

관동맥 질환에서 Microalbuminuria의 임상적 의의

한림대학교 의과대학 내과학 교실

두영철 · 김현수 · 서영일 · 최호열 · 이재명

고순희 · 임종윤 · 고영박 · 이 영

= Abstract =

Microalbuminuria as a Predictor of Coronary Artery Disease in Non-diabetic Subjects

Young-Cheoul Doo, M.D., Hyun-Soo Kim, M.D., Young-Il Seo, M.D.,
Ho-Yeol Choi, M.D., Jae-Myung Lee, M.D., Soon-Hee Koh, M.D.,
Chong-Yun Rim, M.D., Young-Bahk Koh, M.D., Young Lee, M.D.,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, University of Hallym, Seoul, Korea

Backgrounds : Microalbuminuria is a strong prognostic factor for cardiovascular morbidity and mortality in type I and II diabetics. Recent data suggest that microalbuminuria predicted cardiovascular disease independent of hypertension in one of two large-scale studies performed in non-diabetics. Additional possibilities could be a previously documented association with other major and interconnected cardiovascular risk factors, such as insulin resistance, an elevated cardiac mass, abnormal circulating lipid levels, and overweight. The object of this study is to investigate the incidence of microalbuminuria, and to define the pathophysiologic mechanism of microalbuminuria to contribute coronary heart disease in non-diabetic patients with angiographically documented coronary artery disease(CAD).

Methods : The study group comprised 31 patients(M : 21, mean age 60+/- 30 year) with angiographically documented CAD and 15 normal control(M : 9, mean age 62+/- 7 year). Urinary albumin excretion, blood pressure, echocardiographic left ventricular mass index, plasma lipid, abdominal/hip circumference ratio, fasting glucose, insulin, and c-peptide were studied. The microalbuminuria was defined urinary albumin more than 20 ug/min.

Results :

1) Six of 31 patients with CAD(19.4%) and none of 15 normal control had microalbuminuria. Hypertension were documented 13 of 31 patients with CAD, and none of 15 normal control($p < 0.01$). Five of 6 patients with CAD and microalbuminuria and 8 of 25 patients with non-microalbuminuric patients had hypertension ($p < 0.05$).

2) In the microalbuminuric subjects with CAD, body mass index(29.0 ± 3.2 vs 24.8 ± 3.5), systolic blood pressure(138 ± 31 vs 118 ± 15 mmHg), lipoprotein(a) (69 ± 31 vs 32 ± 32 mg/dl), fasting C-peptide(5.5 ± 2.2 vs 2.7 ± 1.6 ng/ml), and microalbumin(221 ± 25

vs 9.6 ± 7.9 mg/day) were significantly greater than in normal control ($p < 0.05$). But no difference in left ventricular mass, lipid profile, and abdominal/hip circumference ratio existed between the microalbuminuric patients with CAD and normal control.

3) Between the microalbuminuric patients with CAD and without CAD, no significant difference were noted except lipoprotein(a) level (69 ± 31 vs 29 ± 29 mg/dl), fasting C-peptide (5.5 ± 2.4 vs 2.5 ± 1.2 ng/ml), and microalbumin (221 ± 247 vs 8.6 ± 6.7 mg/day).

Conclusions : Microalbuminuria was associated with history of hypertension or concurrent antihypertension therapy and insulin resistance in non-diabetics with CAD. But left ventricular cardiac mass, central obesity index, and lipid profile were not related with microalbuminuria. The underlying presence of a major risk factor such as hypertension and insulin resistance might be explain the previously reported predictive value of microalbuminuria for cardiac events.

KEY WORD : Microalbuminuria · Coronary Artery Disease(CAD) · LV hypertrophy · Insulin Resistance(Glucose Intolerance).

서 론

대상 및 방법

미세단백뇨란 reagent strip 으로는 발견할 수 없을 정도로 적은양의 단백질이 소변에 분비되는 것을 말한다.¹⁾ 인슐린 의존성 당뇨병 및 인슐린 비의존성 당뇨병에서 미세단백뇨가 단백뇨 및 만성신부전을 예측하는데 유용한 지표로 이용될 수 있음이 알려져 있다.²⁻⁵⁾ 또한 심혈관계질환에 의한 유병률 및 사망률을 예측하는 중요한 인자로도 보고되고 있다.⁶⁻⁷⁾ 최근에는 당뇨병이 없는 환자에서도 미세단백뇨의 존재시 심혈관계 질환과 관련이 있으며 독립된 위험인자로 생각할 수 있다는 연구결과가 보고되고 있으며⁸⁻⁹⁾ 이러한 현상에 대한 기전으로 독립된 기전이거나 보다는 고혈압과의 관련으로¹⁰⁻¹²⁾ 그외 인슐린 또는 당내인성¹⁴⁾, 심근의 증가¹³⁾, 지질의 이상¹⁴⁻¹⁵⁾ 그리고 비만¹⁶⁾과 연관되어 있는것으로 생각하고 있다. 그러나 당뇨병이 없는 관동맥환자군에서 미세단백뇨의 빈도 및 혈압, 심근의 크기(cardiac mass), 지질 대사의 이상, 비만, 그리고 인슐린 또는 당에 대한 내성과의 관련성에 대한 연구가 부족하였다. 이에 저자들은 관동맥 조영검사로 관동맥 질환을 확인한 31명과 정상대조군 15명을 대상으로 미세단백뇨의 빈도 및 미세단백뇨와 혈압, 심근의 크기, 지질이상, 비만, 그리고 인슐린 또는 당내인성과의 관련성을 조사하여 미세단백뇨가 심혈관계 위험인자로 기여하는 생리적인 기전에 대하여 알고자 하였다.

1. 대상환자군

관동맥조영검사로 확인된 협심증환자 31명(남자 21명, 평균나이 60 ± 30 세)과 정상대조군 15명(남자 9명, 평균나이 62 ± 7 세)를 대상으로 하였다. 병력청취 및 혈당검사를 통해 당뇨병환자는 제외 하도록 하였다. 정상대조군은 비순환기계 증상으로 내원한 협심증 및 말초혈관의 병력 및 증상이 없는 사람을 대상으로 하였다.

2. 검사방법

1) 미세단백뇨

미세단백뇨를 검사하기 위해 소변을 활동에 의한 영향을 최소화하기 위해 밤 10시부터 다음날 6시까지 8시간 동안 모아서 검사하였다. 미세단백뇨는 분당 20ug에서 200ug정도 소변에 분비될 때로 정의하였다.

2) 심초음파검사

좌심실의 심근용적(cardiac mass)은 parasternal long axis view의 M-mode상 측정된 이완기의 좌심실 내경과 심실중격, 후벽의 두께를 Devereux 와 Reichek 의 공식을²⁴⁾ 이용하여 측정하였다. 좌심실용적지수가 143 g/m^2 이상시 좌심실 비대가 있는 것으로 평가하였다.

$$LV\ Mass(g) = 1.04[(LVID + VST + PWT)^3 - (LVID)^3] - 13.6$$

LVID : LV internal diameter

VST : Ventricular septal thickness

PWT : Posterior wall thickness

3) 혈압 측정

환자가 편안히 누워있는 상태에서 최소한 3번이상 측정하여 수축기 혈압이 140mmHg이상 이거나 이완기 혈압이 90mmHg이상시 고혈압으로 정의하였다²⁵⁾. 과거에 고혈압으로 진단받고 고혈압 치료를 받고있는 환자는 상기정의에 관계 없이 고혈압 환자로 분류하였다.

4) 당내인성

12시간 공복후 혈당및 인슐린 그리고 C-peptide를 측정하였다. 공복시 혈당이 115mg%이상시 당내인성이 있는 것으로 평가 하였다²⁶⁾.

5) 지질검사

최소한 12시간정도 공복후 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, Lipoprotein(a) 등을 측정 하였다.

6) 비만 측정

둔부와 요부의 둘레를 측정하여 요부에 대한 둔부의 둘레의 비를 구하였다. 비가 0.9 이상일 때 central obesity으로 정의 하였다.

모든결과는 평균치+/- 표준편차로 표시하였고 관동맥 환자군에서 미세단백뇨가 있는 환자군과 없는군 그리고 정상대조군의 각 항목의 평균치의 통계적 비교는 one way analysis of variance의 Duncan's test 를 이용하였다. P value가 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 31명의 협심증환자중 6명(19.4%)에서 미세단백뇨가 검출되었으나 15명의 정상 대조군에서는 한명도 미세단백뇨가 검출되지 않았다. 그러나 두군간에 미세단백뇨의 빈도에는 통계적 차이는 없었다.

2) 고혈압이 협심증 환자군에 13명이 있었으나 정상 대조군에서는 한명도 없어 의의 있게 협심증 환자군에서 많았고($p < 0.01$), 협심증이 있으면서 미세단백뇨가 있

었던 6명중 5명에서 고혈압이 동반되어 협심증 환자군에서도 미세단백뇨가 분비되는 환자군에서 의의있게 고혈압 환자가 많았다($p < 0.05$).

3) 협심증이 있으면서 미세단백뇨가 있는 환자군에서 Body mass index(29.0 ± 3.2 , 24.8 ± 3.5), 수축기 혈압(138 ± 31 , 118 ± 15 mmHg), Lipoprotein(a)(69 ± 31 , 32 ± 32 mg/dl), 공복시 C-peptide(5.5 ± 2.4 , 2.7 ± 1.6 ng/ml)가 의의있게 정상대조군과 비교시 많거나 높았다. 그러나 요부 둔부비, 좌심실용적및 용적지수, 이완기 혈압, 총콜레스테롤, 중성지방등의 수치에 있어서는 의의있는 차이가 없었다(Table 1).

4) 협심증 환자군에서 미세단백뇨가 있는 환자군과 없는 환자군 사이에는 Lipoprotein(a) (69 ± 21 , 29 ± 29 mg/dl), 공복시 C-peptide(5.5 ± 2.4 , 2.7 ± 1.6 ng/ml)가 의의있게($p < 0.05$) 미세단백뇨가 있는 환자군에서 높았다(Table 1).

고 안

미세단백뇨란 기존의 단백뇨의 존재유무를 확인하는 Reagent strip으로는 확인되지 않을 정도의 미량의 단백이 소변으로 분비되는 것을 말한다. 일반적으로 분당 20ug에서 200ug의 단백질이 소변으로 나오면 미세단백뇨가 있다고 한다¹⁾. 인슐린 의존성 당뇨병및 인슐린 비의존성 당뇨병에서 미세단백뇨가 단백질의 발생및 만성신부전을 예측하는데 유용한 지표로 이용될 수 있음이 알려져 있고²⁻⁵⁾ 또한 심혈관계 질환에 의한 유병률및 사망률을 예측하는 중요한 인자로도⁶⁻⁷⁾ 보고되고 있다. 최근에는 당뇨병이 없는 환자에서도 미세단백뇨의 존재가 심혈관계 질환과 관련이 있으며 독립된 위험인자로 생각할 수 있다는 연구결과가 보고되고 있으나⁸⁻⁹⁾ 그동안의 많은 연구를 통해 독립된 기전보다는 고혈압과 관련이 있는 것으로¹⁰⁻¹²⁾ 그외 심근의 용적 증가¹³⁾, 지질이상¹⁴⁻¹⁵⁾, 비만¹⁶⁾, 인슐린 또는 당에 대한 내인성¹⁴⁾등의 연관성으로 설명하고 있다.

본 연구에서도 미세단백뇨가 관동맥질환으로 확인된 31명중 6명(19.4%)에서만 발견되어 정상대조군과 비교시에도 의의있는 차이가 없었으며 또한 고혈압이 관동맥질환 환자군중 미세단백뇨가 있는 환자에서 의의있게 많이 있었던 점등을 고려시 심혈관계질환에 대한 독립된

위험인자 보다는 고혈압등 다른 위험인자와 관련되어 있는 것으로 생각할 수 있겠다.

Pedrinelli등에¹⁷⁾ 의하면 미세단백뇨의 존재는 좌심실 용적의 증가(비대)와 관련이 있는 것으로 이러한 연관성은 미세단백뇨가 있는 환자군에서 고혈압 빈도의 증가로 설명할 수 있는 것으로 보고하고 있다. 이러한 결과는 좌심실의 비대가 그 기전이 확실히 알려져 있지 않지만 좌심실 비대에 의한 산소요구량의 증가와 동맥경화에 의한 공급의 부족에 의하여 수요와 공급의 불일치가 발생하여 허혈성 심질환, 복잡한 심실부정맥, 급사와 관련 있다는¹⁸⁻²⁰⁾ 연구보고를 고려할때 미세단백뇨가 있는 환자군이 심혈관계 질환의 위험인자로 발표된 이전의 연구결과를 뒷받침 하는것으로 생각된다. 그러나 본 연구결과에서는 정상대조군에 비하여 좌심실용적과 좌심실용적지수가 미세단백뇨가 있는 환자군에서 높은 수치를 보여 주었고 좌심실용적지수도 171 ± 70 g/m²로 좌심실 비대의 범위에 있었으나 통계적 차이가 없어 미세단백뇨와 심혈관계질환과의 관련성을 좌심실 용적의 증가(비대)로 설명 하기는 어려웠다. 그러나 본 연구에서도 미세단

백뇨가 있는 환자군에서 고혈압환자가 많은점과 대상환자의 제약등을 고려할때 좌심실용적의 증가와 미세단백뇨와의 관련성을 완전히 배제하기는 어려울 것으로 생각 된다.

미세단백뇨와 심혈관계질환사이의 관련성을 설명하는 하나의 기전으로 인슐린에 대한 내인성(Insulin resistance)을 주장하기도 한다¹⁰⁾. 인슐린에 대한 내인성이 존재할 경우 동맥경화의 발생을 가속화 시키고^{21, 22)} 기본적으로 지질대사의 이상 특히 중성지방의 증가 그리고 비만등과의 관련성을^{21, 23)} 생각할때 심혈관계질환과의 관련성을 이해할 수 있겠다. 본 연구에서는 공복시 혈당, 인슐린, C-peptide에 대해서만 조사하였고 당부하검사를 시행하지 않은 제약이 있지만 미세단백뇨가 있는 환자군에서 미세단백뇨가 없었던 환자군과 정상대조군과 비교시 의의 있게 C-peptide치가 높아서 인슐린에 대한 내인성이 미세단백뇨와 관련이 있음을 알 수 있었다.

그외 미세단백뇨와 관련이 있는 것으로 알려진 비만과 고중성지방혈증의 지질이상인 본 연구결과상 차이가 없는 것으로 나왔으나 인슐린 내인성과의 관련성을 고려시

Table 1. Experimental Parameters in Microalbuminuric and Nonalbuminuric Patients and Normal Control Subjects

	Coronary Artery Disease		
	Micro(n=6)	Non-micro(n=25)	Control(n=15)
Age (yr)	66 ± 14	59 ± 13	62 ± 7
BSA (m ²)	1.66 ± 0.13	1.72 ± 0.18 *	1.57 ± 0.16
BMI (kg/m ²)	29.0 ± 3.2 *	26.1 ± 3.4	24.8 ± 3.5
AHC (Ratio)	1.01 ± 0.02	0.94 ± 0.09	0.94 ± 0.12
LVM (g)	283 ± 117	261 ± 113	212 ± 80
LVMl(g/m ²)	171 ± 70	151 ± 66	132 ± 48
SBP (mmHg)	138 ± 31	132 ± 15 *	118 ± 15
DBP (mmHg)	87 ± 15	80 ± 15	73 ± 13
CHOL(mg/dl)	170 ± 41	177 ± 31	169 ± 33
HDL (mg/dl)	33 ± 5	36 ± 9	41 ± 8
LDL (mg/dl)	118 ± 29	113 ± 26	103 ± 34
TG (mg/dl)	160 ± 96	144 ± 79	125 ± 72
LP(a)(mg/dl)	69 ± 31	29 ± 29	32 ± 32
FBN (ng/dl)	331 ± 247	299 ± 154	362 ± 249
F.Glu(mg/dl)	133 ± 47	108 ± 39	102 ± 22
F.C-pep(ng/ml)	5.5 ± 2.4*+	2.5 ± 1.2	2.7 ± 1.6
F.Ins(uU/ml)	3.7 ± 1.6	6.0 ± 2.7	7.8 ± 5.3
Micro(mg/day)	221 ± 247*+	8.6 ± 6.7	9.6 ± 7.9

Micro : microalbuminuric patients, Non-micro : nonmicroalbuminuric patients, BSA : body surface area, BMI : body mass index, AHC : abdominal/hip circumference ratio, LVM(l) : left ventricular mass(index) SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure CHOL : cholesterol, TG : triglycerides, FBN : fibrinogen, F.Glu, C-pep, Ins : fasting glucose, C-peptide, insulin

*p<0.05 vs.control, + p<0.05 microalbuminuria(+) vs.(-)

좀더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다. 지질과의 관련성을 볼때 한가지 흥미로운 점은 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방의 값에서는 차이가 없었으나 미세단백뇨가 있는 환자군에서만 유의있게 Lipoprotein(a)가 증가되어 있어 Lipoprotein(a)가 심혈관계질환의 독립된 위험인자로서 알려져 있지만²⁷⁻³⁰⁾ Lipoprotein(a)도 독립된 위험인자보다는 고혈압이나 인슐린에 대한 내인성과 연관되어 관동맥 질환과 관련이 있을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 상관관계를 설명하기에는 연구대상의 제약등으로 충분하지 않아 좀더 많은 대상으로 한 연구결과가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 관동맥 질환에 대한 독립된 위험인자로서의 미세단백뇨의 역할은 본 연구상 확인할 수 없었으며 심혈관계질환에 대한 독립된 기전이기 보다는 고혈압과 인슐린에 대한 내인성과 관련되어 있는 것으로 생각할 수 있겠다.

요 약

연구배경 :

미세단백뇨가 인슐린 의존성 당뇨병 및 인슐린 비의존성 당뇨병에서 단백뇨의 발생 및 만성신부전의 예측에 유용한 것으로 그리고 심혈관계질환에 의한 유병률 및 사망률을 예측하는 유용한 지표로 알려져 있다. 최근 당뇨병이 없는 환자에서도 미세단백뇨가 심혈관계질환의 발생에 대한 위험인자로 보고되기 시작 하였지만 당뇨병이 없는 환자에 대한 미세단백뇨의 빈도 및 혈압, 좌심실용적, 비만, 지질이상, 인슐린 내성과의 관련성에 대한 종합적인 조사는 부족한 상태이다. 본 저자들은 관동맥조영검사로 확인된 협심증환자 31명과 정상대조군 15명을 대상으로 미세단백뇨의 빈도 및 혈압, 좌심실용적, 지질이상, 비만, 그리고 인슐린 내성과의 관련성을 조사하여 미세단백뇨가 심혈관계질환의 위험인자로서의 관련된 생리적인 기전에 대하여 알고자 하였다.

대상 및 방법 :

당뇨병이 없으며 관동맥조영검사로 확인된 협심증환자 31명(남자 21명, 평균나이 60+/-30세)과 정상대조군 15명(남자 9명, 평균나이 62+/-7세)을 대상으로 미세단백뇨의 빈도와 미세단백뇨와 심초음파상 측정된 좌심실용적, 요부둔부비, 지질검사, 그리고 공복시 측정

한 혈당, 인슐린, C-peptide과의 관련성을 조사 하였다. 미세단백뇨의 정의는 분당 20-200ug의 단백이 소변으로 분비될 때로 하였고 고혈압은 최소한 3번이상 측정하여 수축기 혈압이 140mmHg이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg이상일 때로 정의 하였다. 공복시 혈당이 115mg% 이상시 당내인성이 있는 것으로 하였다. 미세단백뇨가 있는 환자군, 없는 환자군 그리고 정상대조군 사이의 각 검사항목에 대한 비교는 one way analysis of Duncan's test를 이용하였다.

결 과 :

1) 31명의 협심증환자군중 6명(19.4%)에서 미세단백뇨가 관찰되었으나 15명의 정상대조군에서는 한명도 관찰되지 않았다. 그러나 두군간에 미세단백뇨 발생에 대해서 통계상 유의있는 차이는 없었다(Table 1).

2) 고혈압이 협심증환자에 13명에서 관찰되었으나 정상대조군에서는 한명도 없어 협심증환자군에서 유의있게($p < 0.01$) 많았고 협심증이 있으면서 단백뇨가 있었던 6명중 5명에서 고압이 동반되어 미세단백뇨환자군에 유의있게($p < 0.05$) 고혈압 환자가 많았다.

3) 협심증이 있으면서 미세단백뇨가 있었던 환자군에서 수축기혈압, Body mass index, Lipoprotein(a), 공복시 C-peptide가 유의있게($p < 0.05$) 정상대조군과 비교시 많거나 높았다(Table 1).

4) 미세단백뇨를 동반하고 있는 환자군이 동반하지 않은 환자군과 비교시 Lp(a), 공복시 C-peptide가 유의있게 높았다(Table 1).

결 론 :

당뇨병이 없는 관동맥질환 환자에서 관동맥 질환에 대한 독립된 위험인자로서의 미세단백뇨의 역할은 확인할 수 없었으며 심혈관계 질환에 대한 독립된 위험인자 보다는 고혈압 및 인슐린 내인성과 관련이 있는 것으로 생각된다.

References

- 1) Viberti GC : Mechanism of diabetic renal and cardiovascular disease. *Acta Diabetol* 27 : 267-276, 1990
- 2) Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H : Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 1430-32, 1982

- 3) Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Anderson AR : *Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy : a longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol* 100 : 550-55, 1982
- 4) Mogensen CE, Christensen CK : *Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. N Engl J Med* 311 : 89-93, 1984
- 5) Mogensen CE : *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Engl J Med* 310 : 356-60, 1986
- 6) Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ : *Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. Diabetic Med* 1 : 17-19, 1984
- 7) Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria : *Value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. Br Med J* 294 : 1651-1654, 1987
- 8) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE : *Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly people. Br Med J* 300 : 297-300, 1990
- 9) Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA : *Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet* 2 : 531-534, 1988
- 10) Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H : *Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia* 26 : 401-404, 1984
- 11) Christensen CK : *Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy induced by exercise. Kidney Int* 25 : 819-823, 1984
- 12) Parving HH, Jensen HAE, Mogensen CE, Evrin PE : *Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. Lancet* 1 : 1190-1192, 1974
- 13) Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L, Mangano MT, Andronico G, Contorno A, Nardi E : *Microalbuminuria points out early renal and cardiovascular changes in essential hypertension. Rev Lat Cardiol* 13 : 3-7, 1992
- 14) Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK : *Microalbuminuria : Potential marker for increased cardiovascular risk factors in non diabetic subject ? Arteriosclerosis* 10 : 727-731, 1990
- 15) Jensen T, Stender S, Deckert T : *Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type I (insulin dependent) diabetic patients with increased albumin excretion. Diabetologia* 31 : 142-145, 1988
- 16) Mimran A, Ribstein J, DuCailar G : *Overweight enhances the cardiac and renal consequences of hypertension. J Hyperten* 10(s4) : s82, 1992
- 17) Pedrinelli R, DiBello V, Catapano G, Talarico L, Materazzi F, Santoro G, Giusti C, Mosca F, Melillo E, Ferrati M : *Microalbuminuria is a marker of left ventricular hypertrophy but not hyperinsulinemia in nondiabetic atherosclerotic patients. Arteriosclerosis and Thrombosis* 13 : 900-906, 1993
- 18) Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death : *lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol* 5(Suppl6) : 141B-149B, 1985
- 19) Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D : *Population implication of electrocardiography left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol* 60(Suppl 1) : 85-93, 1987
- 20) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP : *Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy : The Framingham Heart Study. Am J Cardiol* 60 : 560-5, 1987
- 21) Reaven GM : *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
- 22) Modan M, Or J, Karasik A, Drory Y, Fuchs Z, Lusky A, Chetrit A, Halkin H : *Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation* 84 : 1165-1175, 1991
- 23) Kaplan NM : *The deadly quarter, upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med* 149 : 1514-20, 1989
- 24) Devereux RB, Reichek N : *Electrocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method. Circulation* 55 : 613-618, 1977
- 25) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : *The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med* 153 : 154-183, 1993
- 26) World Health Organization. Diabetes Mellitus : *Report of a WHO Study Group. Geneva : WHO Tech Rep Ser No 727, 1985*

- 27) Sandkamp M, Funke F, Schulte H, Kohler E, Assmann G : *Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. Clin Chem* 36 : 20-23, 1990
- 28) Dahlen G, Ericson C : *A new lipoprotein pattern in patients with angina pectoris. Scand J Clin Lab Invest Suppl* 118 : 54, 1971
- 29) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittlo-Bonn G, Qunici GB : *Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis* 38 : 51-61, 1981
- 30) Armstrong VW, Cremer P, Eberle P : *The association between serum LP(a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis : dependence on serum LDL levels. Atherosclerosis* 62 : 249-257, 1986