

## L'ESCREZIONE URINARIA DI ALBUMINA AUMENTA DURANTE INFARTO MIOCARDICO ACUTO SOPRATTUTTO NEI PAZIENTI CHE SVILUPPANO INSUFFICIENZA CARDIACA

GIUSEPPE BERTON - TIZIANA CITRO (\*) - ROCCO CORDIANO (\*\*) - ROSA PALMIERI (\*\*)  
RENZO DE TONI (\*\*\*) - FRANCESCO CUCCHINI (\*\*\*\*) - PAOLO PALATINI (\*\*\*\*)

### Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction chiefly in patients developing heart failure

**AIM OF THE STUDY.** To evaluate the profile of albumin excretion rate (AER) in the first days of acute myocardial infarction (AMI), its relationship with serum enzymes and the presence of heart failure, and the effect of thrombolytic therapy.

**METHODS.** Two hundred and thirtyone consecutive patients admitted to coronary care unit for suspected AMI were examined. Patients with diabetes mellitus, urinary tract infections or proteinuric diseases were excluded. In 135 patients (95 males, 40 females) AMI diagnosis was confirmed. The remaining 96 (56 males, 40 females) were considered as controls. AER was measured by radioimmunoassay in 24-hour urine samples at the first, third and seventh day after admission and expressed as mg/24h. Statistical analysis was performed after AER logarithmic transformation using repeated measure ANOVA.

**RESULTS.** Mean age was  $66.9 \pm 12.2$  years (range = 35 -91) in the AMI group and  $63.2 \pm 12.3$  years (range = 33-91) in the controls ( $p = 0.023$ ). Age-adjusted blood pressure was lower in the AMI group than in the controls ( $p < 0.0001$  for both systolic and diastolic), while no difference was found in heart rate. Plasma cholesterol, triglycerides, creatinine and uric acid were similar in the 2 groups. Mean AER was  $43.4 \pm 64.8$ ,  $26.9 \pm 51.2$  and  $23.9 \pm 52.7$  mg/24h at 1st, 3rd and 7th day respectively in the AMI group and  $24.9 \pm 58.2$ ,  $13.7 \pm 25.8$  and  $17.9 \pm 44.1$  mg/24h respectively in the controls ( $p = 0.014$ ). In the AMI group, first day AER significantly and positively correlated with CPK ( $r = 0.287$ ,  $p = 0.001$ ), CPK-MB ( $r = 0.239$ ,  $p = 0.007$ ) and GOT ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.001$ ). Within the patients with AMI, those who developed heart failure ( $n = 57$ ), had higher AER ( $48.6 \pm 68.4$ ,  $29.7 \pm 54.9$  and  $28.1 \pm 55.8$  mg/24h at 1st, 3rd and 7th day in patients with mild heart failure -2nd Killip Class- and  $100.0 \pm 141.7$ ,  $50.3 \pm 66.4$  and  $64.2 \pm 74.4$  mg/24h in those with severe heart failure -3rd and 4th Killip Class-) than those who did not ( $31.0 \pm 41.7$ ,  $19.6 \pm 45.6$  and  $16.5 \pm 45.7$  mg/24h respectively) ( $p = 0.004$ ). In a multiple linear regression model AER was significantly related to peak values of GOT (1st day) and CPK (3rd day) and to presence of heart failure (3rd and 7th day). Thrombolytic therapy ( $n = 48$ ) did not influence AER.

**CONCLUSIONS.** The results of the present study show that AER increases following AMI, chiefly in the subjects who develop heart failure. AER correlates with serum enzymes peak levels at 1st and 3rd day and with presence of heart failure at 3rd and 7th day after admission, and is not influenced by thrombolytic therapy. These data suggest that in AMI the initial increase in AER is due to the inflammatory process which accompanies cardiac necrosis, while in a later phase its rise is mainly due to the increased intraglomerular capillary pressure consequent to heart failure.

Key words: Albumin excretion rate - Acute myocardial infarction - Heart failure - Thrombolysis.

SERVIZIO DI CARDIOLOGIA - OSPEDALE S. MARIA DEI BATTUTI - CONEGLIANO VENETO (TV)

(\*) DIVISIONE DI MEDICINA - OSPEDALE S. MARIA DEI BATTUTI - CONEGLIANO VENETO (TV)

(\*\*) DIVISIONE DI MEDICINA - OSPEDALE DI ADRIA (RO)

(\*\*\*) CLINICA MEDICA I - UNIVERSITÀ DI PADOVA

(\*\*\*\*) DIVISIONE DI CARDIOLOGIA - OSPEDALE DI BASSANO DEL GRAPPA (VI)

Lavoro pervenuto in redazione il 21 ottobre 1994. Accettato dopo revisione il 26 aprile 1995.

Per la corrispondenza rivolgersi a: Dott. Giuseppe Berton, Prof. Paolo Palatini, Clinica Medica I, Via Giustiniani 2, 35126 Padova. Fax: 049-875179

Il significato clinico e prognostico della microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina compresa fra 30 e 300 mg/24h) è stato estesamente studiato nei pazienti con diabete mellito. Nel diabete insulino-dipendente la microalbuminuria sembra possedere un chiaro potere predittivo per lo sviluppo di nefropatia diabetica (1-4) ed in quello insulino-indipendente costituire un marker di rischio di complicanze cardiovascolari (5-11). Nell'ipertensione arteriosa e nella cardiopatia ischemica il suo valore clinico è meno conosciuto, tuttavia un aumento dell'escrezione urinaria di albumina (AER) sembra essere associato ad una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari (12-15). Un aumento transitorio dell'AER è stato documentato anche in pazienti con situazioni acute come pancreatite, claudicatio intermittens, traumi ed interventi chirurgici (16-20). Tale incremento sembra essere proporzionale alla severità dell'insulto. Alla base di questo fenomeno vi sarebbe un aumento generalizzato della permeabilità vascolare (21).

Recentemente l'AER è stata studiata anche in pazienti con infarto miocardico acuto (IMA). I risultati hanno evidenziato un aumento dell'AER al momento dell'ingresso in ospedale e un progressivo rapido decremento nei 3 giorni successivi (22). Anche in questo caso l'aumento è stato attribuito ad un incremento sistemico della permeabilità vascolare, come parte del processo infiammatorio acuto che accompagna la necrosi miocardica e che interesserebbe anche i vasi renali.

Partendo da queste osservazioni abbiamo esaminato in un gruppo di pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva il comportamento dell'AER nei 7 giorni successivi all'IMA, con lo scopo di valutare l'entità e l'andamento nel tempo dell'AER, la sua relazione con l'aumento della creatinfosfochinasi (CPK) e con lo sviluppo di insufficienza cardiaca ed infine l'effetto della terapia trombolitica sull'AER.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati arruolati 293 pazienti ricoverati consecutivamente presso le Unità di terapia intensiva cardiologica degli Ospedali di Bassano del Grappa (n = 209) ed Adria (n = 84) per so-

spetto IMA. A tutti è stato richiesto il consenso informato. Non sono stati inseriti i pazienti deceduti, trasferiti o dimessi nelle prime 72 di ricovero. Dei 293 pazienti, 62 sono stati esclusi: 51 perché affetti da diabete mellito, 7 perché presentavano infezione del tratto urinario, 4 perché affetti da altre malattie con proteinuria franca. L'analisi finale è stata effettuata in 231 pazienti.

### Protocollo di studio

Per ogni paziente all'ingresso sono stati registrati i dati generali ed il tempo intercorso tra l'esordio della sintomatologia e l'ora di ingresso. La diagnosi di IMA è stata posta in base 1) ai criteri clinici (dolore retrosternale di durata superiore ai 30 minuti, non sensibile ai nitroderivati), 2) all'aumento degli enzimi sierici: CPK totale  $\geq$  del doppio del limite superiore di normalità con frazione MB  $\geq$  del 10% della CPK totale. Aumento di GOT e LDH, e 3) alle tipiche modificazioni elettrocardiografiche (sopralivellamento del tratto S-T e comparsa dell'onda Q oppure sottoslivellamento persistente del tratto S-T). Almeno 2 di questi criteri dovevano essere soddisfatti per porre diagnosi di IMA.

Nelle prime 72 ore di ricovero sono stati dosati ogni 4 ore, in modo seriato: CPK, CPK-MB, GOT, GPT, LDH. Per ogni enzima è stato registrato il valore di picco. In prima e settima giornata di ricovero sono stati controllati: colesterolo totale e frazione HDL, trigliceridi, uricemia, creatinina plasmatici ed esame urine standard con esame del sedimento. Sono state prese in considerazione la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca rilevate in 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero al mattino alle 7. La pressione arteriosa è stata espressa come media aritmetica di 3 misurazioni con apparecchio di Riva-Rocci.

In ogni paziente, nella 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero, in corrispondenza della raccolta urinaria per il dosaggio dell'AER, veniva valutato lo stato di compenso emodinamico. I pazienti sono stati così divisi in 4 classi di progressiva gravità dell'insufficienza cardiaca secondo la classificazione di Killip: 1<sup>a</sup> classe: non segni di insufficienza cardiaca; 2<sup>a</sup> classe: insufficienza lieve (presenza di almeno uno dei seguenti segni: 3<sup>o</sup> tono, rantoli nella metà inferiore polmonare, segni di ipertensione venosa); 3<sup>a</sup> classe: insufficienza severa (rantoli polmonari in più del

50% dell'area polmonare o edema polmonare acuto); 4<sup>a</sup> classe: shock cardiogeno (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg, con segni di vasocostrizione periferica) (23).

In base ai dati clinici precedenti il ricovero ospedaliero e ottenuti durante la degenza i controlli sono stati suddivisi in 3 sottogruppi: 1° sottogruppo: non malattia coronarica (assenza di segni clinici, elettrocardiografici a riposo e da sforzo, ed eventualmente coronarografici caratteristici della cardiopatia ischemica); 2° sottogruppo: cardiopatia ischemica senza sintomatologia anginosa o con angina stabile da sforzo; 3° sottogruppo: cardiopatia ischemica con angina instabile: angina a riposo.

### Microalbumina (AER)

In ogni paziente sono state eseguite 3 raccolte urinarie di 24 ore ciascuna: una in 1<sup>a</sup> giornata di ricovero, e le altre due, (con inizio alle 6 del mattino) in 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup>, rispettivamente. È stato impiegato un contenitore di plastica senza l'aggiunta di alcun additivo. Al termine delle 24 ore veniva registrata la diuresi totale e prelevato un campione di 8 cc. Il campione urinario è stato conservato in congelatore a  $-20^{\circ}$  centigradi. Tutti i campioni sono stati dosati presso il laboratorio della Clinica Medica 1<sup>a</sup> dell'Università di Padova mediante metodo radioimmunologico (Human ALB. KIT-double antibody, Techno Genetics, Cassina De Pecchi, Milano) (24) e la velocità di escrezione della microalbumina espressa in mg/24 ore. L'analizzatore non era a conoscenza della diagnosi dei pazienti. Sono stati segnalati i pazienti in cui veniva applicato catetere urinario per valutare l'eventuale inlusso della procedura sull'AER.

### Analisi dei dati

I risultati sono stati espressi come media aritmetica  $\pm$  DS. Data la distribuzione non normale dei valori di AER l'analisi statistica è stata effettuata dopo trasformazione logaritmica. Il confronto tra 2 gruppi è stato eseguito mediante test *t* di Student per dati non appaiati e tra più gruppi mediante l'analisi della varianza per misure ripetute e test post-hoc di Tukey. Per il confronto tra gruppi a distribuzione discreta è stato impiegato il test del  $\chi^2$ . Per le correlazioni è stata impiegata l'analisi della regressione lineare sem-

plice. Inoltre i valori di AER (variabile dipendente), età, picco di CPK, CPK-MB, GOT, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e presenza di insufficienza cardiaca (quantificata in classi di Killip), sono stati esaminati mediante analisi della regressione lineare multipla con metodo "step-wise". Sono stati considerati significativi valori di *p* inferiori a 0.05.

### RISULTATI

Dei 231 pazienti esaminati, 135 (95 maschi e 40 femmine) sono risultati affetti da IMA e gli altri 96 (56 maschi e 40 femmine) sono stati considerati come gruppo di controllo. I pazienti di quest'ultimo gruppo hanno seguito lo stesso iter diagnostico e sono stati gestiti in modo simile ai pazienti con IMA durante i 7 giorni dello studio. La percentuale di maschi e femmine nei 2 gruppi non è risultata significativamente diversa. L'età media è risultata di  $66.9 \pm 12.2$  (range 35-91) anni negli infartuati e  $63.2 \pm 12.3$  (range 33-91) nel gruppo di controllo ( $p = 0.023$ ). La pressione arteriosa è risultata inferiore nel gruppo degli infartuati (120/77, 121/77 e 124/77 mm Hg in 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata) rispetto ai controlli (127/81, 137/84 e 134/83 mm Hg nelle 3 giornate rispettivamente,  $p < 0.0001$  sia per la sistolica che per la diastolica, dopo aggiustamento dei dati per l'età), mentre nessuna differenza è stata riscontrata per quanto riguarda la frequenza cardiaca (78, 75 e 71 b/m negli infartuati e 75, 73 e 69 b/m nei controlli nelle 3 giornate rispettivamente). Colesterolo, trigliceridi, creatinina ed acido urico non sono risultati differenti nei 2 gruppi. L'AER è risultata simile nei soggetti con e senza catetere urinario sia nel gruppo degli infartuati che nei controlli.

Nel gruppo degli infartuati l'AER è risultata di  $43.4 \pm 64.8$  mg/24h nella 1<sup>a</sup> giornata di ricovero,  $26.9 \pm 51.2$  in 3<sup>a</sup> e  $23.9 \pm 52.7$  in 7<sup>a</sup> giornata. Nel gruppo di controllo i valori sono risultati  $24.9 \pm 58.2$  mg/24h in 1<sup>a</sup> giornata,  $13.7 \pm 25.8$  in 3<sup>a</sup> e  $17.9 \pm 44.1$  in 7<sup>a</sup> (Fig. 1). La differenza tra i due gruppi, confrontati per misure ripetute, è risultata significativa ( $p = 0,014$ , dopo aggiustamento dei dati per età). Per quanto riguarda i singoli contrasti la differenza tra i due gruppi è risultata significativa solo in 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> giornata ( $p < 0.0001$  e  $p = 0.001$  rispettivamente). Nel gruppo degli infartuati l'e-

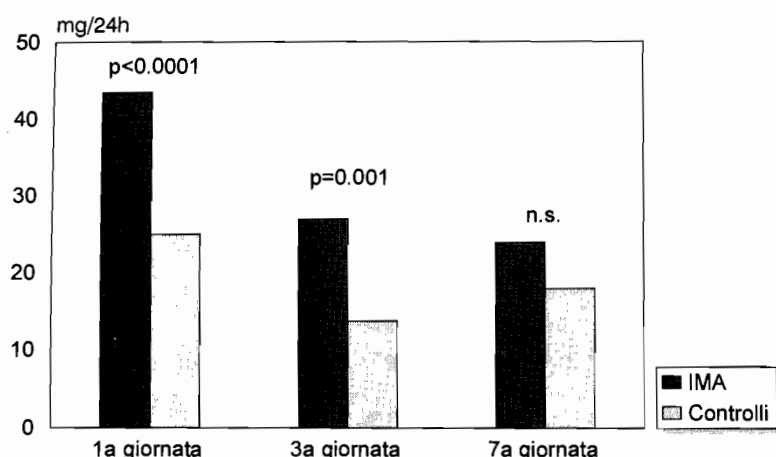


Fig. 1: Escrezione urinaria di albumina nei pazienti con IMA ( $n = 135$ ) e nei soggetti di controllo ( $n = 96$ ) nella 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero.

tà è risultata più elevata nelle femmine (Tab. I). Tra maschi e femmine, dopo aver aggiustato i dati per età, è stata osservata differenza significativa solo in 7<sup>a</sup> giornata dove l'AER è risultata più elevata nelle femmine (Tab. II).

TABELLA I - Età e picco enzimatico dei soggetti con IMA divisi per sesso.

	Tutti n = 135	Maschi n = 95	Femmine n = 40
Età	66.9 ± 12.2	63.7 ± 12.0	74.4 ± 9.3*
CPK (U/l)	1368 ± 1136	1408 ± 1153	1274 ± 1105
CPK-MB (U/l)	176 ± 167	183 ± 180	158 ± 134
GOT (U/l)	203 ± 196	206 ± 207	195 ± 169

\*  $p < 0.0001$  vs maschi:

TABELLA II - AER nei controlli e nei pazienti con IMA divisi in base ad alcune caratteristiche cliniche. Rit. Racc. = tempo intercorso dall'esordio dei sintomi all'inizio della prima raccolta urinaria. 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> giornata = 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> giornata di ricovero.

	1 <sup>a</sup> giornata	3 <sup>a</sup> giornata	7 <sup>a</sup> giornata
<b>SOGGETTI DI CONTROLLO</b>			
Maschi (n = 56)	23.1 ± 57.5	12.7 ± 23.1	14.7 ± 47.0
Femmine (n = 40)	27.5 ± 60.0	15.4 ± 29.4	22.9 ± 39.6
<b>SOGGETTI con I.M.A.</b>			
Maschi (n = 95)	38.6 ± 57.0	24.9 ± 52.2	17.1 ± 47.9
Femmine (n = 40)	55.4 ± 80.6	28.6 ± 49.1	41.7 ± 60.6*
Rit. Racc. < 12 h (61%)	43.7 ± 64.4	25.8 ± 44.3	17.8 ± 34.4
Rit. Racc. > 12 h (39%)	27.8 ± 38.5**	18.0 ± 24.5	23.3 ± 50.7
Trombolisati (36%)	44.6 ± 69.3	24.7 ± 38.7	16.7 ± 35.0
Non trombolisati (64%)	42.7 ± 62.5	26.7 ± 57.2	28.3 ± 61.0

\*  $p = 0.03$  vs maschi.

\*\*  $p = 0.02$  vs < 12 h.

Nei pazienti con IMA abbiamo voluto verificare se il tempo medio intercorso tra l'esordio dei sintomi e l'inizio della raccolta urinaria fosse influente sull'AER. Abbiamo diviso i pazienti in due sottogruppi a seconda che il tempo fosse stato inferiore-uguale o superiore alle 12 ore (Tab. II). Nel primo gruppo l'AER nella prima giornata è risultata più elevata rispetto ai pazienti ricoverati dopo la dodicesima ora ( $p = 0.02$ ). Tuttavia, dopo aggiustamento dei dati per la CPK, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Non è stata invece osservata differenza tra i 2 gruppi per l'AER in terza e settima giornata.

Nei pazienti sottoposti a terapia trombolitica l'AER non è risultata diversa rispetto a quella presente nei pazienti con IMA non trombolisati in nessuna delle tre giornate di raccolta (Tab. II), sia quando i pazienti non trombolisati sono stati considerati nella loro globalità, sia quando sono stati considerati quelli che avevano un tempo medio tra l'esordio dei sintomi ed il ricovero pari a quello dei trombolisati.

Per verificare se la terapia con ACE-inibitore potesse aver influenzato l'AER, sono stati confrontati, sia negli infartuati che nei controlli, i pazienti che avevano ricevuto terapia con ACE-inibitore ( $n = 62$  negli infartuati,  $n = 32$  nei controlli) con quelli non trattati con questa classe di farmaci. L'AER non è risultata diversa in modo significativo in nessuna delle 3 giornate esaminate. Anche dopo aver distinto i pazienti con e senza segni di insufficienza cardiaca non si sono evidenziate differenze significative tra i pazienti trattati con ACE-inibitore e gli altri.

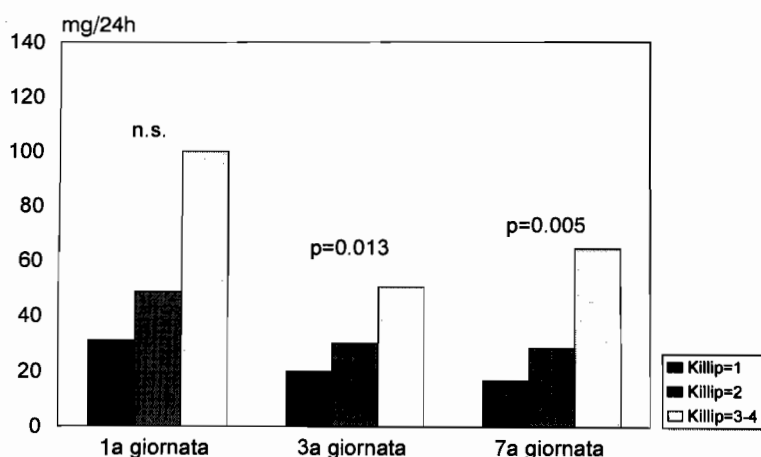


Fig. 2: Escrezione urinaria di albumina nei pazienti infartuati, divisi in base al grado di insufficienza cardiaca (secondo la classificazione di Killip) nella 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero. Per la numerosità dei singoli gruppi vedi tabella 3.

Cinquantasette pazienti nel gruppo degli infartuati e 21 nel gruppo di controllo hanno sviluppato segni di insufficienza cardiaca. La differenza tra i 2 gruppi è risultata significativa ( $p = 0.006$ ). Nel gruppo degli infartuati le femmine hanno presentato una maggior prevalenza di insufficienza cardiaca rispetto ai maschi, differenza che non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica. In tabella III sono riportate la numerosità e la relativa percentuale dei pazienti nelle singole classi di Killip, negli infartuati e nei controlli, divisi per sesso.

La figura 2 riporta il comportamento dell'AER nei pazienti infartuati in base al diverso grado di insufficienza cardiaca (le classi di Killip 3 e 4 sono state considerate insieme dato l'esiguo numero di pazienti ad esse appartenenti). La differenza dell'AER dei 3 sottogruppi nelle 3 giornate valutata mediante analisi della varianza per misure ripetute è risultata significativa ( $p = 0.004$ ). Nella 1<sup>a</sup> giornata di ricovero l'AER è risultata di  $31.0 \pm 41.7$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $48.6 \pm 68.4$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $100.0 \pm 141.7$  nei pazienti

in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip (n.s.). In 3<sup>a</sup> giornata è risultata di  $19.6 \pm 45.6$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $29.7 \pm 54.9$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $50.3 \pm 66.4$  nei pazienti in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip ( $p = 0.013$ ). In 7<sup>a</sup> giornata è risultata di  $16.5 \pm 45.7$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $28.1 \pm 55.8$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $64.2 \pm 74.4$  nei pazienti in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip ( $p = 0.005$ ). Nella figura 3 vengono mostrati i valori di AER nei pazienti di controllo suddivisi in 3 sottogruppi allo stesso modo degli infartuati. Anche per i controlli la differenza dell'AER dei 3 sottogruppi nelle 3 giornate mediante analisi della varianza per misure ripetute è risultata significativa ( $p < 0.0001$ ). Nella 1<sup>a</sup> giornata l'AER è risultata di  $13.1 \pm 32.3$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $50.5 \pm 83.6$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $138.8 \pm 140.5$  nei pazienti in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip ( $p < 0.0001$ ). In 3<sup>a</sup> giornata è risultata di  $9.4 \pm 19.9$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $15.6 \pm 20.8$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $65.7 \pm 47.4$  nei pazienti in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip ( $p < 0.0001$ ). In 7<sup>a</sup> giornata

TABELLA III - Prevalenza di insufficienza cardiaca nei pazienti con IMA e nei controlli divisi per sesso, secondo la classificazione di Killip. Tra parentesi: valori espressi in percentuale.

		Killip=1	Killip=2	Killip=3	Killip=4
IMA	n = 135	78 (57.8)	41 (30.4)	10 (7.4)	6 (4.4)
Maschi	n = 95	61 (64.2)	25 (26.3)	6 (6.3)	3 (3.2)
Femmine	n = 40	17 (42.5)	16 (40.0)	4 (10.0)	3 (7.5)
CONTROLLI*	n = 96	75 (78.1)	16 (16.7)	5 (5.2)	0 (0)
Maschi	n = 56	44 (78.6)	10 (17.9)	2 (3.6)	0 (0)
Femmine	n = 40	31 (77.5)	6 (15.0)	3 (7.5)	0 (0)

\* $p = 0.006$  IMA verso controlli

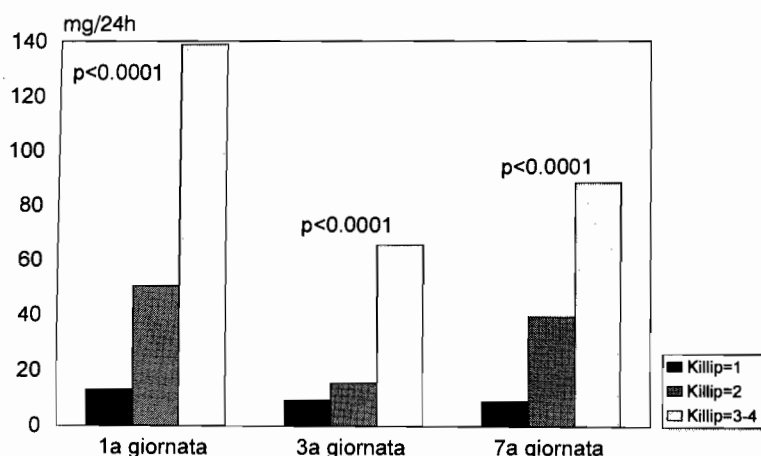


Fig. 3: Escrezione urinaria di albumina nei pazienti di controllo, divisi in base al grado di insufficienza cardiaca (secondo la classificazione di Killip) nella 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero. Per la numerosità dei singoli gruppi vedi tabella 3.

è risultata di  $9.1 \pm 16.8$  mg/24h nei pazienti in 1<sup>a</sup> classe di Killip,  $39.5 \pm 87.2$  nei pazienti in 2<sup>a</sup> classe di Killip e  $88.7 \pm 72.1$  nei pazienti in 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> classe di Killip ( $p < 0.001$ ).

Tra i controlli 22 (11 dei quali con insufficienza cardiaca, prevalentemente da miocardiopatia dilatativa primitiva) non sono risultati affetti da cardiopatia ischemica, 21 (8 con insufficienza cardiaca) erano affetti da angina stabile da sforzo e 32 (2 con insufficienza cardiaca) da angina instabile. L'AER non è risultata significativamente differente nei 3 sottogruppi in nessuna delle 3 giornate, anche dopo aver escluso i pazienti con insufficienza cardiaca ( $13.8 \pm 22.9$ ,  $7.6 \pm 12.0$  e  $5.8 \pm 6.3$  mg/24h nel 1<sup>o</sup> sottogruppo;  $17.8 \pm 52.7$ ,  $9.9 \pm 20.6$  e  $5.4 \pm 3.8$  mg/24h nel 2<sup>o</sup>;  $9.1 \pm 14.7$ ,  $10.1 \pm 23.6$  e  $12.1 \pm 22.3$  mg/24h nel 3<sup>o</sup>).

I parametri clinici esaminati sono stati confrontati nei pazienti con microalbuminuria (AER  $\geq 30$  mg/24h) e in quelli senza microalbuminuria per ognuna delle 3 giornate prese in esame. Nella 1<sup>a</sup> giornata i pazienti microalbuminurici presentavano valori significativamente più elevati di CPK e GOT. In 3<sup>a</sup> giornata il gruppo con microalbuminuria era caratterizzato da maggiore prevalenza di insufficienza cardiaca. In 7<sup>a</sup> giornata, oltre alla prevalenza di insufficienza cardiaca, la cui differenza si è accentuata, risultavano maggiori l'età media e la percentuale di soggetti di sesso femminile (Tab. IV).

Nel gruppo degli infartuati l'analisi della regressione lineare semplice ha evidenziato una correlazione positiva dell'AER in 1<sup>a</sup> giornata verso il picco di CPK ( $r = 0.287$ ,  $p = 0.001$ ) (Fig.

4), CPK-MB ( $r = 0.239$ ,  $p = 0.007$ ), GOT ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.001$ ) e FC ( $r = 0.219$ ,  $p = 0.014$ ), mentre non è stata osservata correlazione con la PA sia sistolica che diastolica. Nel gruppo di controllo non è stata osservata correlazione con alcuna variabile. È stato poi costruito un modello di regressione lineare multipla utilizzando l'AER come variabile dipendente. L'AER in 1<sup>a</sup> giornata è risultata correlata in modo indipendente con la GOT ( $T = 3.479$ ,  $p = 0.001$ ); in 3<sup>a</sup> giornata con l'età ( $T = 1.994$ ,  $p = 0.048$ ), la CPK ( $T = 2.291$ ,  $p = 0.024$ ) e la presenza di insufficienza cardiaca ( $T = 1.737$ ,  $p = 0.085$ ); e in 7<sup>a</sup> giornata con il sesso (più elevata nelle femmine,  $T = 2.647$ ,  $p = 0.009$ ), la frequenza cardiaca ( $T = 1.842$ ,  $p = 0.068$ ) e la presenza di insufficienza cardiaca ( $T = 2.385$ ,  $p = 0.019$ ).

Dieci tra i pazienti infartuati e 1 tra i controlli, sono deceduti durante il ricovero. In tabella V sono evidenziate le caratteristiche cliniche, l'AER e la causa di morte nei singoli pazienti.

## DISCUSSIONE

I risultati del nostro lavoro documentano un marcato aumento dell'AER nella fase acuta dell'infarto miocardico, con un progressivo decremento nelle giornate successive. Questi dati sono in accordo con quelli di Gosling e Coll., che avevano pure osservato un incremento dell'AER durante la fase acuta dell'IMA, con progressivo calo nelle 48-72 ore successive (22). I nostri risultati indicano che il calo si protrae oltre la 3<sup>a</sup>

TABELLA IV - Parametri clinici nei pazienti con IMA divisi in base alla presenza o meno di microalbuminuria, definita come escrezione urinaria di albumina (AER)  $\geq 30$  mg/24h.

	1 <sup>a</sup> giornata			3 <sup>a</sup> giornata			7 <sup>a</sup> giornata		
	AER < 30 67%	AER $\geq 30$ 33%	p	AER < 30 79%	AER $\geq 30$ 21%	p	AER < 30 85%	AER $\geq 30$ 15%	p
Età	65.7 $\pm$ 12.9	68.1 $\pm$ 11.2	ns	65.8 $\pm$ 12.3	68.3 $\pm$ 12.1	ns	64.8 $\pm$ 12.3	70.8 $\pm$ 9.5	ns
Sesso (F%)	27%	31%	ns	26%	41%	ns	22%	61%	0.001
CPK (U/l)	1220 $\pm$ 1083	1695 $\pm$ 1227	0.028	1309 $\pm$ 1070	1555 $\pm$ 1300	ns	1392 $\pm$ 1089	1605 $\pm$ 1600	ns
GOT (U/l)	167 $\pm$ 124	268 $\pm$ 285	0.006	181 $\pm$ 140	218 $\pm$ 159	ns	209 $\pm$ 211	210 $\pm$ 174	ns
Trombolisati (%)	32%	43%	ns	35%	41%	ns	40%	28%	ns
Insuff. Card. (%)	31%	45%	ns	24%	44%	0.013	9%	33%	0.0001
PAS (mm Hg)	121 $\pm$ 15	121 $\pm$ 12	ns	121 $\pm$ 17	121 $\pm$ 13	ns	125 $\pm$ 17	121 $\pm$ 17	ns
PAD (mm Hg)	77 $\pm$ 10	78 $\pm$ 8	ns	76 $\pm$ 9	78 $\pm$ 7	ns	78 $\pm$ 12	74 $\pm$ 10	ns
FC (b/m)	75 $\pm$ 14	81 $\pm$ 19	ns	72 $\pm$ 13	76 $\pm$ 19	ns	69 $\pm$ 10	83 $\pm$ 20	0.0001

giornata dall'esordio, dato che solo in 7<sup>a</sup> giornata la differenza tra infartuati e non infartuati perde la significatività statistica. L'aumento dell'AER è risultato lievemente maggiore nelle femmine rispetto ai maschi, non è stato influenzato dalla terapia trombolitica ed è risultato maggiore nei pazienti ricoverati precocemente rispetto ai pazienti con ingresso tardivo. Un fattore risultato importante nell'influenzare l'AER è lo scompenso cardiaco; nei soggetti con insufficienza cardiaca infatti, i valori di AER sono risultati più elevati rispetto a quelli senza insufficienza, soprattutto in 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata. L'AER è risultata correlata con il picco di CPK e GOT.

Il meccanismo che determina l'escape albuminico renale nell'IMA non è stato ancora chiarito. In condizioni normali solo piccolissime

quantità di albumina filtrano attraverso la membrana glomerulare e per lo più vengono riassorbite a livello del tubulo contorto prossimale con meccanismo a bassa affinità per l'albumina, così che la quantità di albumina presente nelle urine risulta molto bassa (25-27).

L'ischemia e la necrosi tissutale miocardica possono determinare un'attivazione dei globuli bianchi e di mediatori umorali quali i leucotrieni che determinerebbero anomalie del flusso del microcircolo e danno vascolare endoteliale, che può essere alla base dell'aumento della permeabilità vascolare (28,29). Recentemente è stato documentato un incremento della proteina C-reattiva e dell'amiloide A nell'angina instabile severa e nell'infarto miocardico acuto (30). Anche questa osservazione sottolinea il ruolo svol-

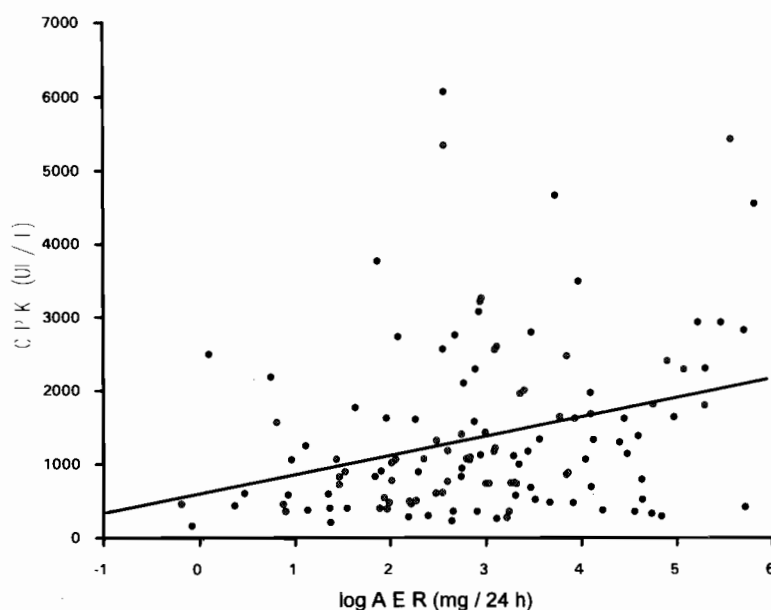


Fig. 4: Correlazione tra escrezione urinaria di albumina (dopo trasformazione logaritmica) nella 1<sup>a</sup> giornata di ricovero e picco di CPK nei pazienti con IMA.  $r = 0.287$ ,  $p = 0.001$ .



TABELLA V - Caratteristiche, AER e causa del decesso nei pazienti deceduti durante il ricovero ospedaliero.

Paziente	Sesso	Età	CPK (picco)	Trombolisi	Sede IMA	I.C.	AER 1	AER 3	AER 7	RIC	MOTIVO
1 IMA	F	85	634	NO	1	4	12,7	210,0		4	shock
2 IMA	F	85	725	NO	1	4	203,4	109,8		6	rottura di cuore
3 IMA	M	77	585	NO	3	4	110,7	36,0	35,6	7	shock
4 IMA	M	84	354	NO	2	3	95,0	16,9	49,6	8	ictus apoplettico
5 IMA	M	73	4540	SI	2	3	330,0	232,0	220,0	10	shock
6 IMA	M	77	5350	NO	1	2	12,9	13,3	7,2	13	rottura di cuore
7 IMA	M	84	2400	NO	1	2	134,4	93,6	4,1	32	shock
8 IMA	M	66	3246	SI	1	4	472,6	133,9	57,2	33	shock
9 IMA	F	82	522	NO	1	3	103,4	51,0	127,3	44	rottura setto IV
1 Con	M	69	67			3	299,6	36,7	15,6	23	edema polmonare acuto

M: maschio, F: femmina. Sede dell'IMA: 1) anteriore, 2) inferiore, 3) non Q., I.C.: insufficienza cardiaca secondo la classificazione di Killip. AER 1, 3, 7: escrezione urinaria di albumina in 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero. RIC: giorni di ricovero. IMA: pazienti con infarto miocardico acuto. Con: pazienti di controllo. IV: interventricolare.

to dalla risposta infiammatoria nelle fasi evolutive della cardiopatia ischemica. L'incremento dell'AER potrebbe pertanto esprimere un'alterazione della permeabilità vascolare generalizzata determinata dal processo infiammatorio acuto che accompagna l'IMA. Nei pazienti con IMA senza segni di insufficienza cardiaca i valori di AER si riducono rapidamente, tanto che in 3<sup>a</sup> giornata essi si avvicinano a quelli dei controlli. È pertanto verosimile ritenere che l'incremento di AER legato all'IMA sia un evento precoce e con rapido declino laddove non vi sia un concomitante scompenso cardiaco.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca invece l'AER, che risulta già più elevata in 1<sup>a</sup> giornata rispetto ai pazienti senza insufficienza, tende a mantenersi elevata anche nei giorni successivi. Risulta quindi evidente che più fattori patogenetici possono influenzare il profilo dell'AER nell'IMA. Un incremento dell'AER in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (classe II-IV NYHA) era stato segnalato da altri Autori (26). È noto che l'emodinamica è modificata in questi pazienti essendo presente un aumento della pressione intraglomerulare che facilita il passaggio transglomerulare dell'albumina. Non è risultata invece alterata la funzione di riassorbimento tubulare, dato che in questi pazienti, l'escrezione urinaria di  $\beta_2$  microglobulina, una proteina di piccole dimensioni che filtra liberamente attraverso il glomerulo ed è riassorbita a livello del tubulo prossimale con un processo di riassorbimento attivo, specifico, ad alta capacità, non è risultata modificata (26). Questi dati indicherebbero pertanto che nell'*escape* albumi-

nico sarebbe coinvolto il glomerulo renale, mentre non sarebbe alterata la funzione di riassorbimento tubulare. Nello scompenso cardiaco l'incremento dell'AER è risultato correlato con i livelli plasmatici di renina, angiotensina II ed aldosterone, come pure del peptide natriuretico atriale (26). L'attivazione del sistema renina-angiotensina, mediante l'attività vasocostrittrice sull'arteriola efferente e l'aumento della pressione di filtrazione risulterebbe pertanto coinvolta nel determinare l'escrezione di albumina (26). Anche l'azione del peptide natriuretico atriale, che risulta elevata nei pazienti con insufficienza cardiaca, potrebbe favorire l'escrezione di albumina, sia mediante l'aumento della frazione di filtrazione che attraverso un aumento della permeabilità capillare (31,32). La dilatazione dell'arteriola afferente senza o con riduzione del calibro dell'arteriola efferente e le modificazioni della superficie della parete capillare glomerulare sarebbero alla base di questo fenomeno (33,34,35).

I nostri dati nella loro globalità suggeriscono che il profilo dell'AER nell'IMA è influenzato nelle fasi precoci soprattutto dall'aumentata permeabilità endoteliale che accompagna il processo infiammatorio innescato dalla necrosi miocardica. Nelle giornate successive invece l'infuso dell'alterata emodinamica glomerulare diventerebbe il fattore più importante nel determinare l'aumento dell'AER. Il ruolo sequenziale di questi due meccanismi può essere ricavato dai risultati delle regressioni lineari multiple effettuate per ognuna delle tre raccolte urinarie. Gli indici bioumorali di necrosi sono infatti risultati correlati con l'AER nella 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> giornata



ta dell'IMA, mentre a partire dalla 3<sup>a</sup> giornata è stata riscontrata una sia pur debole correlazione con la presenza di insufficienza cardiaca, diventata più pronunciata in 7<sup>a</sup> giornata. In 7<sup>a</sup> giornata la correlazione è risultata significativa anche con la frequenza cardiaca, che notoriamente si eleva in risposta allo stimolo adrenergico indotto dallo scompenso.

In conclusione i risultati di questo studio confermano che l'AER aumenta significativamente durante la fase acuta dell'IMA, incremento che è più marcato nei pazienti con insufficienza cardiaca, e non è influenzata dalla terapia trombolitica. Ad originare questo fenomeno contribuirebbe inizialmente il processo infiammatorio acuto che accompagna il processo di necrosi e determina un aumento della permeabilità vascolare. Nelle fasi più tardive invece risulterebbe determinante l'insufficienza cardiaca che favorirebbe il passaggio transglomerulare dell'albumina

tramite un aumento della pressione intraglomerulare.

Non possiamo al momento stabilire quale sia il ruolo prognostico di questo dato clinico. Nel nostro studio i pazienti deceduti durante il ricovero ospedaliero sono risultati tutti, tranne uno, microalbuminurici. Tuttavia, la reale importanza dell'aumento dell'AER nell'IMA ai fini prognostici potrà essere accertata solo con uno studio di tipo longitudinale.

Si ringraziano il Dott. Paolo Mormino per la consulenza prestata durante l'analisi statistica e la Sig.ra Adelia Bertoni per la collaborazione al controllo dei dati. Si ringraziano inoltre gli Infermieri delle Unità di Terapia Intensiva degli Ospedali di Adria e Bassano del Grappa per l'aiuto nella raccolta dei campioni urinari, la Dott.ssa Stefania Pettucco e le Infermiere Professionali Paola Michelazzo e Jessica Civiero per la gestione di una parte dei dati.

## RIASSUNTO

**PREMESSA.** Scopo del lavoro è stato valutare il profilo dell'escrezione urinaria di albumina (AER) nella fase acuta dell'infarto miocardico (IMA), la sua relazione con la CPK e la presenza di insufficienza cardiaca ed infine l'effetto della terapia trombolitica sull'AER.

**MATERIALI E METODI.** Sono stati esaminati 231 pazienti ricoverati consecutivamente in Unità di Terapia Intensiva per sospetto IMA. In 135 di essi (95 maschi e 40 femmine) è stata confermata la diagnosi di IMA. I rimanenti 96 (56 maschi e 40 femmine) sono stati considerati come gruppo di controllo. Non sono stati inclusi i pazienti affetti da diabete mellito, infezione delle vie urinarie e malattie con proteinuria. In tutti i pazienti sono state effettuate 3 raccolte urinarie di 24 ore, in 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata di ricovero. L'AER è stata dosata con metodo radioimmunologico ed espressa in mg/24 ore. L'analisi statistica è stata effettuata dopo trasformazione logaritmica dei valori di AER ed il confronto tra gruppi effettuato mediante analisi della varianza per misure ripetute, dopo aggiustamento dei dati per età.

**RISULTATI.** L'età media dei pazienti era di  $66.9 \pm 12.2$  (range = 35-91) anni nel gruppo degli infartuati e  $63.2 \pm 12.3$  (range = 33-91) nel gruppo di controllo ( $p = 0.023$ ). La pressione arteriosa

è risultata inferiore nel gruppo degli infartuati rispetto ai controlli ( $p < 0.0001$  sia per la sistolica che per la diastolica), mentre nessuna differenza è stata riscontrata per quanto riguarda la frequenza cardiaca. Colesterolo, trigliceridi, creatinina ed acido urico plasmatici non sono risultati differenti nei due gruppi. Negli infartuati l'AER è risultata  $43.4 \pm 64.8$  mg/24h in 1<sup>a</sup> giornata di ricovero,  $26.9 \pm 51.2$  in 3<sup>a</sup> e  $23.9 \pm 52.7$  in 7<sup>a</sup>. Nel gruppo di controllo è risultata rispettivamente  $24.9 \pm 58.2$  mg/24h,  $13.7 \pm 25.8$ , e  $17.9 \pm 44.1$ . La differenza tra i 2 gruppi è risultata significativa ( $p = 0.014$ ). Nei soggetti infartuati è stata osservata una correlazione positiva dell'AER in 1<sup>a</sup> giornata con la CPK ( $r = 0.287$ ,  $p = 0.001$ ), CPK-MB ( $r = 0.239$ ,  $p = 0.007$ ) e GOT ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.001$ ). Nei pazienti che hanno sviluppato insufficienza cardiaca ( $n = 57$ ), l'AER è risultata costantemente più elevata ( $48.6 \pm 68.4$ ,  $29.7 \pm 54.9$  e  $28.1 \pm 55.8$  mg/24h in 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata nei pazienti con insufficienza cardiaca lieve -2<sup>a</sup> Classe di Killip-;  $100.0 \pm 141.7$ ,  $50.3 \pm 66.4$  e  $64.2 \pm 74.4$  mg/24h in quelli con insufficienza cardiaca grave -3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> Classe di Killip-) rispetto ai pazienti con IMA senza segni di insufficienza cardiaca ( $31.0 \pm 41.7$ ,  $19.6 \pm 45.6$  e  $16.5 \pm 45.7$  mg/24h) ( $p = 0.004$ ). La terapia trombolitica ( $n = 48$ ) non ha influenzato in modo significativo l'AER. In un modello di regres-

sione lineare multipla l'AER è risultata correlata in modo significativo con la GOT (in 1<sup>a</sup> giornata), la CPK (in 3<sup>a</sup> giornata) e la presenza di insufficienza cardiaca (in 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata).

**CONCLUSIONI.** I risultati di questo studio mostrano un aumento della velocità di escrezione di albumina nella fase acuta dell'infarto miocardico, che

si riduce nell'arco di una settimana. Questo incremento è maggiore e più sostenuto nei pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca. L'AER correla positivamente con i picchi enzimatici in 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> giornata e con la presenza di insufficienza cardiaca in 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> e non è influenzata dalla terapia trombolitica.

## BIBLIOGRAFIA

- Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Mahmud U, Argyropoulos A, Keen H:**  
*Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus.*  
Lancet 1982; 1: 1430-1432.
- Torffvit O, Agardh CD:**  
*The predictive value of albuminuria for cardiovascular and renal disease. A five year follow-up study of 476 patients with type I diabetes mellitus.*  
J Diab Comp 1993; 7: 49-56.
- Messent JWC, Elliot TG, Hill RD, Jarrett 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: 836-839.
- Mogensen CE, Christensen CK:**  
*Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients.*  
N Engl J Med 1984; 311: 89-93.
- Mogensen CE:**  
*Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes.*  
N Engl J 1984; 310: 356-360.
- Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE:**  
*Eight to nine year mortality in known non insulin dependent diabetics and controls.*  
Kidney Int 1992; 41: 731-735.
- Mattock MB, Keen H, Viberti GC et al:**  
*Coronary heart disease and urinary albumin excretions rate in type-2 (non-insulin dependent) diabetic patients.*  
Diabetologia 1988; 31: 82-87.
- Schmitz A, Vaeth M:**  
*Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-years follow-up study of 503 patients.*  
Diab Med 1988; 5: 126-134.
- Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE:**  
*Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment.*  
Diabetologia 1993; 36: 1030-1036.
- Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G:**  
*Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM.*  
Diabetes 1992; 41: 736-741.
- Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, De Fine Olivarius N, Schmitz A:**  
*Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes.*  
Clin Nephrol 1992; 38: s28-s38.
- Palatini P, Graniero GR, De Toni R et al:**  
*Albumin excretion rate in borderline to mild hypertension.*  
J Nephrol 1991; 4: 239-243.
- Campese VM, Karubian F, Bigazzi R:**  
*Hemodynamic alterations and urinary albumin excretion in patients with essential hypertension.*  
Am J Kid Dis 1993; 21 (Suppl 2): 15-21.
- Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH:**  
*Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects.*  
Arch Intern Med 1992; 152: 373-377.
- Kuusisti J, Mykkänen L, Pyörälä, Markku L:**  
*Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease.*  
Circulation 1995; 91: 831-837.
- Gosling P, Sutcliffe AJ:**  
*Proteinuria following trauma.*  
Ann Clin Biochem 1986; 23: 681-685.
- Gosling P, Sutcliffe AJ, Cooper MACS, Jones AF:**  
*Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidations, renin and mioglobin.*  
Ann Clin Biochem 1988; 25: 53-59.
- Gosling P, Shearman CP, Gwinn BR, Simms MH, Bainbridge ET:**  
*Microproteinuria: response to operation.*  
Br Med J 1988; 296: 338-339.
- Shearman CP, Gosling P, Giwynn BR, Simms MH:**  
*Sistemic effects associated with intermittent claudication. A model to study biochemical aspect of vascu-*

- lar disease?  
Eur J Vasc Surg 1988; 2: 401-404.
20. **Shearman CP, Gosling P, Walker KJ:**  
*Is low-level proteinuria an early predictor in acute pancreatitis?*  
J Clin Path 1989; 42: 1132-1135.
21. **Gosling P, Shearman CP:**  
*Increased levels of urinary proteins: markers of vascular permeability?*  
Ann Clin Biochem 1988; 25: 150-151s.
22. **Gosling P, Hughes EA, Reynolds JP, Fox JP:**  
*Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction.*  
Eur Heart J 1991; 12: 508-513.
23. **Killip T III, Kimball JT:**  
*Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients.*  
Am J Cardiol 1967; 20: 457-464.
24. **Bradows RG, Nichols D, Shaker G, Kubasik NP:**  
*Evaluation of a new radioimmunoassay for urinary albumin.*  
Diabetes Care 1986; 9: 189-193.
25. **Mogensen CE, Solling K, Vittinghus E:**  
*Studies on mechanisms of proteinuria using aminoacid-induced inhibition of tubular reabsorption in normal and diabetic man.*  
Contr Nephrol 1981; 26: 50-65.
26. **Eiskjaer H, Bagger JP, Mogensen CE, Schmitz A, Pedersen EB:**  
*Enhanced urinary excretion of albumin in congestive heart failure: effect of ACE-inhibition.*  
Scand J Lab Invest 1992; 52: 193-199.
27. **Park CH, Maak T:**  
*Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit.*  
J Clin Invest 1984; 73: 767-777.
28. **Nash GB, Thomas PRS, Dormandy JA:**  
*Abnormal flow properties of a white blood cells in patients with severe ischaemia of the leg.*  
Br Med J 1988; 296: 1699-1701.
29. **Lucchesi Br, Mullane KM:**  
*Leukocytes and ischaemia-induced myocardial injury.*  
Annu Rev Pharmacol Toxicol 1986; 26: 201-224.
30. **Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al:**  
*The prognostic value of C-reactive and serum amyloid A protein in severe unstable angina.*  
N Engl J Med 1994; 331: 417-424.
31. **Zimmerman RS, Trippodo NC, MacPhee AA, Martinez AJ, Barbee RW:**  
*High-dose atrial natriuretic peptide enhance albumin escape from the systemic but not the pulmonary circulation.*  
Circ Res 1990; 67: 461-468.
32. **Huxley VH, Tucker VL, Verburg KM, Freeman RH:**  
*Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide.*  
Circ Res 1987; 60: 304-307.
33. **Peterson PA, Evrin PE, Berggard I:**  
*Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin, albumin and total protein.*  
J Clin Invest 1969; 48: 1189-1198.
34. **Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M:**  
*Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney.*  
Nature 1986; 324: 473-476.
35. **Eiskjaer H, Mogensen CE, Schmitz A, Pedersen EB:**  
*Enhanced urinary excretion of albumin and  $\beta_2$ -microglobulin in essential hypertension induced by atrial natriuretic peptide.*  
Scand J Lab Invest 1991; 51: 359-366.