



# Trascendencia de la determinación precoz de microalbuminuria en el riesgo vascular global y nefropatía diabética

F. de Álvaro\*, A. Martínez Castelao\*\* y J. L. Górriz\*\*\*

\*Hospital Universitario La Paz. Madrid. \*\*Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. \*\*\*Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

## INTRODUCCIÓN

La microalbuminuria (mAlb) fue descrita inicialmente por Keen y Chloverakis<sup>1</sup>, quienes desarrollaron en 1963 un radioinmunoensayo para detectar eliminaciones urinarias de albúmina elevadas, pero por debajo del nivel de proteinuria detectado por las tiras reactivas, ya que podrían ser importantes en la valoración de la historia natural de los daños renales precoces de los diabéticos.

Desde las descripciones iniciales de la importancia de la mAlb como un signo incipiente de enfermedad renal y de su poder de predicción de daño renal progresivo en los pacientes con diabetes tipo 1<sup>2,3</sup>, han aparecido multitud de estudios a gran escala que demuestran la importancia de la mAlb como signo clave para implementar las intervenciones para prevenir la progresión de la nefropatía diabética.

Desde las primeras publicaciones relacionadas con la mAlb se encontró una relación entre la presencia de mAlb y un incremento en la mortalidad cardiovascular, especialmente en los pacientes de edad avanzada y factores de riesgo cardiovascular asociados como son los pacientes con diabetes tipo 2<sup>4,5</sup>, de tal forma que la mAlb se asociaba de forma mucho más fuerte a la muerte prematura de origen cardiovascular que a la progresión del daño renal en estadio terminal<sup>6</sup>.

El término mAlb para muchos autores se trata de un término incorrecto puesto que parece definir una albuminuria de pequeño peso molecular, proponiendo el más adecuado de oligoalbuminuria, término más correcto para definir una eliminación de

albúmina en orina ligeramente elevada. Sin embargo, el éxito que desde un inicio tuvo el término mAlb hace difícil su cambio.

La presencia de proteínas en la orina, incluso en pequeñas cantidades, es signo de complicaciones renales y cardiovasculares que no debemos pasar por alto. Las personas con mAlb tienen un riesgo elevado no sólo de desarrollar una enfermedad renal clínica (proteinuria y/o insuficiencia renal) sino también de enfermedad y mortalidad cardiovascular.

## DEFINICIÓN DE MICROALBUMINURIA

Por término medio la eliminación de albúmina en orina en estudios sobre población sana es de 4-6 µg/min. El percentil 90 es próximo a 20 µg/min o lo que es lo mismo 30 mg/24 horas, motivo por lo que se seleccionó como nivel a partir del cual se considera que los pacientes presentan una eliminación urinaria de proteínas elevada. Sin embargo las tiras reactivas sólo detectan la presencia de albúmina en orina por encima de unos 300 mg/24 horas si la diuresis es de aproximadamente 1 litro. Cualquier eliminación urinaria de proteínas por encima de esta cantidad se le denomina macroalbuminuria o mejor albuminuria o proteinuria clínica. La mAlb viene definida entonces como la eliminación urinaria de albúmina de 20-200 µg/minuto o lo que es lo mismo 30-300 mg/24 horas<sup>7</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, el primer análisis sensible y específico para detectar pequeñas cantidades de albúmina en orina fue el radioinmunoanálisis, técnica muy sensible y exacta, pero que tiene el inconveniente de precisar el manejo de material radiactivo y la corta vida del agente marcado. Se dispone en la actualidad de muchas otras técnicas de laboratorio para medir pequeñas concentraciones de albúmina en orina. Se han utilizado para su determinación múltiples metodologías, pero la nefelometría y la inmunoturbidimetría tienen la ven-

**Correspondencia:** Dr. Fernando de Álvaro Moreno  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario La Paz  
P.º de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
E-mail: fdealvaro@infonegocio.com

taja de que además de su fiabilidad, se adaptan bien a los laboratorios clínicos al permitir su automatización rápida, lo que permite el procesamiento de gran número de muestras y tener un coste bajo.

También se dispone de pruebas que ofrecen la posibilidad de la determinación de la mAlb en la consulta. Tienen la ventaja de acercar la prueba al paciente. La más difundida es la tira Micral-test, basado en una técnica de inmunocaptura específica, en la que la reacción de color está mediada por una enzima ligada a anticuerpos. Es una técnica que si bien tiene la ventaja de no depender del envío de la orina al laboratorio y la inmediatez del resultado, ha demostrado una sensibilidad demasiado relacionada con la pericia del personal encargado de la determinación, y por otra parte sus resultados son sólo cualitativos y el precio no es inferior a las determinaciones del laboratorio. Tienen gran utilidad en medios en los que no se posee acceso a determinaciones cuantitativas de laboratorio.

La recogida de orina de 24 horas es engorrosa para los pacientes a los que en muchas ocasiones impide la realización de sus actividades diarias con normalidad. Además está sujeta a inexactitudes debido a pérdidas de cantidades variables de orina sobre todo en los pacientes con dificultades de comprensión del método, dificultades de recogida de la orina, pacientes no muy motivados, etc. Las inexactitudes en la recogida total de la orina de un periodo determinado imposibilitan el diagnóstico y el seguimiento adecuado de la evolución de la eliminación de la orina en un paciente dado. Por este motivo, se ha generalizado el uso de la determinación de la concentración urinaria de albúmina en muestras de orina aleatoria o mejor de la primera orina de la mañana. El riesgo del error en el cálculo de la eliminación urinaria de albúmina, debido a que la orina sea más o menos concentrada, se minimiza al relacionar la eliminación urinaria de albúmina con la concentración urinaria de creatinina de la misma muestra. La concentración de albúmina y creatinina en la primera muestra de la mañana se correlaciona muy bien con la eliminación uri-

naria de albúmina en la orina de 24 horas con una elevada sensibilidad y especificidad<sup>8</sup>. De esta manera, no es necesario recoger toda la orina de 24 horas.

Las correlaciones de los rangos de eliminación de albúmina en orina entre los diferentes métodos se recogen en la tabla I.

La eliminación urinaria de albúmina varía de un día para otro en el mismo paciente. El coeficiente de variación en el mismo individuo de un día a otro puede ser mayor del 50%<sup>9</sup>. Múltiples factores pueden aumentar la eliminación urinaria de albúmina, entre los más importantes se incluyen: infección urinaria, insuficiencia cardíaca congestiva, ejercicio, fiebre, deficiente control glucémico, flujo vaginal, etc. La recogida de la primera orina de la mañana puede eliminar al menos el efecto del ejercicio. Todos estas alteraciones deben tenerse en cuenta a la hora de recoger la muestra e interpretar los resultados.

En vista de las habituales variaciones en la eliminación urinaria de albúmina se exige para el diagnóstico de la mAlb al menos 2 resultados positivos en 3 determinaciones consecutivas, separadas por 2-3 meses entre cada toma, y en ausencia de factores con efecto conocido sobre la determinación urinaria de albúmina (infección urinaria, fiebre, hiperglucemia severa, etc.)<sup>10</sup>.

La albúmina en la orina es muy estable a temperatura ambiente, de forma que las muestras de orina no precisan ser congeladas para determinaciones aplazadas varios días desde la fecha de recolección. Esta característica favorece la posibilidad de centralizar su determinación para abaratar costes de determinación.

## MICROALBUMINURIA EN LA DIABETES MELLITUS

Posteriormente a los estudios de Viberti y Mogensen en los que establecieron la relación entre la presencia de mAlb y la progresión de la nefropatía diabética y la mortalidad de causa cardiovascular en

**Tabla I.** Definición de eliminación urinaria de albúmina

Método de medida	Normal	Microalbuminuria	Albuminuria
Eliminación en orina minutada*	< 20 µg/min ó < 30 mg/24 horas	20-200 µg/min ó 30-300 mg/24 horas	> 200 µg/min ó > 300 mg/24 horas
Relación albúmina/creatinina <sup>†</sup>	< 30 mg/g creatinina	30-300 mg/g creatinina	> 300 mg/g creatinina

\* Orina de 24 horas.

† Primera orina de la mañana.

los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, múltiples estudios transversales, prospectivos y retrospectivos, han demostrado consistentemente el incremento de la incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos con mAlb. Los resultados de un meta-ánalisis de 11 estudios longitudinales con 2.138 pacientes diabéticos tipo 2 y mAlb, seguidos durante una media de 6,4 años, demuestran que los pacientes con mAlb tienen un riesgo de más del doble de morbi-mortalidad cardiovascular que los pacientes normoalbuminúricos. Este incremento en el riesgo se mantuvo tras el ajuste para otros factores de riesgo cardiovascular (edad, hipertensión, tabaco, dislipemia, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad abdominal e hiperglucemia)<sup>11</sup>.

### **Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1**

En los pacientes con diabetes tipo 1 la presencia de mAlb es un buen predictor de enfermedad renal establecida. En estos pacientes, la presencia de mAlb se asocia con la duración de la diabetes, elevación de la presión arterial y pobre control glucémico<sup>2,3</sup>. El valor predictivo de la mAlb respecto al desarrollo de nefropatía en 5 años fue del 29%, mientras que el valor predictivo de la ausencia de mAlb respecto al no-desarrollo de nefropatía clínica en el mismo periodo de seguimiento es del 99,5%<sup>12</sup>. Los estudios prospectivos en pacientes con diabetes tipo 1 verifican claramente que la mAlb proporciona una identificación sensible de pacientes diabéticos en riesgo de desarrollar una nefropatía diabética.

La prevalencia acumulada de mAlb en los pacientes con diabetes tipo 1 es de aproximadamente 35%. La prevalencia de mAlb en una muestra grande de pacientes con diabetes tipo 1 es de aproximadamente 20%. El tiempo medio de duración de la diabetes en los pacientes con mAlb es de unos 20 años. La mAlb se detecta raramente en los pacientes con diabetes tipo 1 de menos de 5 años de evolución de la diabetes. Sólo al 47% de los pacientes con mAlb diagnosticados mediante una sola muestra se les diagnosticará mAlb persistente basado el diagnóstico en 3 muestras consecutivas de orina<sup>13</sup>. La mAlb se observa raramente antes de la pubertad.

El estudio DCCT<sup>14</sup> demostró sin lugar a dudas que el grado de control metabólico tiene una traducción importante en la prevención primaria y secundaria de enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 1. Así, control óptimo de la glicemia con tratamiento intensivo redujo la aparición de mAlb en un 39% comparado con los pacientes seguidos con tratamiento estándar.

El tratamiento de la hipertensión ha demostrado tener una gran trascendencia sobre la evolución de la mAlb, la progresión del daño renal y la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 1. Además, el tratamiento con IECAs pospone el desarrollo y progreso de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 de forma independiente de su efecto sobre la presión arterial<sup>15</sup>. Los estudios con seguimiento prolongado de un elevado número de pacientes han demostrado que la mAlb en los pacientes con diabetes tipo 1 se asocia también a un incremento en la mortalidad cardiovascular<sup>16</sup>.

### **Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2**

Desde los primeros estudios sobre la mAlb en los pacientes tipo 2 se ha descrito una gran heterogeneidad en la prevalencia de mAlb dependiendo del grupo étnico estudiado. En general se admite que en poblaciones de raza caucásica la prevalencia de mAlb es del 20-30%. Del mismo modo se asoció claramente la presencia de mAlb con la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Actualmente se acepta que la mAlb es el marcador de riesgo más potente de mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2.

Al contrario que lo descrito para los pacientes con diabetes tipo 1, la información disponible de la mAlb sobre la progresión de la enfermedad renal es más limitada, debido a las diferencias entre las distintas poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2, la dificultad en la determinación del inicio de la diabetes, la carencia de estudios con suficiente seguimiento, y a la elevada mortalidad de estos pacientes con mAlb. La mortalidad es mucho más elevada en los pacientes con mAlb (28%) que en los pacientes normoalbuminúricos (4%)<sup>17</sup>, lo que compite con el tiempo necesario para el desarrollo de nefropatía clínica y el descenso de función renal. Sin embargo, la reducción del filtrado glomerular en los pacientes con proteinuria es comparable a la de los pacientes diabéticos tipo 2<sup>18</sup>. Como norma general, los conocimientos obtenidos de estudios sobre nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 son aplicables a los pacientes con diabetes tipo 2 (tabla II).

Estudios epidemiológicos demuestran que en un periodo de 10 años del 20-40% de los pacientes diabéticos tipo 2 con mAlb progresarán a nefropatía clínica.

Al igual que el estudio DCCT demostró el efecto del control glucémico sobre la progresión de la enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 1, en los pacientes con diabetes tipo 2 el estudio

**Tabla II.** Factores promotores de progresión de microalbuminuria a nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1 y 2

Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Pobre control glucémico	Pobre control glucémico
Presión arterial elevada	Presión arterial elevada (Hipertensión en el 90%)
Elevada EUA inicial	Elevada EUA inicial
Incremento con duración de la diabetes	Incremento de la EUA 15-50% por año
Hiperlipemia	Hiperlipemia
Tabaquismo	Tabaquismo
Sexo masculino	
Incidencia familiar de nefropatía y E. cardiovascular	Incidencia familiar de nefropatía y E. cardiovascular

EUA = Eliminación Urinaria de Albúmina

UKPDS demostró que la reducción en la HbA1c de poco más del 1%, redujo la progresión de la enfermedad microvascular en un 25%.

Varios estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo reduce la eliminación urinaria de albúmina y que el tratamiento con IECAs y ARA-II reducen e incluso normalizan la mAlb. El estudio IRMA-2 (Irbesartan Reduction of Microalbuminuria in type 2 diabetes) fue uno de los primeros en demostrar una espectacular reducción de la progresión de la mAlb a proteinuria clínica (superior al 70%), de forma independiente a su efecto sobre la presión arterial.

Recientemente el estudio BENEDICT (Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes) realizado en 601 pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión, pero con eliminación urinaria de albúmina dentro de la normalidad («normoalbuminúricos»), el tratamiento con trandolapril redujo un 40% ( $p < 0,001$ ) la aparición de mAlb<sup>19</sup>, lo que indica que todos los pacientes diabéticos hipertensos se benefician del bloqueo del sistema renina-angiotensina de forma independiente de su efecto sobre la presión arterial. Se trataría del primer estudio que demuestra las posibilidades de prevención primaria de la enfermedad renal en los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. Es probable que los mismos beneficios pudieran ser aplicables a los pacientes diabéticos no hipertensos, si bien no existen datos que avalen esta posibilidad.

Los tratamientos convencionales con reconocido efecto y los nuevos tratamientos con posible potencial sobre la mAlb se exponen en la tabla III.

### MICROALBUMINURIA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS

La mAlb, además de su papel como factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía y daño

renal avanzado, ha sido implicada como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular prematura en pacientes con diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y en pacientes con hipertensión arterial no diabéticos. Parving<sup>20</sup> fue el primero en establecer la relación entre mAlb e hipertensión en ausencia de diabetes. En pacientes con hipertensión esencial, la mAlb se asocia significativamente con elevación de la presión arterial y con signos de daño orgánico. Los pacientes hipertensos esenciales con mAlb necesitarían una evaluación más cuidadosa y un control de la presión arterial más estricto. Estudios poblacionales han documentado que la mAlb se asocia con factores de riesgo que se consideran comúnmente como parte del síndrome metabólico (resistencia periférica a la insulina, obesidad, hipertensión y mAlb).

**Tabla III.** Intervenciones para reducir la eliminación urinaria de albúmina

- **Intervenciones convencionales:**
  - Mejoría del control glucémico
  - Tratamiento anti-hipertensivo
  - Bloqueo del sistema RAA (IECAs y ARA-II)
  
- **Nuevos tratamientos:**
  - Hipolipemiantes (estatinas)
  - Tiazolidinedionas
  - Antioxidantes
  - Antagonistas de la aldosterona
  - Inhibición de la protein kinasa C (Ruboxistaunin)
  - Inhibición de los productos de glicosilación avanzados
  - Tratamiento con glucosaminoglicanos
  - Bloqueo de receptores de la vasopresina
  - Antagonismo de receptores de la hormona del crecimiento

La prevalencia de mAlb en pacientes con hipertensión varía de forma importante de un estudio a otro. En el estudio de Agrawal<sup>21</sup> realizado en 11.343 pacientes hipertensos no diabéticos, con una edad media de 57 años, la prevalencia era del 32% de los hombres y en el 28% de las mujeres. La presencia de mAlb se correlacionó con la edad, y con la severidad y duración de la hipertensión<sup>22</sup>. Existe una correlación significativa entre tensión arterial sistólica nocturna, diastólica nocturna y sistólica de las 24 horas con la EUA en los pacientes con hipertensión. Los pacientes hipertensos con mAlb manifiestan una alteración del ritmo circadiano de su perfil de presión arterial. Existe una mayor EUA en los pacientes hipertensos «no-dippers»<sup>23</sup>.

El gran interés despertado por el estudio de la mAlb en los pacientes con hipertensión deriva de su asociación con un incremento de 2,5 veces en el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo e isquemia miocárdica<sup>24,25</sup>. El valor predictivo de la mAlb persiste cuando los datos son corregidos para edad, sexo, obesidad y niveles de presión arterial. Los pacientes hipertensos con mAlb tienen incrementado el grosor de la pared carotídea, mayor retinopatía hipertensiva y enfermedad vascular periférica. Los pacientes hipertensos con mAlb, tienen además una mayor incidencia de accidentes cerebro-vasculares y eventos cardio-vasculares comparados con los pacientes sin mAlb.

Son pocos los estudios prospectivos diseñados para demostrar si la mAlb predice enfermedad cardiovascular y mortalidad, sin embargo los estudios realizados parecen soportar esta observación. En un estudio con 2.085 pacientes hipertensos no diabéticos, seguidos durante más de 10 años se comprobó que el riesgo de cardiopatía isquémica en los pacientes con mAlb fue 2,3 veces más elevado comparado con los pacientes con normoalbuminúricos (resultados ajustados para colesterol total, HDL colesterol, índice de masa corporal y presión sanguínea)<sup>26</sup>.

La evidencia de la presencia de daño renal asociado a la mAlb en los pacientes hipertensos es menos concluyente que en los pacientes diabéticos. Son necesarios buenos estudios epidemiológicos prospectivos que determinen el valor pronóstico de la mAlb en el desarrollo de enfermedad renal y cardiovascular en la hipertensión esencial y lo que es aún más importante, se precisan estudios de intervención para conocer si la corrección de la mAlb con el tratamiento, modifica de forma significativa el riesgo de enfermedad renal y cardíaca<sup>27</sup>.

## **RELACIÓN DE LA MICROALBUMINURIA CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA, ALTERACIONES LIPÍDICAS Y ARTERIOESCLEROSIS**

Existe una correlación directa entre la resistencia a la insulina y la severidad de la hipertensión. Numerosos pacientes con hipertensión arterial esencial presentan incrementada resistencia a la insulina, incluso en pacientes adultos no obesos<sup>28</sup>.

Existe una correlación positiva entre la eliminación urinaria de albúmina (EUA), los niveles de insulina plasmática en ayunas y la severidad de enfermedad coronaria. Los pacientes con más edad, más elevado BMI, con mayor hábito de fumar y estilo de vida sedentario tienen con frecuencia resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y dislipidemia, incluyendo descenso de la HDL. Varias líneas de evidencia sugieren que los pacientes hipertensos con hiperinsulinemia excretan mayores cantidades de albúmina urinaria<sup>29</sup>. Se ha descrito una correlación significativa entre EUA y los niveles de triglicéridos, apolipoproteína B, y una relación inversa con los niveles de colesterol HDL. Los pacientes hipertensos no diabéticos con mAlb tienen los triglicéridos más elevados, el colesterol HDL más bajo y la relación LDL/HDL más elevada que los pacientes sin mAlb. Existe una correlación positiva entre la lipoproteína (a) y la presencia de mAlb<sup>30</sup>.

Algunos autores han sugerido que la hiperinsulinemia puede estar asociada a un mayor riesgo cardiovascular<sup>31</sup>. Los pacientes hipertensos con hiperinsulinemia excretan mayores cantidades urinarias de albúmina. Los pacientes con mAlb tienen una significativa mayor respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa que los pacientes normoalbuminúricos. Los pacientes hipertensos con mAlb presentan una mayor resistencia a la insulina, presentando una reducción del 35% en la captación periférica de glucosa comparados con los normoalbuminúricos. Por otra parte, varios autores han demostrado una estrecha correlación entre la EUA y los niveles de glucosa sérica en sujetos sin diabetes. Los pacientes diabéticos tipo 2 con mAlb tienen una mayor resistencia a la insulina que los pacientes diabéticos sin mAlb y la presencia de mAlb en sujetos sin diabetes predice el desarrollo futuro de diabetes tipo 2<sup>32</sup>.

En suma, la mAlb puede ser considerada como una manifestación del daño metabólico que predispone al desarrollo de diabetes tipo 2. La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de mAlb a través de la alteración de la función endotelial. La disfunción endotelial podría ser la causa de la mAlb y de la resistencia a la insulina. McFarlane<sup>33</sup> ha hi-

potetizado que la mAlb puede identificar una disfunción endotelial generalizada cardiovascular y renal y un incremento en el estrés oxidativo. Ruilope<sup>34</sup> ha sugerido que la mAlb es el marcador renal de un incremento generalizado de la permeabilidad endotelial que puede promover un aumento del riesgo cardiovascular al permitir la iniciación del depósito de la placa arterioesclerótica. Esta hipótesis es por el momento especulativa (fig. 1).

La causa de la asociación entre mAlb y las alteraciones de los lípidos plasmáticos no está bien aclarada. La mAlb y la hiperlipidemia se encuentran frecuentemente asociadas independientemente de la dieta o IMC. Una posible explicación a esta asociación sería que incluso la pérdida de mínimas cantidades urinarias de proteínas puede causar un incremento en los niveles séricos de lipoproteínas. La

pérdida de grandes cantidades de proteínas urinarias como sucede en el síndrome nefrótico, puede conducir a un incremento en colesterol total, colesterol LDL y Lipoproteína (a). La relación entre la mAlb y la dislipidemia no se explica por la obesidad o el incremento del BMI, pero puede ser secundaria a la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina vista en los pacientes obesos. Otra explicación a la asociación de mAlb y las alteraciones lipídicas es que la hiperlipidemia sea la causa del daño renal y de la mAlb. Las alteraciones lipídicas pueden contribuir al daño renal acelerando la arterioesclerosis. La hiperlipidemia ha demostrado tener un papel directo en la progresión del daño renal en varios modelos experimentales<sup>35</sup>. Las dietas enriquecidas en colesterol pueden causar albuminuria y glomeruloesclerosis en diferentes especies animales. El tratamiento

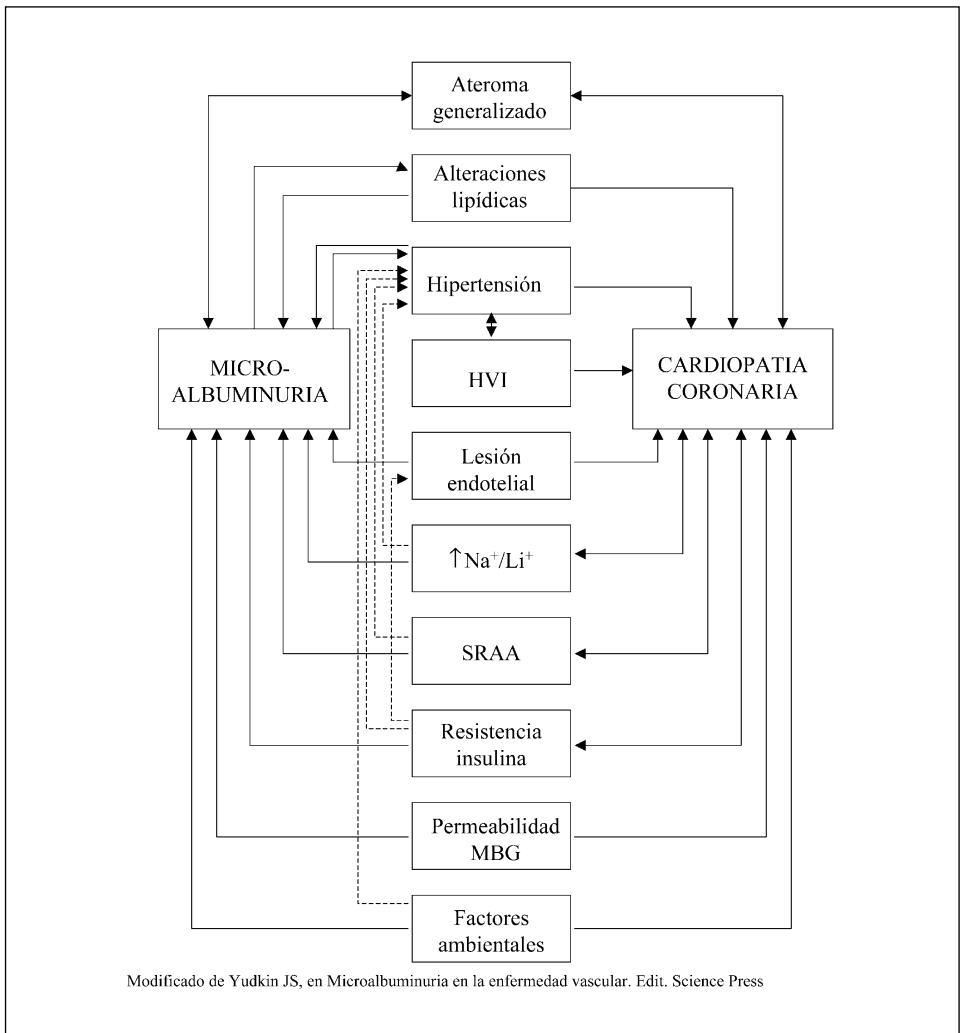


Fig. 1.—Relación entre microalbuminuria y enfermedad vascular.

con estatinas y otros agentes hipolipemiantes disminuyen el daño renal en varios modelos experimentales de daño renal. Según esta teoría la acumulación de lípidos a nivel mesangial, podría ser la causa de la glomeruloesclerosis acelerada, de forma similar al proceso que sucede sobre la pared vascular que causa la arterioesclerosis<sup>36</sup>.

### POSIBLES EXPLICACIONES DE LA RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD VASCULAR Y MICROALBUMINURIA

La relación entre la vasculopatía aterotrombótica y la mAlb que se observa tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos, podría tener varias explicaciones. Las asociaciones pueden responder a la existencia de una causa, de un efecto o de un antecedente común (fig. 1). Parece difícil sostener que la mAlb *per se* o las alteraciones renales asociadas al aumento de la excreción urinaria de albúmina puedan inducir directamente la formación de ateroma o trombosis, a pesar de que diversos estudios ligan la presencia de proteinuria con la progresión de alteraciones estructurales renales, o que la presencia de proteinuria de rango nefrótico se asocia con alteraciones en las lipoproteínas plasmáticas.

La presión arterial sistólica como diastólica son mayores en los pacientes con mAlb que en los controles con normoalbuminuria, ya sean diabéticos como no diabéticos. Aunque parte del incremento del riesgo cardiovascular pudiera estar relacionado con este incremento en la presión arterial, existe una clara relación entre mAlb, hipertrofia ventricular izquierda y mortalidad cardiovascular independiente y no justificado por el incremento de la presión arterial. Otra explicación podría ser la asociación de la presencia de mAlb con la pérdida de variación diurna de la presión arterial.

Se ha sugerido que la mAlb puede representar la manifestación renal de una alteración generalizada de la función endotelial que serviría de base a la relación con la enfermedad cardiovascular<sup>37</sup>. Se ha descrito una relación entre la tasa de eliminación urinaria de albúmina y los niveles del factor de von Willebrand, la hemostasia y la fibrinólisis. De esta forma la presencia de mAlb por una parte y de la vasculopatía aterotrombótica por otra, serían manifestaciones de una misma causa, la presencia de una extensa alteración de la función endotelial.

Aun cuando la mAlb y la vasculopatía arterioesclerótica fueran ambas consecuencia de un proceso que cause una lesión endotelial difusa, está todavía sin definir la naturaleza de este proceso.

### CONCLUSIONES

La mAlb es un factor de riesgo de enfermedad renal establecida y morbi-mortalidad en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2. Su determinación es un aspecto importante para el adecuado conocimiento y tratamiento de estos pacientes.

La mAlb es un factor de riesgo de morbi-mortalidad en pacientes hipertensos no diabéticos.

Su determinación seriada es una herramienta útil para identificar el subgrupo de pacientes con elevado riesgo de enfermedad renal y cardiovascular y que necesitan in tratamiento más precoz, más intensivo y con mayor seguimiento ya que se pueden beneficiar de un tratamiento precoz y más intensivo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Keen H, Chlouverakis C: An inmunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* ii: 913-14, 1963.
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: 1430-1432, 1982.
3. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311 (2): 89-93, 1984.
4. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
5. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE: Eight to nine year mortality in known non-insulin dependent diabetics and controls. *Kidney Int* 41: 731-5, 1992.
6. Schmitz A, Christensen T, Moller A, Mogensen CE: Kidney function and cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics (NIDDM) with microalbuminuria. *J Intern Med* 228: 347-52, 1990.
7. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 33: 1004-1010, 1999.
8. Gatling W, Knight C, Hill RD: *Screening* for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabetes Med* 2: 451-455, 1985.
9. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL y cols.: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diab Care* 18: 572-581, 1995.
10. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL y cols.: *Screening* and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 25: 107-112, 1995.
11. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
12. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T: Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 34: 164-70, 1991.

13. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 303: 81-7, 1991.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
15. Mogensen CE: Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy. *BMJ* 304: 327-8, 1992.
16. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 313: 779-784, 1996.
17. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-41, 1992.
18. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE: Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type II diabetes. *Diabetes Care* 16: 1427-32, 1993.
19. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G: Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-511, 2004.
20. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE: Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1: 1190-2, 1974.
21. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC: Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 14: 223-8, 1996.
22. Keane WF: Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* (Supl. 1); 35: S97-S105, 2000.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 34: 973-95, 1999.
24. Keane WF: Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* (Supl. 1); 35: S97-S105, 2000.
25. Damsgaard EL, 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* 36: 1030-6, 1993.
26. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K: Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 35: 898-903, 2000.
27. Viberty GC, Thomas S: Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 34: 1139-41, 1999.
28. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi I, Bevilacqua S: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-7, 1987.
29. Bianchi S, Bigazzi R, Quiñones-Galván A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, Ciociaro D, Ferrannini E, Natali A: Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanism. *Hypertension* 26: 789-95, 1995.
30. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R: Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* (Supl. 7); 56: S10-S13, 1999.
31. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Hundl L, Passeri M, Reaven G: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320: 702-6, 1989.
32. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 34: 973-95, 1999.
33. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 713-8, 2001.
34. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL: Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 14: 1259-63, 1996.
35. Keane WF: Lipids and the kidney. *Kidney Int* 46: 910-20, 1994.
36. Keane WF, Mulkahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* (Supl. 39): S41-8, 1991.
37. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340: 319-23, 1992.