression artérielle, l'augmentation des résistances de l'artère glomérulaire efférente et de la pression hydrostatique glomérulaire. D'autres facteurs humoraux agissant sur la perméabilité vasculaire et les résistances artériolaires interviendraient dans sa pathogénèse.

Dans l'HTA, la microalbuminurie est souvent associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou d'atteintes organiques. Sa valeur pronostique, en terme de

morbidité et mortalité cardiovasculaire chez les sujets hypertendus non diabétiques nécessite d'être confirmée par des études épidémiologiques prospectives. Pour l'heure, son dépistage et suivi devraient faire partie du bilan d'évaluation et de prise en charge de l'hypertension artérielle. En sachant qu'une microalbuminurie peut être réversible par un traitement antihypertenseur efficace, il est tout à fait justifié de rechercher une microalbuminurie chez chaque patient hypertendu nouveau et de répéter la mesure au cours de son traitement comme un test fin et sensible pouvant indiquer, avec d'autres mesures thérapeutiques, la réduction de son risque cardiovasculaire et rénal. □

## [Références]

1. Parving HH, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974 ; **1**:1190-2.
2. Parving HH, Gynzelberg F. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circ Res* 1973 ; **32**: 643-51.
3. Miles DW, Mogensen CE, Gundersen HJG. Radioimmunoassay for urinary albumin using a single antibody. *Scand J Clin Invest* 1970 ; **26**:5-11.
4. Peterson PA, Evrin PE, Berggard J. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determination of urinary excretion of b2-macroglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969 ; **48**:1189-98.
5. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984 ; **310**:356-60.
6. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyenne TT, Menard J, Passa Ph. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1988 ; **297**:1092-5.
7. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. *Lancet* 1988 ; **2**:530-3.
8. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990 ; **300**:297-300.
9. Herman W, Hawthorne V, Hamman R. Consensus statement. *Am J Kidney Dis* 1989 ; **13**:2-6.
10. Erley CM, Risler T. Microalbuminuria in primary hypertension: is it a marker of glomerular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; **9**:1713-5.
11. Marre M, Claudel JP, Ciret P, Luis N, Suarez L, Passa Ph. Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 1987 ; **33**:209-13.
12. Haegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension* 1994 ; **24**:101-5.
13. Marre M. Microalbuminurie. Signification et intérêt. *Presse Méd* 1993 ; **22**:1098-103.
14. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Microalbuminuria in elderly hypertensives: reproducibility and relation to clinic and ambulatory blood pressure. *J Hypertension* 1994 ; **12**:309-14.
15. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994 ; **344**:14-18.
16. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Sgheri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994 ; **23**:195-9.
17. West J NW, Gosling P, Dimmitt SB, Littler WA. Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. *Clin Sci* 1991 ; **81**:373-7.
18. Mirman A, Ribstein J, Du Cailar G. Is microalbuminuria a marker for early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994 ; **23**:1018-21.
19. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994 ; **12**:947-53.
20. Gosling P, Beevers DG. Urinary albumin excretion and blood pressure in the general population. *Clin Sci* 1989 ; **76**:39-42.
21. Pederson EB, Mogensen CE. Effects of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976 ; **36**:231-7.
22. Marre M, Sassano P, Corvol P, Passa P, Menard J. Microalbuminuria in uncomplicated essential hypertension and its reduction by antihypertensive treatment. *Diabetes & Metabol* 1988 ; **14**:232-4.
23. Erley CM, Haefele U, Heyne N, Braun N, Risler T. Microalbuminuria in essential hypertension- reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993 ; **21**:810-15.
24. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 ; **7**:23-9.
25. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CF, Keane WF. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-b-D-glucosaminidase excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988 ; **1**(Suppl):S117-20.
26. Giaconi S, Levanti C, Fommei E. et al. Microalbuminuria and causal and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989 ; **2**:259-61.
27. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995 ; **8**:337-42.
28. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harsfield G, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988 ; **259**:225-8.
29. Haegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW, Nielsen WB, Madsen H. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 1993 ; **6**:282-6.
30. Palatini P, Graniero GR, Mormino P. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. *Am J Hypertens* 1996 ; **9**:334-41.
31. Redon J, Gomez-Sanchez MD, Baldo E. et al. Microalbuminuria correlates with left ventricular hypertrophy in male hypertensive subjects. *J Hypertens* 1991 ; **9**(Suppl. 6):S148-S149.
32. Stribna J, Englis M, Peregrin J, Belan A, Ruzicka M. Renal hemodynamics and albuminuria in patients with arterial hypertension. *Cas Lek Ces* 1995 ; **134**:749-51.
33. Meyrier A. Renal vascular lesions in elderly: nephrosclerosis or atheromatous renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; **11**(Suppl 9):45-52.
34. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991 ; **9**(Suppl. 2):S3-S9.
35. Berut G, Chameau AM, Bouhanick B. et al. Microalbuminuria et hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'hypertension artérielle. *Presse Méd* 1992 ; **21**:1275-8.
36. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent micro- ●●●

- albuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994 ; **41**:211-8.
37. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990 ; **323**:22-7.
  38. Blanni AD, Naqui T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand Factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Human Hypert* 1993 ; **7**:107-11.
  39. Kario K, Matsuo T, Kobayashi A *et al.* Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; **16**:455-61.
  40. Grylewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension* 1988 ; **12**:530-548.
  41. Taddei S, Virdis A, Mattei P *et al.* Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1995 ; **13**:1003-8.
  42. Hornych A. The deficit of prostacyclin in the pathogenesis of hypertension. *Cor Vasa* 1991 ; **33**:205-15.
  43. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 ; **7**:801-7.
  44. Ferranini E, Buzzigoli G, Giorico MA *et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987 ; **317**:350-7.
  45. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S *et al.* Microalbuminuria, insulin sensitivity and hemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men. Risk Factor Intervention Study Group. *J Intern Med* 1995 ; **237**:195-203.
  46. Bianchi S, Bigazzi R, Quinones Galvan A *et al.* Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1995 ; **26**:789-95.
  47. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offsprings of hypertensive parents. *Hypertension* 1990 ; **15**:257-61.
  48. Fauvel JP, Hadj-Aissa A, Laville M *et al.* Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron* 1991 ; **57**:375-6.
  49. Mueller PW, Hall WD, Caudill SP, MacNeil ML, Arepally A. An in-depth examination of the excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1995 ; **8**:1072-82.
  50. Goetz FC, Jacobs DR, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1997 ; **145**:91-102.
  51. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RKR, Dryson E, Scott JA, Wild CJ. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. *Clin Chem* 1993 ; **39**:1793-7.
  52. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ *et al.* Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992 ; **340**:1435-6.
  53. Haffner SM, Stern MP, Kozlowski Grober MK *et al.* Microalbuminuria: potential marker for increased cardio-vascular risk factors in non-diabetic subjects. *Arteriosclerosis* 1990 ; **10**:727-31.
  54. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E, Moreno F, Martinez MA, Rodicio JL. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertension* 1990 ; **8**:525-531.
  55. Cerasola G, Cottone S, Mule G *et al.* Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1996 ; **14**:915-20.
  56. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 ; **320**:684-8.
  57. Klag M, Whelton P, Randall B *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 ; **331**:13-18.
  58. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J. Effect of 14 years of antihypertensive treatment on renal function and urinary albumin excretion in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1996 ; **9**:841-9.
  59. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimate of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1996 ; **10**:551-5.
  60. Bianchi S, Bigazzi R, Balari G, Campese VM. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker. *Am J Hypertens* 1991 ; **4**:291-6.
  61. De Cesaris R, Ranieri G, Andriani A *et al.* Effect of benazepril and nifedipine on microalbuminuria in normotensive and hypertensive patients with diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; **60**:472-8.
  62. Janssen WM, de Jong PE, de Zeeuw D. Hypertension and renal disease: role of microalbuminuria. *J Hypertens* 1996 ; **14**(Suppl 5):S173-S177.
  63. Ganry O, Boudet J, Wargon C, Hornych A, Meyer P. Effect of sodium bicarbonate and sodium chloride on arterial blood pressure, plasma renin activity and urinary prostaglandins in healthy volunteers. *J Hypertens* 1993 ; **11**(Suppl 5):S202-S203.
  64. Cusi D, Barlassina C, Azzani T *et al.* Polymorphisms of  $\alpha$ -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997 ; **349**:1353-7.
  65. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV *et al.* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992 ; **71**:169-80.