

## ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA ERKEN RENAL ETKİLENME GÖSTERGELERİ

### EARLY INDICATORS OF RENAL DAMAGE IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Saniye Şen, Şahin Çeçen, Şeniz Sevinir, Şükran Çiftçi\*, Şentürk Çiftçi\*\*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim Dalı, \*Nükleer Tıp Anabilim Dalı, \*\*Biyokimya Anabilim Dalı, EDİRNE

#### ÖZET

Yetişkin popülasyonda sık rastlanan ve renal yetmezlik nedenleri arasında önemli yeri olan esansiyel hipertansiyonun (HT) erken evrede böbrek üzerine etkileri belirlenebilmektedir. Bu amaçla renal fonksiyonu normal, yaş ortalaması  $48.2 \pm 9$  yıl, sistolik ve diyastolik kan basıncı  $159.9 \pm 14$  ve  $100.4 \pm 8$  mmHg olan 209 HT'lu olgu ve yaş ortalaması  $46.6 \pm 9$  yıl olan 114 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Böbrek etkilenme göstergelerinden serum ürik asit (ÜA), idrarda mikroprotein, üriner albumin (ÜAE), N-acetyl-S-D-glucosaminidase (NAG), S-2mikroglobulin (S2M) atılımı araştırıldı, %76'sı hafif- orta düzeyde olan, %59 hipertansifretinopati (HR) ve %28'nde mikroalbuminüri (MA) saptanan hastalarda ÜA, ÜAE, NAG, (P<0.000) S2M ve proteinüri (P<0.005) kontrol grubundan yüksek bulundu. Erkeklerde ÜA yüksekliğine (P< 0.000) karşı kadın hastalarda serum kreatinin (P<0.000), idrarda NAG/kreatinin ve S2M/kreatinin oranları, proteinüri daha yüksek (P<0.05) bulundu.

**Anahtar kelimeler :** Esansiyel Hipertansiyon, Nefropati, Albuminüri, Ürik Asit, NAG

#### GİRİŞ

Bazı ülkelerde böbrek yetmezliği nedenleri arasında diabetes mellitus (DM)'den sonra HT ikinci sırayı almaktadır.(1) Yaklaşık %30.nda renal fonksiyon bozukluğuna yol açan HT'un daha erken dönemde böbreği etkilediği bilinmektedir.(2) ÜAE'nın 30-300 mg/gün veya 20-200 g/dk'ya ulaştığı değer olan MA erken renal etkilenme bulgularının üzerinde en çok çalışılanıdır.(3-5) İnsüline bağımlı DM'deki MA açık nefropati gelişeceğinin göstergesidir.(6) Benzer şekilde HT'daki MA, renal ve/veya kardiyovasküler patolojik ve

#### SUMMARY

Essential hypertension (HT) leads to certain functional and structural changes in kidney that possible to detect at early stage. To investigate these effects, our study performed on 209 HT patients with m an age  $48.2 \pm 9$  years. Their systolic and diastolic blood pressure were  $159.9 \pm 14$  and  $100.4 \pm 8$  mmHg. 114 healthy subjects with mean age  $46.6 \pm 9$  years were included as controls. Serum uric acid (UA), urinary protein, albumin (UAE), N-acetyl-Q-D-glucosaminidase (NAG), p-2 microglobulin S2M were measured as renal damage indicators. In HT group UA, UAE, NAG (P<0.000), S2M, proteinuria (P<0.005) were higher versus to control. Also, %59 retinopathy (HR) and %28 overt microalbuminuria (MA) were observed. UA was higher in male (P<0.000), serum creatinin (P<0.000), urinary NAG/Cr e atinin, S2M/Creatinin ratio and proteinuria (P<0.05) were higher in female.

**Key words:** Essential Hypertension, Nephropathy, Microalbuminuri, Uric Acid, NAG

prognostik problemleri artırmaktadır.(5,7-9) HT'daki MA oluşumu hemodinamik değişiklik sonucu intraglomerüler basınç artışı, elektrik yük değişimi ile transglomerüler albümin geçiş artışından kaynaklanmaktadır.(3) Böylece sağlıklı insanlarda %5-10 olan MA oranı HT'lularda %20-40'a ulaşmaktadır.(8, 10, 11) HT'daki diğer renal etkilenme göstergesi, proksimal tubuler hücre lizozomal glikozidi olan, glikoprotein ve proteoglikanların yıkımına yol açan NAG'ın idrarda artışıdır.(12, 13) 140.000 D mol ağırlığı ile glomerulu geçemediğinden idrar NAG'ı

tubuler kaynaklıdır. Renal vasküler ve tubuler etkilenmeye yol açan olaylarda idrar NAG aktivitesi artmaktadır.(12) HT'da tubuler fonksiyonun normal olduğu çok erken dönemde lizozomal aktivite artışı ile üriner NAG artmaktadır.(14) Bir başka erken evre renal etkilenme göstergesi de 11.800 D mol ağırlıklı, glomerulden süzülüp, hemen tümü proksimal tubulden geri emilerek katabolize edilen 2M'in idrardaki artışıdır.(15) Son çalışmalarda gözlenen ÜA artışının önemli bir erken etkilenme bulgusu olduğu ve HT'daki renal vazokonstriksiyon sonucu geliştiği bildirilmiştir.(16) Diğer vasküler ve organ etkilenme risk faktörlerinin sıklıkla eşlik etmesi, renal etkilenme göstergelerini nefropati ve kardiyovasküler hastalık gelişeceğinin ön belirtisi ktlmaktadır.(5,7-10)

Çalışmamızda, rutin incelemede proteinüri ve renal fonksiyon bozukluğu saptanmayan, komplikasyonsuz HT'lularda erken renal etkilenme parametreleri ile böbreğin vasküler ve tubuler fonksiyonunu inceleyerek hipertansif nefropatinin erken evrelerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma aralık 1996'dan nisan 1999'a dek Tral ya bölgesinde yaşayan ve Nefroloji kliniğinde ayakcan incelenerek HT tanısı alan hastalarda uygulandı. Ayrıntılı anamnez ile EKG, telekardiyografi, göz dibi, renal fonksiyon, gerekli görülenlerde radyonükleid çalışmayı içeren klinik ve laboratuvar inceleme yapılarak organ etkilenmesi araştırıldı. Yeni tanı almış veya tedaviye ara vermiş, ayrı zamanlarda üç kez ortalama (ort.) kan basıncı (KB)140/90mmHg olan, proteinüri saptanmayan, renal fonksiyon bozukluğu ve organ komplikasyonu oluşmamış HT'lular -gerekli görülenlere 7-10 gün diyetle tuz azaltmaları- son 10 gün ilaç, 48 saat alkol ve 10 saat sigara içmemeleri önerilerek çağrıldılar. Başka şikayeti olan, ilaç alan, ön incelemede patoloji saptananlar, gebe- laktasyondakiler çalışma dışı bırakıldı. 65 yaş üstü ve vücut kitle indeksi (BMİ)>35 olan HT'lular bu çalışmaya alınmadı. 150 kadın (K), 59 erkek (E) ve yaşları 30-65 yıl arasında değişen, yaş ort. 48,2±8,6 yıl olan toplam 209 HT'lu çalışmaya alındı. 72 K, 42 E, yaş ort. 46,5±8,2 yıl olan toplam 114 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu.

Araştırma günü iki koldan ölçülen KB'nın aritmetik ort. çalışmaya esas alındı. Boy, kilo ölçülerek BMİ hesaplandı. 12 saatlik açlık sonu sabah kan örneklerinden tam kan sayımı, hemoglobin (Hb), serumda şeker (AKŞ), üre, kreatinin (sKr), ÜA, albumin (sAlb) ölçümleri yapıldı. Endojenik kreatinin klirensi ile glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ölçülerek 1,73 m<sup>2</sup>e

uyarlandı. 24 saatlik idrar volüm, yoğunluk, mikroproteinüri ve kreatinin ölçümü yapılarak örnekler 2000/rpm'de 15 dk. çevrilip supernatant alındı. NAG için pH 6'ya ayarlanarak 2'şer örnek -70°C dondurucuda toplandı. ÜAE, BioDPC kiti kullanılarak cheimuluminecent enzyme immunoassey (CIA) yöntemi ile p2M, BioDPC kiti kullanılarak radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile idrar NAG aktivitesi, Boehringer Mannheim araştırma kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Üç verinin dakikada atılan değeri, idrar dakika kreatinine oranlan hesaplandı.

İstatistiki değerlendirme; HT'lu ve kontrol gruplar arasındaki cins, sigara ve aile öyküleri "Chi-square testi" ile, diğer parametreler, her iki gruptaki cinsler arası ve sigara içen-içmeyenlerin verilerinin karşılaştırmasında "Student t Testi" kullanıldı. Her iki grubun verilerinin kendi aralarındaki ilişkileri "Pearson korelasyon testi" ve "Step waise regresyon analizi" ile araştırıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların JNC sınıflamasına göre 53'si (%25) hafif, 106'sı (%51) orta ve 50'si (%24) ağır HT'lu idi. HR saptanan 123 (%59) olgunun Keith-Wagener sınıflamasına göre 77'nde (%37) I°, 46'sında (%22) II° HR bulundu. Her iki grubun klinik ve laboratuvar bulguları (**Tablo-1**) karşılaştırıldığında; Grupların yaş ve cins farkı anlamsız iken HT grubunda KB yüksekliğine eşlik eden ailede HT hikayesi belirgin şekilde yüksek bulundu. Hb ve GFR ve sKr değerleri farksız, HT grubunda AKŞ yüksek, sAlb değeri anlamlı düşük bulunmuştur. Renal etkilenme göstergelerinin incelenmesinde kontrol grubunun 6'sında (%0,5) açık MA, 15'inde (%1,1) sınırdaki MA (15-19 µg/dk UAE) olmasına karşı, HT grubunda 59 olguda (%28) açık MA, 46'olguda (%22) sınırdaki MA saptandı. HT grubunda mikroproteinürinin yanı sıra ÜAE, idrarla NAG ve 2M ile bunların idrar kreatinine oranı ve serum ÜA değeri kontrol grubundan belirgin yüksek bulundu. Her iki grubun K ve E değerlerinin kendi grupları içinde karşılaştırılmasında (**Tablo 2**); HT K yaş ort. E'den düşük bulundu. Sağlıklı grupta K SKB ve DKB değerleri E'lerden daha düşük iken, HT grubunda farksız bulundu. Her iki gruptaki K'da Hb, sKr ve ÜA değerleri belirgin düşük saptandı. HT'lu K'da E'leri göre ÜAE'nun idrar kreatinine oranındaki yükseklik anlamlı bulunmazken, mikroproteinüri, NAG/kr ve 2M/kr oranlan anlamlı yüksek bulundu. HT grubunda sigara içen 50 olgunun (%24) içmeyenlere göre ÜA (4.2±1.3 ve 3.4±0.8) yüksekliği P<0.005), kontrol grubundaki farktan (PO.05) daha belirgindi. Sigara

**Tablo 1:** HT ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre		HT Grubu (n:209)	Kontrol Grubu (n:114)	t:	P:
Yaş	yıl	48,3 ± 8,8	46,6 ± 8,6	1,722	0,090
Cins	K/E	150/59	72/42	X2: 2,546	0,111
BMI	kg/m <sup>2</sup>	28,76 ± 3,6	27,25 ± 3,6	<b>3,607</b>	<b>0,000</b>
SKB	mmHg	159,9 ± 14,1	118,7 ± 8,3	<b>32,928</b>	<b>0,000</b>
DKB	mmHg	100,4 ± 7,8	78,4 ± 5,1	<b>30,393</b>	<b>0,000</b>
Aile HT öyküsü		151 (%72,2)	39 (%34,2)	<b>X2:60,349</b>	<b>0,000</b>
AKŞ	mg/dl	90,6 ± 13	86,9 ± 14,5	<b>2,326</b>	<b>0,021</b>
Hb	g/dl	13,49 ± 1,24	13,34 ± 1,67	0,851	0,396
ÜA	mg/dl	4,32 ± 1,28	3,48 ± 0,79	<b>7,288</b>	<b>0,000</b>
sAlb	g/dl	4,48 ± 0,49	4,61 ± 0,46	<b>-2,265</b>	<b>0,024</b>
sKr	mg/dl	0,85 ± 0,16	0,83 ± 0,13	1,348	0,179
GFR	ml/dk	<b>106 ± 19</b>	103 ± 15	1,254	0,211
Proteinüri-mg/gün		114,9 ± 68	94,9 ± 47	<b>3,074</b>	<b>0,002</b>
UAE	g/dk	17,43 ± 20	7,06 ± 8,0	<b>6,530</b>	<b>0,000</b>
UAE-kr	g/mg	19,98 ± 24	8,0 ± 8,45	<b>6,440</b>	<b>0,000</b>
NAG	mU/dk	2,98 ± 2,34	1,91 ± 1,5	<b>4,981</b>	<b>0,000</b>
NAG-kr	mU/mg	3,59 ± 3,18	2,16 ± 1,87	<b>5,066</b>	<b>0,000</b>
<b>P2M</b>	ng/dk	<b>91,18 ± 71</b>	66,81 ± 69	<b>2,964</b>	<b>0,003</b>
P2M-kr	ng/mg	101,99 ± 79	77,44 ± 82	<b>2,627</b>	<b>0,009</b>

**Tablo 2:** Hipertansiyon ve kontrol grubu Kadın/Erkek bulgularının karşılaştırılması.

Parametre		HT - Kadın (n: 150)	HT - Erkek (n: 59)	Kontrol - Kadın (n:72)	Kontrol - Erkek (n: 42)
Yaş	yıl	47,3 ± 8,4 *	50,8 ± 9,5	47,11 ± 8,63	45,66 ± 8,6
BMI	kg/m <sup>2</sup>	28,99 ± 3,65	28,19 ± 3,26	26,74 ± 2,95	27,56 ± 3,96
SKB	mmHg	159,9 ± 14,6	159,7 ± 13,1	117,5 ± 8,6*	120,9 ± 7,3
DKB	mmHg	99,9 ± 7,6	101,49 ± 8,43	<b>77,4 ± 5,6 ••</b>	80,1 ± 4,1
Hb	g/dl	13,1 ± 1,1 **	14,5 ± 1,2	<b>12,6 ± 1,4 •••</b>	14,7 ± 1,2
sKr	mg/dl	0,81 ± 0,13**	0,96 ± 0,16	0,81 ± 0,11 •	0,87 ± 0,13
sAlb	g/dl	4,47 ± 0,48	4,50 ± 0,5	4,54 ± 0,48	4,73 ± 0,41
ÜA	mg/dl	3,97 ± 1,07**	5,23 ± 1,34	<b>3,18 ± 0,6 •••</b>	3,99 ± 0,82
Proteinüri	mg/gün	119,88 ± 74 *	102,1 ± 47	90,80 ± 44	102 ± 51
UAE-kr	g/mg	20,84 ± 26,34	17,79 ± 18,3	7,60 ± 8,56	8,68 ± 8,33
NAG-kr	mU/mg	3,82 ± 3,54*	3,0 ± 1,90	2,04 ± 1,36	2,37 ± 2,52
P2M-kr	ng/mg	108,8 ± 86 *	84,6 ± 51	78,3 ± 80	75,9 ± 86

HT grubu P:\*&lt;0.05,\*\*&lt;0.000

Kontrol grubu P:»&lt;0.05, ••&lt;0.005, •••&lt;1.000

en HT'lularda Hb (113.4±1.2 ve 13.2±1.6, P<0.001) ve Hematokrit (40.8±3.7 ve 38.4±8.8, p<0.000) değerleri içmeyenlerden yüksek bulundu, bu farklılık kontrol grubunda bulunmadı. HT grubunun verileri arasındaki korelasyon incelemesinde; BMİ ile AKŞ (r=0.205, P<0.005) ve SKB (r=0.144, P<0.05) arasında, ÜAE ile proteinüri (r=0.404, P<0.000), p2M(r=0.252, P<0.000), DKB (r:0.249 p<0.05) ve BMI (r:0.253 p<0.05) arasında, NAG aktivitesi ile yaş (r=0.160, P<0.005), proteinüri (r=0.201, PO.000) arasında, ÜA ile Hb (r=0.340, P<0.000), sKr (r=0.266, P<0.000), DKB (r=0.142, P<0.05) ve HR (r=0.173, PO.05) arasında, HR ile HT yaşı (r=0.412, P<0,000), SKB(r=0.270, P<0,000), DKB (r=0.212, P<0,000), hasta yaşı (r=0.204, p<0.05) arasında pozitif ilişki saptandı.

## TARTIŞMA

Böbrek ve KB sıkı ilişki içindedir. Genetik HT'da böbrekle tuz atılımındaki bozukluk başlangıç KB yükselmesinde etkili olmakta, yükselen KB da vasküler fonksiyon ve yapıda değişikliğe yol açarak böbreği etkilemektedir.(17) HT'daki renal vasokonstriktif mekanizmalar bu etkilenmeye katkıda bulunarak, nefroskleroz oluşumunu kolaylaştırmaktadır.(18) GFR ve renal kanlanmanın normal olduğu ve 2M'in eşlik etmediği devrede oluşan MA, bu etkilenmenin erken evre göstergesi olup HT'un hemodinamik etkisi ile transglomerüler albümin geçişi artışından kaynaklanmaktadır.(3) HT'daki renal bozulmaya etkisi net bilinmeyen MA'nin kardiyovasküler risk oluşturmadığı iddiasına (19) karşı obezite, tuz duyarlılığı, insülin rezistansı, lipid bozukluğu ve endotelial faktörlerin sıklıkla kendisine eşlik etmesi, kardiyovasküler hastalık gelişmesinde MA'nin risk faktörü olduğunu düşünenler çoğunluktadır.(8-10,20) HT' da proteinüri ve tubuler fonksiyon bozukluğu oluşmadan önce görülen idrar NAG artışı renal vasküler etkilenme ile glomerüler geçirgenlik ve lizozomal aktivitenin artmasına bağlıdır.(12,13) KB derecesi, yaş ve obezite ile ilişki gösteren NAG, duyarlı bir erken evre renal etkilenme göstergesidir.(14) Bir diğer renal etkilenme bulgusu ve renal tubuler fonksiyon göstergesi olan p2M'in idrarla artışı ilk ikisine oranla daha geç gözlenmektedir.(15) Ayrıca son yıllardaki çalışmalarda gözlenen ÜA yükselmesinin HT'da oluşan vazokonstriksiyona bağlı renal kan akımının azalması sonucu geliştiği bilinmektedir.(16)

Çalışmamıza alınan HT'lularda belirgin derecede renal etkilenme bulguları gözlemlendi. Hastalarımızın % 76'sı hafif ve orta derecede HT'lu olduğu halde daha önceki çalışmalara benzer şekilde %28'nde açık,

%22'nde sınırdan MA saptandı.(7,8,11) Yaş ve GFR farklı olmadığı halde kontrol grubuna göre yüksek olan MA'nin proteinüri ve 2M atılımı ile güçlü ilişki göstermesi, hastalarımızda renal etkilenmenin oluştuğunun göstergesidir. Bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu idrar NAG aktivitesinde belirgin artıştır.(12-14,21) Proteinüri ve yaş ile ilişkili olması etkilenmenin yapısal düzeye ulaştığını düşündürmektedir. Tubuler fonksiyon bozulma göstergesi olan 2M atılımının HT'lu hastalarımızda artmış olması bu görüşü desteklemektedir.(15) Hastalarımızdaki Hb, sKr, DKB ve HR ile ilişki gösteren ÜA yüksekliği böbrekteki etkilenmenin önemli bir bulgusu olarak değerlendirildi.(16) Bilinen HT süresinin uzun olmaması ve çoğunluğunun hafif-orta HT'lu olmasına karşın olgularımızdaki yüksek oranda HR varlığı, vasküler yapısal değişiklik düzeyinde renal etkilenme bulgusudur.(9) HR'nin hasta yaşı, HT yaşı, SKB, DKB ve ÜA ile doğrusal ilişkili olması, renal etkilenmeye benzer şekilde diğer organlarında etkilenebileceği görüşünü doğrulamaktadır.(7,22) Kontrol grubuna benzer şekilde E hastalardaki Hb, sKr ve ÜA yüksekliğine karşı, yaşları daha genç olan K hastalarda proteinüri, NAG ve 2M atılımının daha yüksek olması HT'lu kadınların renal etkilenmeye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir.(14) Ayrıca HT grubunda sigara içen olguların ÜA değerinin içmeyenlere göre farkının, kontrol grubundan daha da yüksek olması, ailedeki HT hikayesi yüksekliği ve obezitenin oluşturduğu genetik yatkınlıkta (23) sigaranın renal etkilenmede bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (24).

Özetle, çalışmamıza aldığımız Trakya bölgesindeki HT'lularda sistemik ve renal vasküler etkilenmenin erken evrede oluştuğunu ve K'ların etkilenmeye daha yatkın olduğunu gözledik. Aile öyküsü ve obezitenin eşlik ettiği genetik yatkınlığın bu etkilenmede önemli rol aldığı düşüncesindeyiz. Renal etkilenmeyi belirlemede bu indikatörlerden duyarlılığını en yüksek bulduğumuz ÜA'ı sırasıyla ÜAE, NAG ve Ş2M izlemektedir. NAG ve β2M'in normal sınırlarının belirsizliği nedeniyle, HT'da renal etkilenmenin araştırılmasında 30mg/gün ve üzerindeki ÜAE değeri olan MA'nin kullanılmasının daha objektif olduğu görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Excerpts from the USRDS 1998 Annual data report. Am J Kidney Dis. 1998; 32(2)suppl :38-49
2. National high blood pressure education program working group report on hypertension and chronic renal

- failure. *Arch Intern Med* 1991;151:1280-1287
3. Parviht HH, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;i344:l 190-1192
  4. Palatini P, Graniero GR, Marmino P et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage 1 hypertension (HARVEST Study). *J Hypertens* 1996;9:334-341
  5. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994; 23(part2):1018-1021
  6. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;i: 1430-1432
  - 7- Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41(4):211-218
  8. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14(2):223-228
  9. Pontromeli R, Viazzi F, Sofia A et al .Microalbuminuria^ marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997;52(suppl63):162-165
  10. Ruilope LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(suppl2):2-5
  11. Bigazzi R, Bianchi S, Caupese VM, Giorgio B. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension *Nephron* 1992;61:94-97
  12. Simon G, Morioka S, Snyder DK. Increased serum and urinary N-acetyl—D-glucosaminidase activity in human hypertension: Early indicator of renal dysfunction. *Clin Exp Hyper-theory Practice* 1984;A6(4):879-896
  13. Abraham PA, Mascioli SR, Launer CA et al. Urinary albumin and N-acetyl—D-glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:965-974
  14. Agirbasli M, Radhakrishnamurthy B, Jiang X, Bao W, Berenson GS. Urinary N-acetyl—D-glucosaminidase changes in relation to age, sex, race and diastolic and systolic blood pressure in a young adult Biracial population. *Am J Hypertens* 1996;9:157-161
  15. Scarpelli PT, Chega E, Castigli E, Livi R, Cognani M, Cappelli G. Renal handling of albumin and beta-2-microglobulin in human hypertension. *Nephron* 1985;40:122-123
  16. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-821
  17. Wolfson RG, DeWardener HE. Primary renal abnormalities in hereditary hypertension. *Kidney Int.*1996;50:717-731
  18. Hayakawa H, Coffee K, Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. *Circulation* 1997;96:2407-2413
  19. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:219-223
  20. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertense* 1999;8:359-363
  21. Perez-Bianco FJ, Ruiz-Martin A, Moreno-Terribas G, Cantero-Hinojasa J. Urinary activity of N-acetyl—glucosaminidase (NAG) in arterial hypertension. *Clin Nephrol* 1996;45(1):65-66
  22. Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:379-398
  23. Reisin E, Messerli FH. Obesity-related hypertension: Mechanism, cardiovascular risk and hereditary. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:67-71
  24. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. Renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51 (6): 1669-1677