

## **La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular**

Isidoro González Maqueda

Servicio de Cardiología. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

La microalbuminuria es un marcador de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e hipertensión, así como en la población general. Estudios observacionales y ensayos de intervención, han establecido que incluso niveles bajos de albuminuria se asocian con riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular y de mortalidad en general, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los diabéticos. Parece haber una relación lineal entre el grado de excreción urinaria y el riesgo cardiovascular. Hasta ahora no está aclarada la relación entre microalbuminuria y morbimortalidad cardiovascular aumentada, precisándose más estudios que expliquen esa asociación.

Para revertir la microalbuminuria y reducir la excreción urinaria de albúmina, y el riesgo cardiovascular y renal, se necesita una estrategia múltiple. Los ensayos clínicos indican que reducir la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica, se asocia a menor riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal y de episodios cardiovasculares. Muchos de estos ensayos han empleado antihipertensivos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona, e indican que esos fármacos son, en general, más efectivos que otras estrategias para reducir la proteinuria. Varios pequeños estudios sugieren que los calcioantagonistas no dihidropiridínicos son comparables con los inhibidores de la enzima convertidora, y más eficaces que los calcioantagonistas dihidropiridínicos para reducir la proteinuria en diabéticos tipo 2 con nefropatía avanzada. La evidencia combinada de los datos epidemiológicos y los estudios de intervención, aconseja establecer la reducción de la proteinuria como una consideración mandatoria para la selección de regímenes antihipertensivos.

**Palabras clave:** *Microalbuminuria. Enfermedad cardiovascular. Hipertensión. Diabetes mellitus. Excreción urinaria de albúmina.*

### **Microalbuminuria as a Prognostic Factor in Cardiovascular Patients**

Microalbuminuria is a marker of general vascular dysfunction and an independent predictor of an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in both patients with diabetes and hypertension and the general population. Observational studies and interventional trials have established that even a low level of albuminuria is associated with increased risks of cardiovascular morbidity and mortality and overall mortality, particularly in high-risk populations such as diabetics. There appears to be a linear relationship between the level of urinary albumin excretion and cardiovascular risk. At present, it is unclear what underlies the relationship between microalbuminuria and increased cardiovascular risk. More studies are required to explain the association.

A multifaceted approach may be needed to decrease urinary albumin excretion and reduce the risk of cardiovascular and renal disease. Clinical trials have shown that lowering proteinuria in patients with chronic kidney disease is associated with a reduction in both the risk of progression to end-stage kidney disease and the risk of cardiovascular events. Many of these trials involved antihipertensives that block the renin-angiotensin-aldosterone system and indicate that these drugs are, in general, more effective in reducing proteinuria than other therapeutic regimens. Several small studies suggest that nondihydropyridine calcium channel blockers are comparable with angiotensin-converting enzyme inhibitors and are more effective than dihydropyridine calcium channel blockers in reducing proteinuria in type-2 diabetics with advanced kidney disease. Evidence from epidemiologic and interventional studies indicates that proteinuria reduction should be a mandatory consideration when selecting an antihipertensive regimen.

**Key words:** *Microalbuminuria. Cardiovascular disease. Hypertension. Diabetes mellitus. Urinary albumin excretion.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. I. González Maqueda.  
Núñez Morgado 6, 4º D. 28036 Madrid. España.  
Correo electrónico: [igonzalez.hulp@salud.madrid.org](mailto:igonzalez.hulp@salud.madrid.org)

## ABREVIATURAS

A-II: angiotensina II.  
ABCD: *appropriate blood pressure control in diabetes*.  
ACR: cociente albumina/creatinina urinarias  
ALLHAT: *antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial*.  
ARA II: antagonista receptor de la angiotensina II.  
CC: cirugía coronaria.  
CI: cardiopatía isquémica.  
CV: cardiovascular.  
DCCCT: diabetes complications and control trial.  
DM2: diabetes tipo 2.  
EAP: enfermedad arterial periférica.  
EUA: excreción urinaria de albúmina.  
FG: filtrado glomerular.  
FRCV: factor de riesgo CV.  
eNOs: óxido nítrico sintasa endotelial.  
HTA: hipertensión arterial.  
HVI: hipertrofia ventricular izquierda.  
IAM: infarto agudo de miocardio.  
ICC : insuficiencia cardiaca congestiva.  
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.  
IL-6 : interleucina 6.  
IMC: índice de masa corporal.  
IRC: insuficiencia renal crónica.  
LIFE: Losartan Intervention For End-point Reduction.  
MA: microalbuminuria.  
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.  
MVI: masa ventricular izquierda.  
NHANES III: National Health and Nutrition Examination.  
PAI-1: Inhibidor 1 del activador del plasminógeno.  
PAN: péptido atrial natriurético.  
PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.  
PP: presión de pulso.  
PREVEND: Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease.  
REIN: The Ramipril Efficacy in Nephropathy.  
RI: resistencia insulínica.  
SNC: sistema nervioso central.  
SRA: sistema renina angiotensina.  
TG: triglicéridos.

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares (CV), incluidas la insuficiencia cardiaca (ICC), todas las formas clínicas de cardiopatía isquémica (CI), ictus y enfermedad arterial periférica (EAP), representan las causas principales de morbimortalidad en la población gene-

ral y de manera especial en la insuficiencia renal crónica (IRC), de forma paralela al deterioro de la función renal. Los hipertensos de alto riesgo y edad avanzada con tasa de filtrado glomerular (FG) severamente reducida, incluidos en el estudio ALLHAT, desarrollaron con más frecuencia CI que el estadio terminal de su insuficiencia renal<sup>1</sup>. La enfermedad subyacente que condiciona este pronóstico adverso progresa a través de varios mecanismos, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la formación de placas de ateroma, la rigidez arterial, la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas.

La primera manifestación de disfunción renal es la anómala filtración glomerular. El rango normal de la excreción urinaria de albúmina (EUA), en una población sana, es de 1,5-20 µg/min, con un media de 6,5 µg/min. La proteinuria clínica se diagnostica cuando la EUA excede los 200 µg/min o 300 mg/24 h. La microalbuminuria (MA) se define como una EUA entre 20 y 200 µg/min o, lo que es lo mismo, entre 30 y 300 mg/24 h. Puede resultar afectada por numerosos factores: ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina o proteínica, infección urinaria y embarazo. Es más elevada durante el día que por la noche y puede tener una variabilidad intraindividual de un día a otro de hasta casi un 40%, por lo que el diagnóstico debe confirmarse en 2 de 3 determinaciones consecutivas a lo largo de 3 meses. El método con mayor sensibilidad y especificidad es el cociente albumina/creatinina (ACR) de la primera orina de la mañana. Una relación albúmina/creatinina superior a 4,4 mg/mmol en mujeres y 2,5 mg/mmol en varones indica presencia de MA, representa un daño renal incipiente y conlleva mayor morbimortalidad CV, por lo que debe ser considerada como un factor de riesgo CV (FRCV), tanto en diabéticos como no diabéticos, así como un marcador del riesgo de mortalidad CV y total<sup>2</sup>.

## MICROALBUMINURIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La sobrecarga tensional es el principal determinante de la presencia de MA, tanto en diabéticos como no diabéticos. La MA de los hipertensos probablemente es consecuencia de un incremento del filtrado transglomerular de albumina más que de una menor reabsorción en el túbulo proximal. Esta hiperfiltración puede ser secundaria a factores hemodinámicos o bien a alteraciones estructurales y funcionales de la barrera glomerular. La hiperfiltración, que aumenta la presión intraglomerular, está mediada por la progresiva pérdida de nefronas funcionantes y/o alteraciones de la autorregulación glomerular

La MA se relaciona con la gravedad de la hipertensión arterial (HTA). Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la presión arterial, tanto casual en la consulta y, especialmente, la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), con la EUA. Todos los parámetros de la MAPA son significativamente más elevados en los pacientes con MA en relación lineal con la EUA. La presión de pulso (PP), potente predictor de riesgo CV, sobre todo en ancianos, también se correlaciona estrechamente con la presencia de MA<sup>3</sup>.

En consecuencia, el control tensional reduce la EUA, sobre todo cuando se consiguen objetivos terapéuticos. El grupo de normotensos del estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) demostró que la reducción enérgica de la presión arterial diastólica (PAD) en diabéticos tipo 2 (DM tipo 2), 128/75 mmHg, reducía la probabilidad de MA<sup>4</sup>. A su vez, un incremento progresivo de la PAS durante el sueño se relaciona con el desarrollo de MA en la DM tipo 1<sup>5</sup>.

La prevalencia de MA en los 22.240 participantes del NHANES III fue del 7,8%, en el grupo de diabéticos fue del 28,8% y en los hipertensos del 16,0%, en relación con la edad, la severidad y la duración de la HTA. Resultados similares se obtuvieron en los 41.000 residentes de Dutch en Groningen<sup>6</sup>. En el estudio de Agrawal<sup>7</sup> realizado en 11.343 hipertensos sin DM, con una edad media de 57 años, la prevalencia de MA fue del 32% en los varones y del 28% de las mujeres. La magnitud de la MA se correlaciona con la edad y con la severidad y duración de la HTA. En 319 hipertensos recientes, no tratados, con una edad promedio de 57 años, la presencia de MA se detectó en el 40%; este subgrupo mostraba una tendencia hacia una mayor edad, así como un índice de masa corporal (IMC) superior y, además, una historia familiar de HTA, tabaquismo y estilo de vida sedentario más frecuente<sup>8</sup>.

En la mayoría de los estudios, la prevalencia de MA es más elevada en varones que en mujeres, con un 18,5 y un 12,3%, respectivamente ( $p < 0,05$ ), en la serie de 787 hipertensos del estudio MAGIC y así como en hipertensos de raza negra<sup>9</sup>.

## MICROALBUMINURIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los valores normales de EUA muestran una relación continua con episodios clínicos. Incluso concentraciones muy bajas de MA se asocian con un mayor riesgo de CI y muerte, independientemente de la función renal, la HTA o la DM. El Third Copenhagen City Heart Study<sup>10</sup> incluyó a 2.762 varones y mujeres de 30 a 70 años de 1992 a 1994, en los que se realizó un estrecho seguimiento con muestra de orina nocturna hasta 1999 en relación con la incidencia de CI y hasta 2001 en cuanto a la muerte. Se comprobó que la

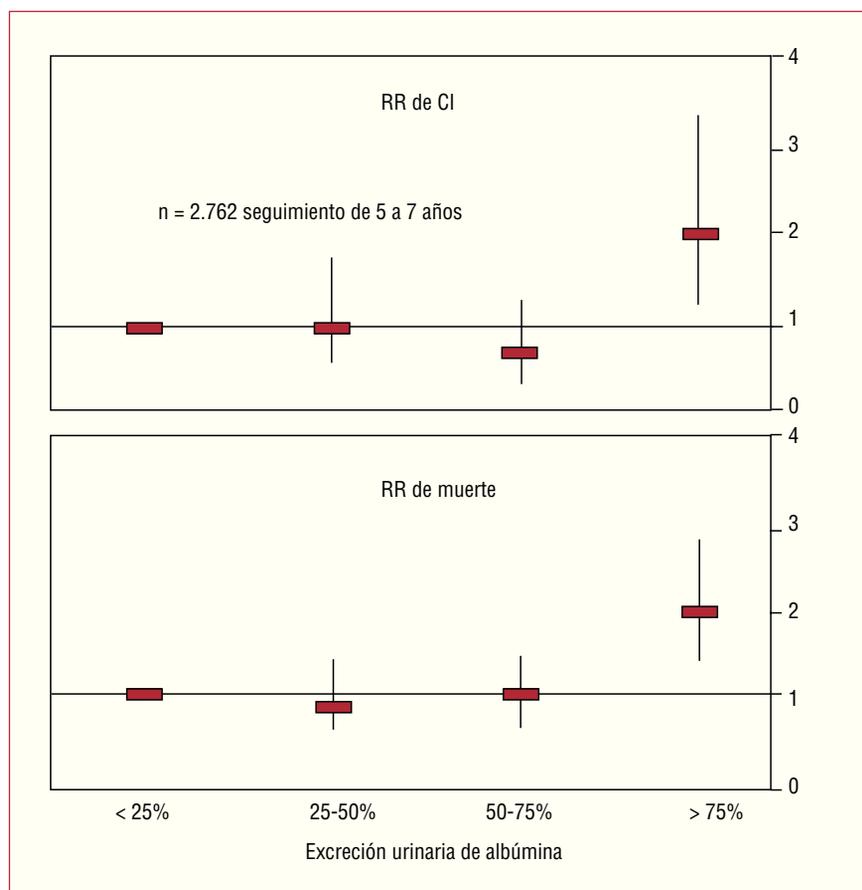
presencia de MA nocturna, aun ligera, por encima de 4,8  $\mu\text{g}/\text{min}$  se asociaba con un aumento del riesgo de CI y muerte, independientemente de la función renal, la HTA o la DM<sup>11</sup> (fig. 1).

La presencia de MA en hipertensos se asocia con un incremento de 2,5 veces del riesgo de complicaciones CV<sup>12</sup>, como hipertrofia ventricular izquierda e isquemia miocárdica, así como mayor grosor de la pared carotídea, y más afectación retiniana y de enfermedad vascular periférica<sup>2</sup> (fig. 2).

El primer estudio que comprobó la asociación entre la presencia de MA y riesgo CV aumentado en no diabéticos fue publicado en 1988<sup>13</sup>. Desde entonces se han acumulado datos científicos que confirman que la MA es un predictor de ECV arterioesclerótica, tanto en diabéticos como no diabéticos<sup>11,12</sup>. En el Nord-Trondelag Health Study, llevado a cabo en Noruega, se analizó la asociación entre MA y mortalidad por todas las causas en 5.369 hipertensos no diabéticos, 2.307 varones y 3.062 mujeres, durante un período de 4,3 años. La asociación entre MA, según el ACR, y todas las causas de mortalidad fue consistente y positiva en varones<sup>14</sup>.

En el estudio Hoorn, el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas asociado con MA y enfermedad arterial periférica en hipertensos fue 5 veces superior que en normotensos<sup>15</sup>. En un estudio poblacional de cohortes, la presencia de MA tuvo el doble poder predictivo de desarrollo de CI que los FRCV tradicionales<sup>16</sup> sobre todo en hipertensos no tratados o con cifras tensionales en el límite, con un riesgo relativo no ajustado de 4,2 y de 3,5 cuando se ajusta al conjunto de FRCV incluidos la edad y el sexo<sup>16</sup>. Un análisis retrospectivo en 141 hipertensos demostró que la EUA fue el precursor más importante de episodios CV, superior a las cifras tensionales y a las concentraciones de colesterol, y en el estudio PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease), la MA se asoció de forma independiente con criterios electrocardiográficos de isquemia miocárdica<sup>17</sup>.

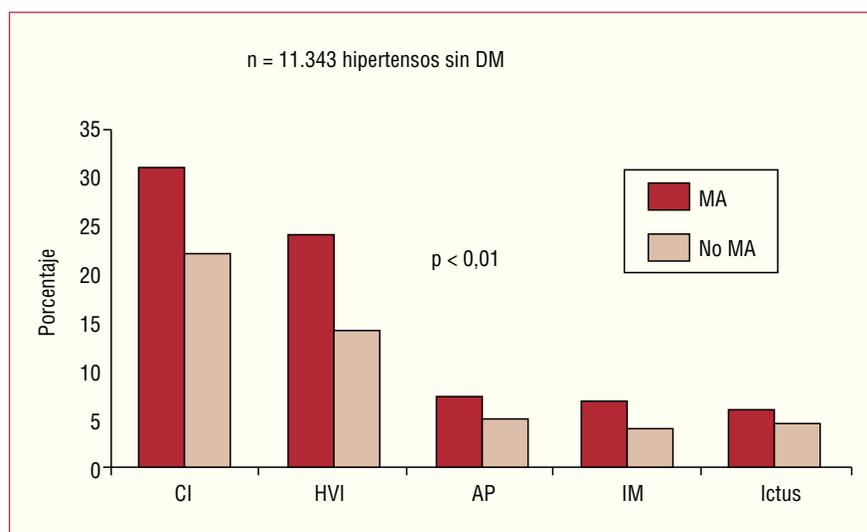
En una cohorte de ancianos hipertensos sin complicaciones CV previas, el aumento de la EUA fue un predictor de episodios CV independiente de los valores tensionales<sup>18</sup>, y en una población de 7.330 sujetos con alteraciones de repolarización en el electrocardiograma de reposo, la presencia de MA identificó a los de mayor riesgo de mortalidad global y CV<sup>19</sup>, sobre todo en presencia de un proceso arterioesclerótico avanzado, como durante la primera semana posterior a un episodio coronario agudo. En estos pacientes se comprobó, además, que la EUA aumentada era un potente predictor de mortalidad al año, independientemente de la presencia de FRCV tradicionales<sup>20</sup>. Los datos del amplio estudio noruego de seguimiento de sujetos microalbuminúricos aparentemente sanos confirman



**Fig. 1.** Excreción urinaria de albúmina y riesgo cardiovascular en población general. Los valores bajos de excreción urinaria de albúmina se asocian con mayor riesgo de cardiopatía isquémica (CI) y muerte, independientemente de la función renal, la hipertensión arterial, el perfil lipídico y la diabetes mellitus. Third Copenhagen City Heart Study.

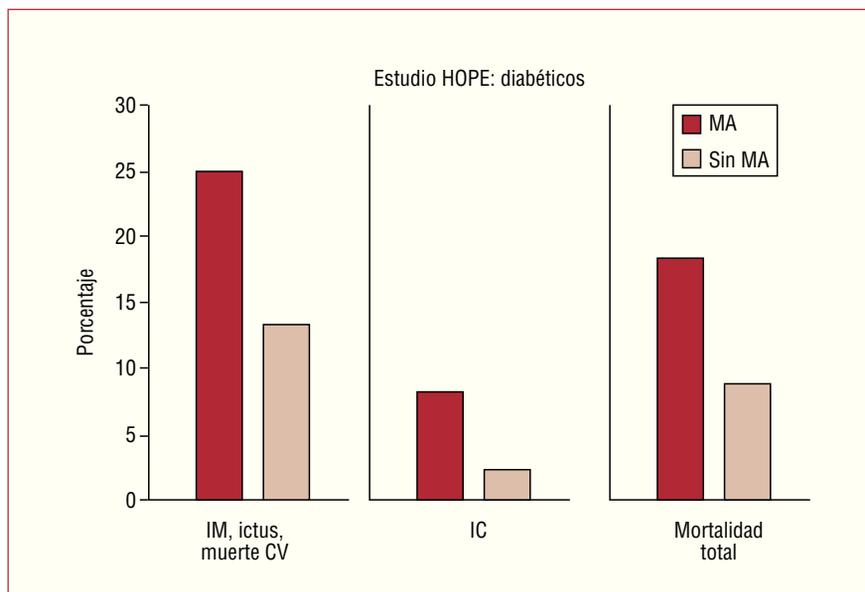
la estrecha relación entre la mortalidad global y la EUA<sup>14</sup>. Incluso mínimos incrementos de la EUA pueden ser relevantes en hipertensos<sup>11,12</sup>. Así, en el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study)<sup>21</sup>, al cabo de 4,5 años de seguimiento se comprobó que cualquier grado de albuminuria era predictor de episodios CV, tanto en

diabéticos como no diabéticos (fig. 3). La relación del ACR con el riesgo comienza por debajo del límite de la normalidad de MA, incluso inferior a 0,5 mg/mmol. Por cada 0,4 mg/mmol de incremento en el ACR, el riesgo de episodios CV mayores aumenta un 5,9%<sup>21</sup>. Un ACR superior a 0,65 mg/mmol se asocia con un mayor riesgo de CI fa-

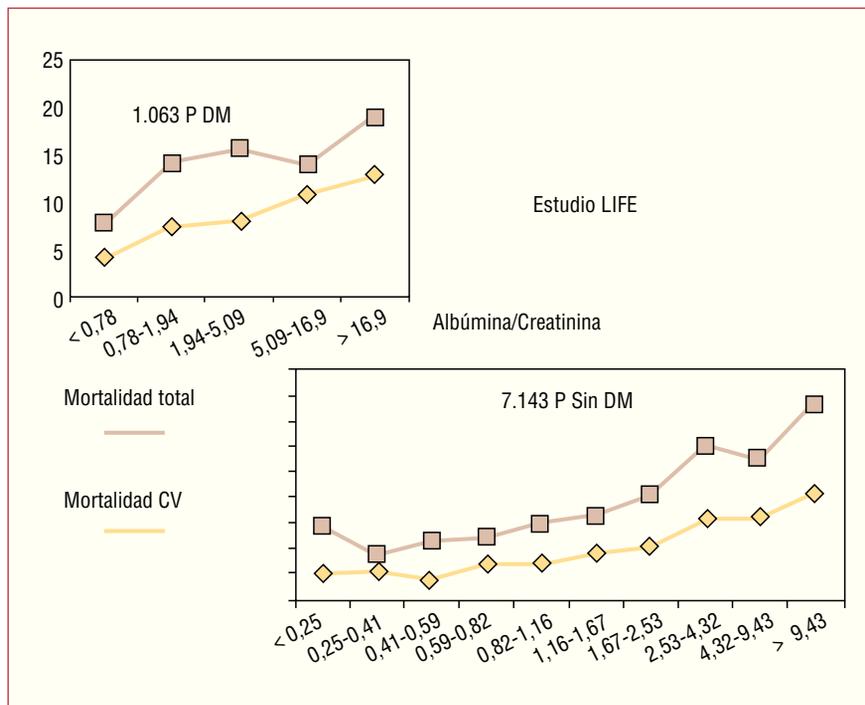


**Fig. 2.** Microalbuminuria: marcador de riesgo en hipertensión arterial. La presencia de microalbuminuria en hipertensos no diabéticos se asocia con una mayor incidencia de cardiopatía isquémica (CI), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), arteriopatía periférica (AP), infarto de miocardio (IM) e ictus. MA: microalbuminuria. Tomada de Agrawal et al<sup>7</sup>.

**Fig. 3.** Microalbuminuria: marcador pronóstico en diabéticos. La presencia de microalbuminuria se asoció con una mayor morbimortalidad cardiovascular (CV), tanto si se consideraba a todos los pacientes o sólo a los diabéticos. La MA es claramente un marcador pronóstico en pacientes de alto riesgo.  
 IM: infarto de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; MA: microalbuminuria.



**Fig. 4.** Microalbuminuria: marcador pronóstico en HTA + HVI. La mortalidad total y cardiovascular (CV) se relacionó con el cociente albúmina/creatinina en los pacientes del estudio LIFE, que incluyó a hipertensos con criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma (ECG), tanto diabéticos (DM) como no diabéticos. HTA: hipertensión arterial. Tomada de Wachtell K et al<sup>24</sup>.



tal o no fatal<sup>22</sup>. En una cohorte de 186 varones hipertensos nunca tratados, tolerantes a la glucosa, los valores superiores de albuminuria dentro de la normalidad (9,4 a 15 mg/min) se asociaron claramente con un desfavorable perfil CV<sup>23</sup>. Según datos del estudio LIFE (Losartan Intervention For End-Point Reduction)<sup>24</sup>, la morbimortalidad CV en hipertensos no diabéticos con criterios de HVI en el ECG aumentó de forma continua con el incremento de la EUA sin valores umbral ni valores meta (fig. 4).

Tanto en el estudio HOPE como en el LIFE, la MA se asoció con una mayor tasa de episodios clínicos y, a la vez, los pacientes con MA mostraron mayor beneficio con el tratamiento<sup>12</sup>. En pacientes que han presentado un infarto agudo de miocardio (IAM) aumenta la tasa de albuminuria. La MA es un factor de mal pronóstico tras la revascularización miocárdica, tanto mediante cirugía coronaria (CC) como por angioplastia. Incluso leves deterioros de la función renal después de un IAM comprometen el pronóstico<sup>11,12</sup>.

## MICROALBUMINURIA: ÍNDICE DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

Los hipertensos con MA muestran un ritmo circadiano de su perfil tensional alterado, con predominio de los hipertensos *no-dippers*, comprobándose una asociación entre la ausencia de descenso tensional nocturno y la prevalencia de retinopatía, nefropatía y enfermedad macrovascular. Los predictores más potentes de la PAS nocturna son la MA ( $p < 0,001$ ) y la edad ( $p < 0,01$ ). La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es más elevada en los hipertensos sin descenso tensional nocturno, así como el espesor del anillo aórtico y el tamaño de la aurícula izquierda. Mediante análisis de regresión múltiple se observa una relación significativa entre la EUA y la masa ventricular izquierda (MVI), independientemente de los valores de presión arterial, edad y sexo. La EUA se correlaciona con los parámetros ecocardiográficos, y el índice de MVI (IMVI) es significativamente más elevado en hipertensos con MA ( $p < 0,001$ ), con mayor prevalencia de hipertrófia ventricular izquierda concéntrica ( $p < 0,001$ )<sup>25,26</sup>. La reducción de la contractilidad del ventrículo izquierdo observada en hipertensos con MA también contribuye a la desfavorable evolución de estos pacientes<sup>12</sup> (fig. 5).

La relación entre la MA y la geometría ventricular puede ser debida tanto a razones hemodinámicas como no hemodinámicas. Las concentraciones aumentadas de péptido natriurético auricular (PNA), secretado por ventrículos hipertróficos, pueden causar directamente MA<sup>11,12,26</sup> y, a su vez, los pacientes con ICC y valores de PNA aumentados suelen mostrar MA<sup>12</sup>. La administración intravenosa de PNA incrementa la EUA de forma dosis dependiente en pacientes con MA y algunos polimorfismos del gen del PNA se asocian positivamente con aumento de la EUA. Otros factores como la renina, la angiotensina II (AII), el péptido natriurético cerebral y la insulina pueden influir en el componente no hemodinámico de la hipertrofia ventricular izquierda en la HTA<sup>26</sup>.

En la HTA, las alteraciones estructurales y funcionales de las grandes arterias están directamente relacionadas con la afectación de órganos diana: sistema nervioso central (SNC), riñón y corazón. La EUA elevada se asocia con disfunción vascular difusa, concretamente aumento del grosor íntima-media carotídeo y deterioro de las propiedades elásticas de las grandes arterias. El espesor íntima-media carotídeo y la severidad de las placas de ateroma se correlacionan con la coincidencia de varios FRCV y de ECV. Los hipertensos con MA muestran mayor espesor íntima-media carotídeo y placas de ateroma más extensas y severas. En un grupo de 346 hipertensos no tratados, el grado de afectación arterioesclerótica carotídea se relacionó con la EUA, lo que señala un nexo entre la MA y los me-

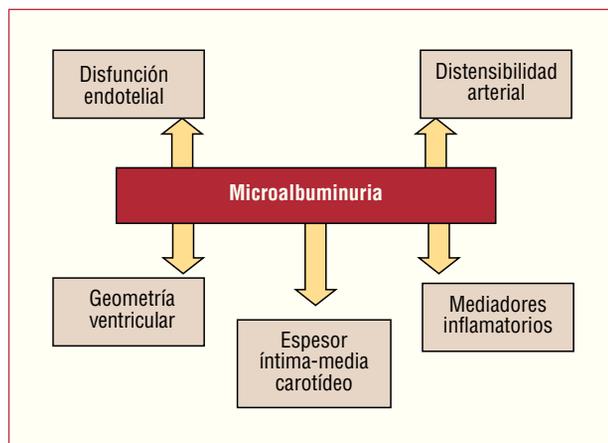


Fig. 5. La microalbuminuria se relaciona con todos los marcadores de arterioesclerosis subclínica.

canismos del ictus arterioesclerótico<sup>27</sup>; la MA puede considerarse como un marcador pronóstico de los ictus isquémicos tras los pertinentes ajustes<sup>27</sup>.

La rigidez arterial, el mayor determinante de la presión de pulso central, puede ser un marcador independiente de riesgo CV en la HTA que se relaciona directamente con la EUA. Los hipertensos con MA no tratados muestran mayor deterioro de la elasticidad aórtica con pico precoz de la presión carotídea, reflejo de la rigidez arterial<sup>12</sup>.

## MICROALBUMINURIA Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La MA puede reflejar un estado de disfunción endotelial y protrombótico, como aumento de las concentraciones de factor de von Willebrand, los valores plasmáticos de angiotensina II, endotelina, factor activador del plasminógeno, fibrinógeno, trombosmodulina, complejos trombina-antitrombina III y deterioro de la actividad fibrinolítica, que conlleva un aumento de la viscosidad sanguínea y de la resistencia vascular periférica. La mayor permeabilidad del endotelio permite la penetración de lipoproteínas en la pared de los vasos, lo que inicia la formación de las placas de ateroma<sup>28</sup>.

Los pacientes con MA incluidos en el estudio Hoorn mostraron un deterioro de la respuesta vasodilatadora de la arteria braquial mediada por el endotelio en comparación con los normoalbuminúricos, sin diferencias en cuanto a la respuesta vasodilatadora no dependiente del endotelio<sup>29</sup> (fig. 6).

La administración intravenosa de aminoácidos o de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) no consigue vasodilatar los vasos renales en hipertensos con EUA aumentada. Estos datos señalan que la MA puede ser un marcador de nefroesclerosis y disfunción vascular precoz. La MA puede reflejar una específica forma de disfunción endotelial.

No es inesperado, por tanto, que los tratamientos que mejoran la función endotelial reduzcan la EUA en hipertensos. Se ha observado un específico efecto protector renal con IECA y ARA-II en hipertensos con MA<sup>30</sup>, probablemente por vasodilatación de las arteriolas eferentes que atenúa la presión intraglomerular. Las estatinas, que mejoran la función endotelial, también pueden reducir la EUA aunque su mecanismo íntimo no está aclarado.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

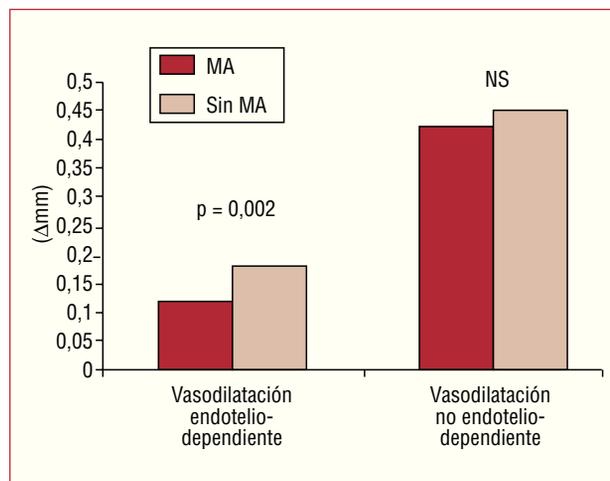
Probablemente haya un nexo fisiopatológico que interrelacione al menos parte de los aspectos comentados de la asociación entre la presencia de MA y el riesgo CV, como la elevada coincidencia con FRCV clásicos; la mayor agresividad de éstos a la hora de provocar lesiones en el órgano diana y, sobre todo, la presencia de anomalías concomitantes como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación/fibrinólisis, inflamación y otros FR no tradicionales.

### La microalbuminuria coincide con componentes del síndrome metabólico

La asociación de MA con un mayor riesgo CV puede explicarse, al menos parcialmente, por su asociación con una serie de marcadores de riesgo CV bien establecidos, como dislipidemia, intolerancia a la glucosa, obesidad central, índice de masa corporal aumentado, hiperuricemia, sensibilidad a la sal, hiperhomocisteinemia, dieta hiperproteínica, tabaquismo, sedentarismo, historia familiar de HTA, presión de pulso aumentada y ausencia de descenso tensional nocturno.

Los hipertensos con MA muestran valores aumentados de triglicéridos (TG), apolipoproteína B, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, a su vez, concentraciones más bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aunque no todos los estudios muestran una correlación positiva entre la EUA y la dislipidemia en hipertensos. La MA y la hiperlipidemia también se encuentran frecuentemente asociadas, con independencia de la dieta o el IMC. La relación entre la MA y la dislipidemia no se explica por la obesidad o el incremento del IMC, pero puede ser secundaria a la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina (RI) observada en los obesos<sup>9,31</sup> (fig. 7).

Hay correlación entre la EUA, las concentraciones de insulina plasmática en ayunas y la severidad de enfermedad coronaria, así como una asociación positiva entre EUA y valores de triglicéridos (TG) y apo B, e inversa con colesterol unido a HDL (cHDL). Los hipertensos con MA presentan mayor RI, con una reducción del 35% en la captación periférica de glucosa y una estrecha correlación entre la EUA y los valores séricos de glucosa; asimismo, la presencia de MA es un



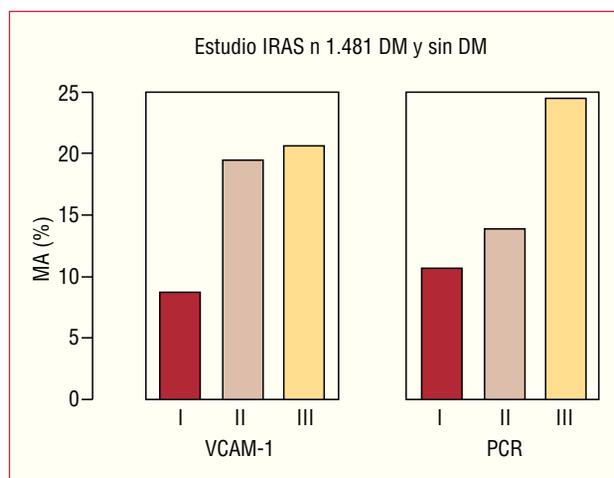
**Fig. 6.** Cambio absoluto del diámetro de la arteria braquial, Estudio Hoorn. La microalbuminuria (MA) se asocia con disfunción endotelial, según la respuesta vasodilatadora de la arteria braquial mediada o no por el endotelio, en la población incluida en el estudio Hoorn. Tomada de Stehouwer CD, et al<sup>26</sup>.



**Fig. 7.** Interrelación entre las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico, disfunción endotelial, inflamación y aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA). Todos y cada uno de ellos aumenta el riesgo de muerte cardiovascular (CV) y su conjunción, probablemente, con más de un mecanismo fisiopatológico común, puede ser la base del denominado síndrome metabólico (SM).

potente predictor para el futuro desarrollo de DM tipo 2. La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de MA a través de la alteración de la función endotelial. A su vez, la disfunción endotelial podría ser la causa de la MA y la RI.

La hiperinsulinemia y la MA pueden potenciar sus efectos aterogénicos, identificar subgrupos con especial evolución adversa o, simplemente, que la MA sea un marcador de RI. La coincidencia de MA e hiperinsulinemia identifica a un subgrupo de sujetos con elevado riesgo de enfermedad coronaria en ancianos no diabéticos<sup>31</sup>.



**Fig. 8.** Incidencia de elevada excreción urinaria de albúmina. La microalbuminuria (MA) se relacionaba con los marcadores inflamatorios, moléculas de adhesión (VCAM-1) y proteína C Reactiva (PCR). I: control; II: diabetes recientes diagnóstico; III: diabetes establecida. DM: diabetes mellitus.

Tomada de Insulin Resistance Atherosclerosis Study<sup>3</sup>.

Las alteraciones lipídicas pueden, a su vez, contribuir al daño renal y, por tanto, a la MA, acelerando la arterioesclerosis, ya que las dietas enriquecidas en colesterol pueden causar albuminuria y glomerulosclerosis en diferentes especies animales y, a la vez, el tratamiento con estatinas disminuye el daño renal en modelos experimentales.

La presencia de MA puede identificar una situación de disfunción endotelial generalizada cardiovascular y renal y, por tanto, un incremento en el estrés oxidativo.

### La excreción urinaria de albúmina e inflamación

La EUA aumentada puede ser marcador de una reacción inflamatoria, ya que hay una estrecha correlación con los valores de proteína C reactiva (PRC)<sup>32</sup>. El incremento de la EUA se asocia con un incremento de los valores de moléculas de adhesión (VCAM-1), PCR y fibrinógeno en sujetos diabéticos y no diabéticos, y en ciertas cohortes, los valores más elevados de VCAM-1 y PCR se relacionan más estrechamente con la MA en no diabéticos que en diabéticos<sup>32</sup> (fig. 8).

En la HTA esencial, los valores de PCR modulan la relación entre la presión arterial y la EUA, de forma que para un determinado valores tensional, conforme más elevada es la PCR, más se incrementa la EUA. Aunque la inflamación no sea un determinante fundamental de la MA, sí que magnifica el impacto de otros factores sobre la EUA.

Los pacientes ingresados por IAM muestran una EUA aumentada que predice la mortalidad intrahospitalaria mejor que la clasificación Killip y la fracción de eyección obtenida por ecocardiograma<sup>11,12</sup>.

### La sobreestimulación del sistema renina-angiotensina

Erley<sup>33</sup> ha comprobado que los hipertensos jóvenes con MA presentan valores de renina plasmática, tras la administración de captopril, más elevados que los normoalbuminúricos, lo que señala que la presencia de MA indica una hiperactividad del sistema renina-angiotensina (SRA). Una mayor EUA se ha observado en hipertensos con genotipo DD de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que se caracteriza por valores aumentados de la ECA y, probablemente, de la angiotensina II, tanto en el plasma como tisular.

En el estudio HOPE, el tratamiento con ramipril en pacientes de alto riesgo redujo la incidencia de IM un 20% y la de ictus un 32% al cabo de 4,5 años, así como la progresión de MA a proteinuria en un 24% en 3.577 pacientes con DM tipo 2<sup>21</sup>.

### Microalbuminuria, inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial: un continuum

La MA se asocia con una mayor extravasación transcápilar de la albúmina y un incremento del factor von Willebrand y otros marcadores de disfunción endotelial. La presencia de MA puede identificar una situación de disfunción endotelial generalizada, CV y renal, así como un incremento del estrés oxidativo<sup>34-36</sup>. Ya se ha comentado la clara asociación entre la MA y los marcadores inflamatorios. Los marcadores bioquímicos de disfunción endotelial e inflamación, así como la MA, progresan de forma paralela en diabéticos y se relacionaron con la tasa de mortalidad<sup>36</sup>. En 7.317 pacientes no diabéticos, la PCR se asoció con la MA y el deterioro de la función renal deducido por la evolución del aclaramiento de creatinina<sup>37</sup>. Estos datos indican que la inflamación puede impactar negativamente en la función renal, así como en la evolución CV, sobre todo en pacientes con RI que evolucionan de la obesidad a la DM.

En sujetos sin diabetes ni afectación renal, las concentraciones de PCR se correlacionan con la reducción evolutiva de la filtración renal, así como la hiperfiltración compensadora, signo precoz de deterioro renal. La reducción de la masa de nefronas funcionantes conlleva un aumento de la filtración de proteínas plasmáticas, la proteinuria, lo que da lugar a una excesiva reabsorción tubular de proteínas que desencadena, por un lado, hipertrofia de las células tubulares por la producción de factor de crecimiento transformador beta y su definitiva evolución a mioblastos, y por otro, fibrogenesis por expresión de colágeno tipo IV. Esa reabsorción excesiva de proteínas activa la vía del factor nuclear kappa beta y da lugar a la liberación de sustancias vasoactivas y citocinas proinflamatorias, así como factores de crecimiento en el intersticio, recluta-

miento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay signos de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad<sup>38</sup>.

La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos. Así, la grasa visceral especialmente, y también en menor medida el IMC, se relacionan con los marcadores inflamatorios, interleucina 6 (IL-6), PCR y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Valores bajos de adiponectina, adipocina procedente de la grasa visceral, se asocian con un aumento de los marcadores inflamatorios plasmáticos, la IL-6 y la PCR. La adiponectina se relaciona inversamente con la función renal en la DM tipo 1 y se ha comprobado una estrecha relación entre la MA y la adiponectina con la PRC en hipertensos. La hiperglucemia aguda aumenta IL-6, el TNF- $\alpha$  y la IL-18, y la hemoglobina glucosilada, la memoria del control glucémico, se correlaciona estrechamente con los marcadores inflamatorios<sup>37</sup>.

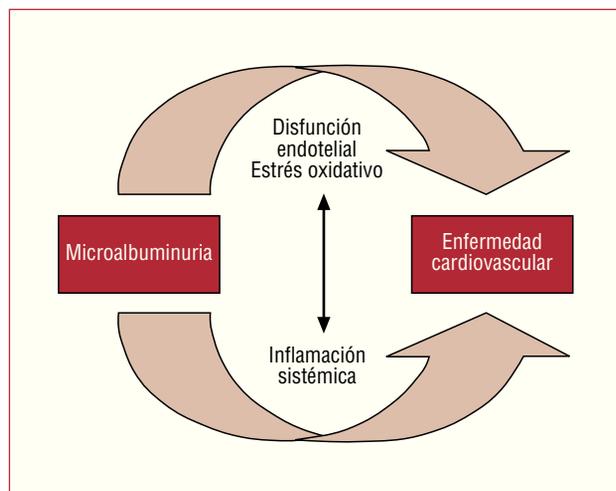
El papel de la inflamación en la HTA, el mayor determinante para la progresión de la enfermedad renal, se confirma por su relación tanto con la disfunción endotelial como con la activación aumentada del SRA, la sobrerregulación de receptores de tipo I (AT1) de la angiotensina II y, en definitiva, la mayor actividad de ésta, que se traduce fundamentalmente en vasoconstricción y proliferación celular. La PCR también se correlaciona con los valores tensionales en hipertensos y con el riesgo de desarrollar HTA en normotensos, incluso en pacientes sin otros factores de riesgo CV<sup>39</sup>.

La expresión de las moléculas de adhesión, ICAM y VCAM, supone una de las etapas más precoces de la arterioesclerosis; de ahí los esfuerzos de los investigadores por identificar los determinantes del inicio del proceso. Los valores de ICAM y VCAM están aumentados en pacientes con insuficiencia renal. El principal desencadenante de la respuesta inflamatoria en los pacientes con disfunción renal incipiente es el estrés oxidativo, con la colaboración, o al menos la complicidad, de la PCR al inicio del proceso o la ampliación de su respuesta. El depósito de PCR en las células endoteliales genera la sobreexpresión de las moléculas de adhesión, la liberación de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) que atrae a los leucocitos para atravesar la barrera endotelial, así como liberación de endotelina 1, potente vasoconstrictor y promotor por sí mismo de moléculas de adhesión y de MCP-1 en las células endoteliales, de forma que se cierra un ominoso círculo vicioso. La PCR también puede inhibir la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOs) y neutralizar el óxido nítrico (ON) producido por el endotelio sano. Al menos in vitro, la PCR regula al alza los receptores AT1, lo aumenta la proliferación y la migración dependiente de la angiotensina II de las células musculares lisas (CML) e incrementa la pro-

ducción de radicales libres. Se ha comprobado un mayor depósito del complemento C5b9, así como de PCR, en torno a las placas coronarias de pacientes urémicos en comparación con los no urémicos<sup>36-38</sup>.

La exagerada producción de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS), acentúa la disfunción endotelial, la oxidación de las partículas LDL, la expresión de su receptor, LOX-1, y las señales proinflamatorias. El anión superóxido inactiva el ON y da lugar a peroxinitrito. El aumento de las ROS promueve la degradación oxidativa de un cofactor necesario para la (eNOs), la tetrahidrobiopterina (H4B). El desacoplamiento que se origina da lugar a más producción de anión superóxido en detrimento de la de ON. La actividad de la eNOs también se reduce por los valores aumentados de su inhibidor endógeno, que es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), favorecido por la inhibición redox-sensible de una enzima, la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). La xantina oxidasa y, sobre todo, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa constituyen una importante fuente vascular de anión superóxido y oxidan la H4B alterando la actividad de la eNOs. Se produce así un círculo vicioso con una producción cada vez mayor de radicales libres y menor disponibilidad de ON. A este desequilibrio contribuye la menor actividad de la superóxido dismutasa (SOD), enzima causante de la degradación del anión superóxido. El estrés oxidativo desencadena el proceso de lipoperoxidación y formación de las LDL oxidadas, citotóxicas para las células endoteliales, lo que inhibe la respuesta vasodilatadora mediada por el ON y favorece la agregabilidad plaquetaria. El estrés oxidativo altera el metabolismo celular de modo directo (roturas de ADN, aumento del Ca<sup>++</sup> libre intracelular, daño en los transportadores de membrana y alteración de otras proteínas específicas) o indirecto (activación de proteasas secundaria al excesivo aumento de Ca<sup>++</sup> libre intracelular, alteración de proteincinasas, síntesis de receptores de membrana, etc.), además de modificar la expresión genética de varias moléculas: eNOs, VCAM-1, así como de la MCP-1.

Hay una estrecha relación entre el estrés oxidativo en el riñón y el desarrollo y mantenimiento de la HTA. Hay suficientes indicios de que el estrés oxidativo precede al desarrollo de la HTA<sup>26</sup>. Las ROS pueden aumentar el tono arteriolar aferente, tanto indirectamente por vía de potenciación del *feedback* tubuloglomerular como directamente por reducción de la acción del ON y por vasoconstrictores derivados del endotelio dependientes de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la activación de los receptores del tromboxano y el aumento de la vasoreactividad de las células musculares lisas. Las consecuencias de la lesión endotelial se amplifica por la exagerada respuesta sistémica del complemento, factor D, sistema CD40 y su ligando, estado protrombótico (factor de von Willebrand, dímeros) y otros que contribuye a mayor daño vascular<sup>40</sup>.



**Fig. 9.** La microalbuminuria (MA) conduce a la enfermedad cardiovascular a través de su interrelación con la inflamación y la disfunción endotelial

La ADMA, inhibidor selectivo de la eNOS, se asocia con arterioesclerosis avanzada y exceso de episodios coronarios. Se encuentra elevada en los pacientes con disfunción renal, incluso en etapas iniciales, y en no diabéticos y no fumadores, del mismo modo que la homocisteína. El incremento de ADMA presupone disfunción endotelial, con evidente reducción de la vasodilatación endotelio-dependiente. A su vez, la disfunción endotelial favorece estrés oxidativo que incrementa la disfunción endotelial, y ambas situaciones limitan la degradación enzimática de la ADMA, lo que cierra un círculo vicioso muy trascendente. La biodisponibilidad del ON está disminuida, tanto por la síntesis reducida como por el exceso de formación de radicales libres (estrés oxidativo)<sup>36,40</sup> (fig. 9).

### LA MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DEL EFECTO TERAPÉUTICO

El tratamiento antihipertensivo reduce la EUA a los pocos días de su inicio. Así, el grupo de normotensos del estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) demostró que la reducción enérgica de la presión arterial diastólica en diabéticos tipo 2 en 128/75 mmHg disminuía la probabilidad de MA<sup>4</sup>. A su vez, un incremento progresivo de la presión arterial sistólica durante el sueño se relaciona con el desarrollo de MA en la DM tipo 1<sup>5</sup>.

El control tensional reduce la EUA, sobre todo cuando se consiguen objetivos terapéuticos. Los agentes que bloquean el SRA parecen ser más eficaces que otros grupos de fármacos<sup>30</sup>. El protagonismo de la AII, comentado anteriormente, justifica que los agentes bloqueadores del SRA, IECA y ARA-II reduzcan de forma significativa la proteinuria, independientemente de su efecto sobre la presión arterial sistémica. Los

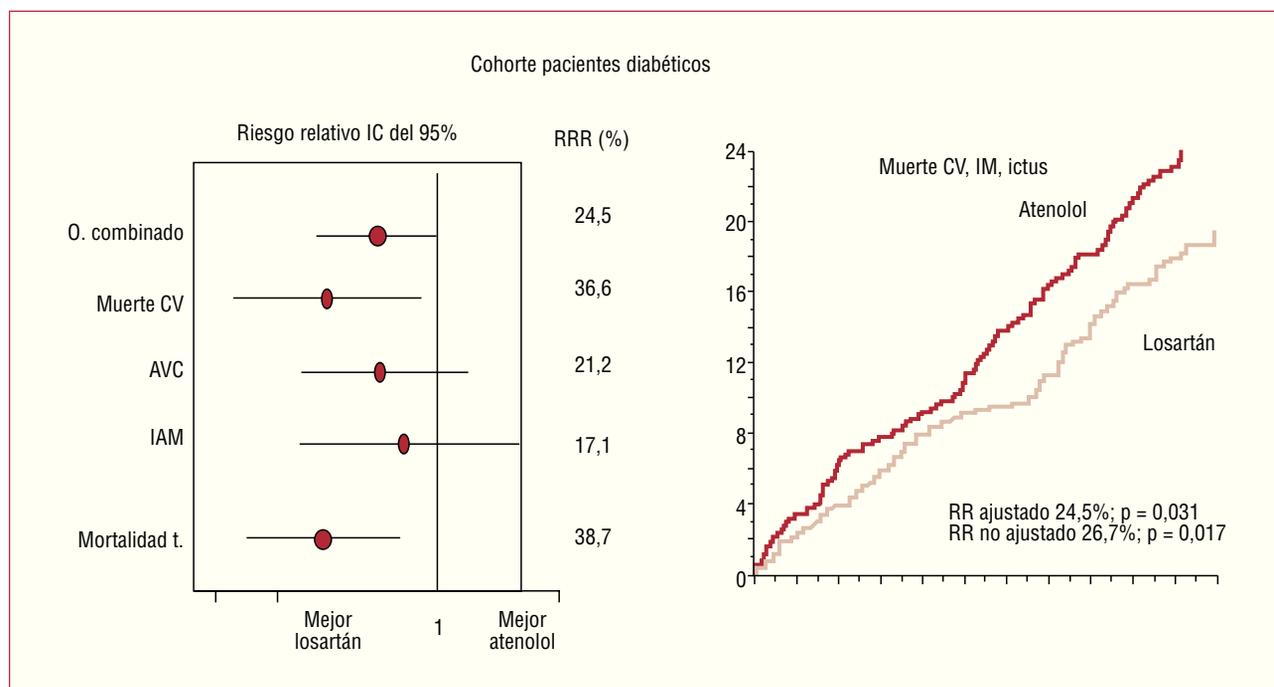
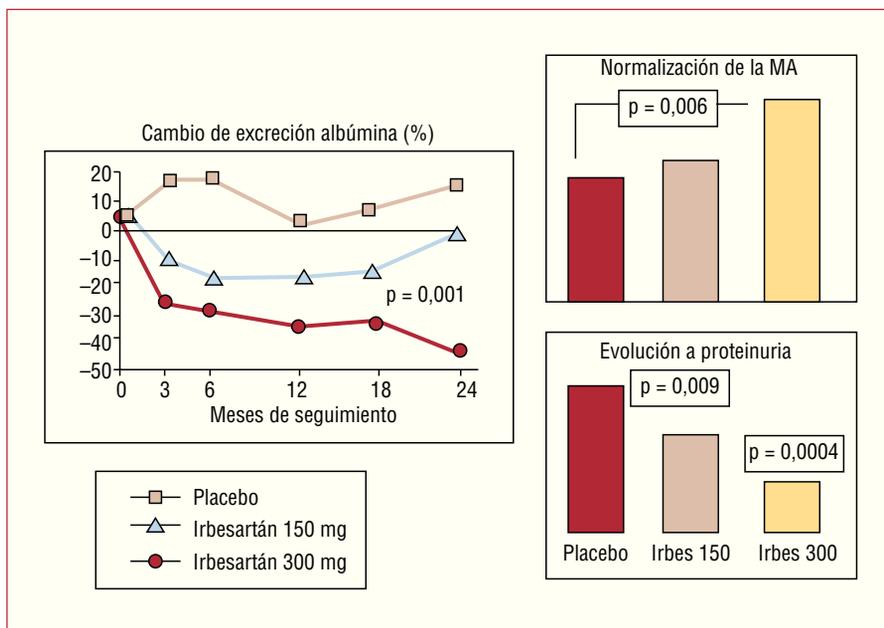
mecanismos por los que producen este efecto son principalmente hemodinámicos, al descender la presión intraglomerular debido a la vasodilatación preferente de arteriola eferente glomerular, pero también no hemodinámicos, como la mejora de la permeabilidad selectiva de la membrana basal, el control de los efectos tisulares de la angiotensina II, la mejora de la resistencia a la insulina, etc. El descenso en la EUA asociado con el tratamiento con IECA ha demostrado tener una estrecha correlación con el descenso en la progresión del daño renal y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

El estudio REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy)<sup>41</sup> realizado en pacientes no diabéticos demostró que el ramipril reduce la pérdida de función renal y la EUA, independientemente de su efecto en la presión arterial. En el estudio HOPE, el tratamiento con ramipril en pacientes de alto riesgo consiguió un beneficio sobre la incidencia de IM e ictus, ya comentado, que superaba lo esperado en función del efecto antihipertensivo, pero por dificultades de análisis debidas a la variación en las cifras tensionales no se pudo demostrar de forma clara la estrecha relación entre la reducción de la EUA y la incidencia de episodios CV.

Los resultados del estudio IRMA<sup>242</sup> (fig. 10) demuestran que en diabéticos tipo 2 con MA el tratamiento con irbesartán, un bloqueador de los receptores AT1 de la angiotensina II, reduce la progresión a estadios más avanzados de daño renal. Asimismo, el tratamiento con irbesartán o losartán en diabéticos tipo 2 con daño renal avanzado disminuye de forma significativa la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal<sup>43,44</sup>.

Como se ha comentado, el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction)<sup>24</sup> (fig. 11) incluyó a 9.193 hipertensos con criterios de HVI en el ECG, aleatorizándolos para recibir losartán o atenolol. Tras un seguimiento de 4,8 años se comprobó que los efectos antihipertensivos de ambos fármacos eran similares, aunque el grupo losartán tuvo un 14,6% menos de episodios CV, sobre todo por una reducción del 25% en la incidencia de ictus. Durante la fase placebo se tomaron muestras de orina de la primera hora de la mañana a 8.165 voluntarios para la determinación de la ACR, considerándose pacientes con macroalbuminuria (ACR > 35 mg/mmol) y MA (3,5 < ACR < 35 mg/mmol). Con estos criterios, el 73% de los voluntarios mostraba una albuminuria dentro de los límites normales, el 23% tenía MA y el 4%, macroalbuminuria. Se encontró un mayor grado de MA en varones, fumadores, diabéticos y minorías raciales, así como en sujetos con hipertensión más severa, mayor grado de HVI, con valores más elevados de creatinina, ácido úrico o antecedentes de enfermedades CV. Tras los ajustes estadísticos, la presencia de HVI se asoció con una prevalencia de MA 1,6 veces superior y de macroalbuminuria de 2,6 (p <

**Fig. 10.** Diabéticos tipo 2 y microalbuminuria: el estudio IRMA 2. Reducción de la excreción urinaria de albúmina en diabéticos tipo 2 fue dosis dependiente en el IRMA 2, así como la normalización de la microalbuminuria e inversa a la evolución a proteinuria. Tomada de Parving HH<sup>42</sup>.



**Fig. 11.** Prenefropatía: el estudio LIFE. Losartán fue superior a atenolol en la reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular (CV) combinadas, apreciándose una reducción significativa del riesgo relativo del 13% respecto a atenolol ( $p = 0,021$ ). ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio. Wachtell K et al<sup>24</sup>.

0,001) en ambos casos. En comparación con los normoalbuminúricos, la presencia de MA se asoció con un riesgo de mortalidad CV 1,7 veces más elevada y con una tasa de eventos CV de 1,8 ( $p < 0,001$ ). La macroalbuminuria fue incluso peor, con un riesgo de mortalidad CV 4,3 veces más alta y una tasa de episodios CV de 2,6 ( $p < 0,001$ ). El análisis de regresión

de Cox demostró que el ACR fue un predictor de mortalidad CV y de episodios CV mayores, independiente del grado de HVI, la edad, el sexo, la DM o el tabaquismo. Lo más interesantes es que, a diferencia de los datos del HOPE, se pudo demostrar que la incidencia de episodios CV se correlacionaba con la evolución de la EUA.

## CONCLUSIÓN

En la práctica clínica, la microalbuminuria es un índice de enfermedad cardiovascular y es especialmente útil cuando la enfermedad está en un estadio subclínico.

La microalbuminuria y la macroalbuminuria son un buen marcador pronóstico en la enfermedad cardiovascular y se asocian con la severidad y la progresión de la insuficiencia renal.

La microalbuminuria, además, es un buen testigo del efecto del tratamiento, sobre todo cuando se consiguen objetivos terapéuticos con agentes que bloquean el SRA.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;144:133.
- Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens.* 2004;6 11 Suppl 3:13-7.
- Cirillo D, Stellato M, Laurenzi W, Panarelli A, Zanchetti N, De Santo G. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int.* 2000; 58:1211-8.
- Schrier RW. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;347:797-805.
- Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J Clin Hypertens.* 2004;6 Suppl 3:2-7.
- Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:223-8.
- Calviño J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sánchez-Guisande D. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:996-1001.
- Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirotta A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC study. Microalbuminuria: a genoa investigation on complications. *Hypertension.* 1997;30:1135-43.
- Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110:32-5.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis Ch, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2004;17:470-6.
- Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2004;17:986-93.
- Yudkin JS, Forrester RD, Jackson, CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet.* 1988;2:530-3.
- Romundstad J, Holmen K, Kvenild J, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:466-73.
- Jager A, Kostense P, Ruhe H, Heine R, Nijpels G, Dekker J, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five years follow-up of the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:617-24.
- Skov J, Feldt-Rasmussen J, Strandgaard B, Schroll SM, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898-903.
- Diercks G, Van Boven A, Hillege H, Janssen W, Kors J, De Jong P, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. *Eur Heart J.* 2000;21:192-7.
- Nakamura S, Kawano Y, Inegana T, Nakahama H, Horio T, Sasaki O, et al. Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular complications. *Hypertens Res.* 2003;26:603-8.
- Diercks GF, Hillege HL, Van Boven AJ, Kors JA, Crinjns HJ, Grobbee DE, et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1401-7.
- Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J.* 2001;22:1466-75.
- Geirstein H, Mann J, Qilong Y, Zinman B, Dinneen S, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Skov J. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1992-7.
- Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association of high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1-8.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901-6.
- Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, Ebbelohj E, Bek T, Mogensen CE. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2002;15:244-50.
- Dell'Omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med.* 2003;254:76-84.
- Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16:399-404.
- Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: a marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2002;7:35-43.
- Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction: the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl.* 2004;(92):S42-4.
- Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens.* 1998;16:2091-100.
- Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int.* 1999;56:S10-3.
- Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell ad-

- hesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:593-8.
33. Erley CM. Renal hemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:216-20.
  34. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:271-6.
  35. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6 Suppl 3:13-7.
  36. Vidt DG. Inflammation in renal disease. *Am J Cardiol.* 2006;97 Suppl 1:20-7.
  37. Stuveling E, Hillege H, Bakker S, Gans R, Jong PD, Zeeuw DD. C reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 2003;63:654-61.
  38. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:105-10.
  39. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1664-6.
  40. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R913-35.
  41. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril efficacy in nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2832-7.
  42. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
  43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
  44. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.