



Revista de la Sociedad Española de Nefrología

journal homepage: www.revistanefrologia.com

Original

Alfa-1-microglobulina en primera orina de la mañana. Interés clínico

*Alpha-1-microglobulin in first morning urine. Clinical interest*María Carande del Río^a, Nicolas R. Robles^b, Alfonso Parejo Martín^a, Cristina Xavier Aller^a, Beatriz Sacristan Enciso^c y Juan López Gómez^{a,*}^aUnidad de Proteínas, Laboratorio de análisis clínicos, Hospital Universitario de Badajoz, Universidad de Extremadura, Badajoz, España^bUnidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Badajoz, Universidad de Extremadura, Badajoz, España^cLaboratorio de análisis clínicos, Hospital de Mérida, Servicio extremeño de salud, Mérida, Badajoz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Alfa-1-microglobulina
Primera orina de la mañana
Albuminuria
Diabetes
Hipertensión

RESUMEN

Introducción: La muestra de referencia para la cuantificación de alfa-1-microglobulina es la orina de 24 h, sin embargo, aunque habitualmente se cuantifica en la segunda orina de la mañana, es la orina de primera hora de la mañana la menos influenciada por la tasa de filtración glomerular. Así mismo, existen opiniones contradictorias sobre la influencia de la edad y el sexo en la cuantificación.**Pacientes y métodos:** Se seleccionaron 434 analíticas de orina, 182 con una tasa de filtrado glomerular entre 4 y 89 ml/min/1,73 m² y 252 con un filtrado glomerular > 90 ml/min/1,73 m². De estas 252, 122 correspondían a orinas de primera hora de la mañana con densidad > 1.015 y 130 a orinas de 24 h con un volumen de orina entre 400-3.000 ml/24 h, sin microalbuminuria. De las 122, 30 tuvieron un valor de alfa-1-microglobulina > 4,3 mg/l y correspondían a pacientes con enfermedades que producen daño tubular. La correlación entre la alfa-1-microglobulina de primera hora de la mañana y de 24 h se realizó con 42 orinas, dentro de las 434 seleccionadas, que tenían solicitadas ambas muestras de orina.**Resultados:** La correlación entre la cuantificación en primera orina de la mañana y de 24 h fue de 0,92. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre alfa-1-microglobulina corregida por creatinina con la edad, ni entre varones y mujeres en las muestras de orina de primera hora de la mañana ni de 24 h (p > 0,05). El límite superior P_{97,5} en las personas normales fue de 12,9 mg/24 h y de 7,08 mg/l/g creatinina en primera orina de la mañana. Aproximadamente el 77% de los pacientes con alfa-1-microglobulina corregida por creatinina > 7,08 en primera orina de la mañana, sin disminución del filtrado glomerular ni microalbuminuria, eran pacientes con hipertensión o diabetes.**Conclusiones:** La primera orina de la mañana es una muestra que se puede utilizar para la cuantificación de alfa-1-microglobulina debido a su buena correlación con la orina de 24 h, además de no verse afectada por la edad o el sexo. Una cuantificación > 7,08 mg/l/g creatinina en primera orina de la mañana nos debe hacer sospechar un inicio de lesión tubular, especialmente en los pacientes hipertensos o diabéticos.

ABSTRACT

Keywords:

Alpha-1-microglobulin
First morning urine
Albuminuria
Diabetes
Hypertension**Introduction:** The reference sample for quantifying alpha-1-microglobulin is 24-hour urine. However, although it is usually quantified in the second urine sample of the morning, the first urine sample of the morning is the least influenced by the glomerular filtration rate. Likewise, there are conflicting opinions on the influence of age and gender on quantification.**Patients and methods:** A total of 434 urine tests were selected, 182 with a glomerular filtration rate between 4 and 89 ml/min/1.73 m² and 252 with a glomerular filtration rate > 90 ml/min/1.73 m². Of these 252, 122 corresponded to first-morning urine samples with a density > 1015 and 130 to 24-hour urine samples with a urine volume between 400-3000 ml/24 hours, without microalbuminuria. Of the 122, 30 had an alpha-**Abreviaturas:** A1-M, alfa 1-microglobulina; ND, nefropatía diabética; DM, diabetes Mellitus; O₂₄, orina de 24 horas; O_{1M}, primera orina de la mañana; TFG, tasa de filtración glomerular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopezhospi@gmail.com (J. López Gómez).<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501447>

Recibido el 21 de mayo de 2025; Aceptado el 29 de octubre de 2025

On-line el xxx

0211-6995/© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).Cómo citar este artículo: M. Carande del Río, N.R. Robles, A. Parejo Martín, et al., Alfa-1-microglobulina en primera orina de la mañana. Interés clínico, Nefrología, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501447>

1-microglobulin value >4.3 mg/l and corresponded to patients with diseases that cause tubular damage. The correlation between first morning and 24-hour alpha-1-microglobulin was performed with 42 urine samples, out of the 434 selected, for which both urine samples had been requested.

Results: The correlation between the first morning urine and 24-hour urine measurements was 0.92. No statistically significant differences were found between creatinine-corrected alpha-1-microglobulin with age, or between men and women in the first morning urine or 24-hour urine samples ($P > .05$). The upper limit $P_{97.5}$ in normal individuals was 12.9 mg/24 hours and 7.08 mg/l/g creatinine in first morning urine. Approximately 77% of patients with creatinine-corrected alpha-1-microglobulin >7.08 in first morning urine, without decreased glomerular filtration or microalbuminuria, were patients with hypertension or diabetes.

Conclusion: The first urine sample of the morning can be used to quantify alpha-1-microglobulin due to its good correlation with 24-hour urine samples, as well as not being affected by age or gender. A quantification >7.08 mg/l/g creatinine in the first morning urine should raise suspicion of the onset of tubular damage, especially in hypertensive or diabetic patients.

Introducción

La alfa-1-microglobulina (A1M) es una glicoproteína de 27 kDa producida por el hígado¹, que se filtra a través del glomérulo y se reabsorbe casi por completo (99%) en los túbulos contorneados proximales, conteniendo la orina muy pequeñas cantidades². Niveles altos en orina sugieren una lesión tubular proximal³, siendo un evento temprano en la diabetes mellitus, incluso en los pacientes normoalbuminúricos⁴⁻⁷, debido a que el declive de la función renal se correlaciona mejor con el daño del túbulo intersticial que con el de la lesión glomerular⁸⁻¹⁰.

El método de referencia para cuantificar la proteinuria es en orina de 24 h (O_{24}), pero como estas recolecciones resultan engorrosas se utiliza la segunda orina de la mañana. Ahora bien, hay que tener en cuenta que la tasa de filtración gomerular varía a lo largo del día¹¹⁻¹³ alterando la concentración de la orina, pero este problema para la A1M puede resolverse relacionándola con la excreción de creatinina¹¹, no obstante, la orina de la primera micción de la mañana (O_{1M}) está menos influenciada por estos factores¹⁴ y corrigiéndola con creatinina se correlaciona bien con la cuantificada en O_{24} ¹⁵.

El valor de normalidad de la A1M en la segunda orina de la mañana que se emplea en la práctica clínica es < 12 mg/l, independientemente de la edad y el género^{16,17}. Sin embargo, es en esta orina en la que hay una mayor variación entre varones y mujeres¹⁴, y la corrección por creatinina tampoco confirma que desaparezcan estas diferencias¹⁸⁻²⁰. Con respecto a la edad sucede lo mismo, hay autores que defienden que es dependiente de la edad¹⁸ y otros lo contrario²¹.

Teniendo en cuenta que de entre las enfermedades que comienzan produciendo daño tubular previo a la insuficiencia renal crónica están la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la hipertensión arterial (HTA), las 2 primeras causas de insuficiencia renal crónica y de entrada en programa de diálisis periódica en España, sería conveniente cuantificar la A1M para poner de manifiesto el daño tubular en una muestra de orina que no se altere su concentración a lo largo del día y sea fácil de recoger por los pacientes.

Es por esto que decidimos evaluar la posibilidad de utilizar la primera orina de la mañana correlacionándola con la orina de 24 h, así como estudiar si existen diferencias en los valores de normalidad entre varones y mujeres y con respecto a la edad, establecer unos valores de normalidad para nuestra población y ver si los valores en O_{1M} corregida por creatinina están elevados en enfermedades que producen daño tubular con respecto a personas normales.

Material y métodos

Pacientes

Se trata de un estudio observacional de tipo analítico donde se recogieron datos de nuestro sistema informático durante los años

2020-2024, seleccionándose 434 analíticas a las que se les había calculado la tasa de filtración glomerular (TFG) y analíticas de O_{1M} y/ o O_{24} . Ciento ochenta y dos tuvieron una TFG 4-89 ml/min/1,73 m² y A1M cuantificada en O_{1M} . Las 256 restantes presentaban una TFG > 90 ml/min/1,73 m², se clasificaron en 2 grupos: grupo G1T O_{1M} constituido por 122 analíticas de O_{1M} con un cociente albúmina/ creatinina < 30 y una densidad > 1.015 y grupo G1T O_{24} constituido por 130 analíticas de O_{24} con albúmina urinaria < 30 mg/24 h y un volumen entre 400-3.000 ml/día.

Dentro de los grupos G1T O_{1M} y G1T O_{24} , se revisaron los diagnósticos de las orinas con valores de A1M > 4,3 mg/l, y aquellas cuyo diagnostico correspondían a pacientes con enfermedades renales o sistémicas que está demostrado que producen daño tubular, como la DM²³⁻²⁵, HTA²⁶, enfermedades inflamatorias (lupus)²⁷, glomerulonefritis crónica²⁸, obstrucción renal crónica^{29,30}, reflujo vesicouretral asociado a infección del tracto urinario³¹, pielonefritis crónica³², cálculos renales crónicos³³, riñón poliquístico³⁴, nefropatías tubulointersticiales³⁵ o enfermedades por depósito de cadenas ligeras³⁶, se excluyeron de los grupos G1T O_{1M} y G1T O_{24} (30 y 17 orinas, respectivamente), formando los grupos G1N O_{1M} y G1N O_{24} . Los grupos formados para la realización de este trabajo los observamos en la [tabla 1](#)

La correlación entre la A1M de primera hora de la mañana y de 24 h se realizó con 42 orinas dentro de las 434 seleccionadas que tenían solicitada orina de primera hora de la mañana y de 24 h, implementándole a la orina de 24 h la A1M.

Selección de variables

La TFG, albuminuria, densidad en orina, volumen de orina y A1M, se seleccionaron como variables para definir nuestros grupos.

Tabla 1
Grupos según la tasa de filtrado glomerular

	FG (ml/min/1,73 m ²) (% varones/% mujeres)						
	> 90	> 90	60-89	45-59	30-44	15-29	< 15
A1M mg/l	G1T	G1N	G2	G3	G4	G5	G6
< 4,3 O_{1M}	90 (47/53)	90 (47/53)	54	9	1	1	0
> 4,3 O_{1M}	32 (57/43)	2 (50/50)	34	27	27	22	7
< 4,3 O_{24}	103 (42/58)	103 (42/58)					
> 4,3 O_{24}	27 (45/55)	10 (40/60)					

A1M: alfa-1-microglobulina orina; FG: filtrado glomerular; G1N: G1T- orinas procedentes de pacientes con enfermedades que pueden producir daño tubular, G2, G3, G4, G5 y G6; O_{1M} : primera orina de la mañana; O_{24} : orina de 24 h.

En función de la TFG, se dividieron las orinas con A1M cuantificadas en 6 grupos (tabla 1). La normoalbuminuria fue definida como un cociente albumina/creatinina < 30 en la primera orina de la mañana³⁷ o < 30 mg de albumina en 24 h³⁸. La densidad en orina nos refleja la capacidad del riñón para concentrar o diluir la orina, con valores de normalidad de 1.015-1.020³⁹. La oliguria se define como un volumen de orina en 24 h < 400 ml/día⁴⁰ y la poliuria como un volumen de orina > 3.000 ml/día⁴¹. Asignamos un valor de 4,3 mg/l a una concentración de A1M inferior a 4,3 mg/l (límite de detección proporcionado por el fabricante, Binding Site), con el objetivo de calcular el valor de la A1M en mg/l corregido por creatinina en g/l o en mg/24 h⁴².

Métodos

Las muestras de sangre fueron extraídas entre las 08:00 y las 09:00 h de la mañana, después de 12 h de ayuno. El suero se obtuvo por centrifugación a 3.000 rpm durante 5 min. Las orinas tras su recepción se centrifugaron a 2.000 g durante 10 min. La creatinina se determinó mediante el método de Jaffé, en un autoanalizador Cobas® c702, y la albúmina en orina mediante un método inmunoturbidimétrico (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim). Para la estimación de la TFG se utilizó la ecuación MDRD-4⁴³. Para determinar la A1M las orinas fueron alicuotadas y almacenadas a 2-8 °C, durante un máximo de 7 días, ya que la estabilidad alcanza hasta 21 días a 4 °C⁴⁴. La A1M se determinó mediante un ensayo inmunoturbidimétrico en un analizador Opti-lite® (Binding Site, Birmingham, UK). La Densidad se realizó en orina de primera orina de la mañana empleando las tiras cobas u pack en el analizador Cobas® u 601 urine analyzer (Roche Diagnostics).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS® Statistics versión 27. Se evaluó la distribución de la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En función de los resultados, se aplicaron pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas, según correspondiera.

Para la A1M en orina de 24 h, los resultados del test de Kolmogorov-Smirnov indicaron que los datos no seguían una distribución normal ($p < 0,05$). Por ello, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar los valores entre varones y mujeres. La asociación entre la A1M en orina de 24 h y la edad se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

En cuanto a la A1M en orina aislada, el test Kolmogorov-Smirnov indicó que los datos seguían una distribución normal ($p > 0,05$). Por lo tanto, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación entre sexos. La correlación entre la A1M en orina aislada y la edad se evaluó mediante la correlación de Pearson.

Finalmente, para los diferentes grupos, se utilizó el percentil 97.5 para determinar el límite superior normal de A1M en 24 h y A1M mg/l/g de creatinina en orina en personas normales.

Nuestro estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Revisamos 43 historias clínicas correspondientes a pacientes cuya orina tenía una cuantificación de A1M $> 4,3$ mg/l. En estudios observacionales que implican la revisión de la historia clínica de menos de 50 pacientes según el comité ético de nuestro hospital no es necesario solicitar la autorización expresa de los pacientes, por este motivo no se obtuvo consentimiento informado. La información clínica fue tratada de forma anónima, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos.

Resultados

La correlación entre la A1M O₂₄ y la A1M O_{1M} (mg/l)/creatinina (g/l) en orina de primera hora de la mañana fue de 0,92 (fig. 1).

Dentro grupo G1N O₂₄, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de A1M en O₂₄ entre mujeres y varones ($p > 0,05$). Tampoco se encontraron diferencias en el grupo G1N O_{1M} de los valores de A1M corregidos por creatinina ($p > 0,05$). Con respecto a la edad, no existen diferencias significativas entre los valores de A1M y edad en los grupos G1N O₂₄ y G1N O_{1M} ($p > 0,05$), ni entre los valores de A1M de varones y mujeres con respecto a la edad dentro de estos 2 grupos (fig. 2).

Dentro del grupo G1N, la mayoría de A1M tuvieron un resultado $< 4,3$ mg/l (límite inferior de detección proporcionado por el fabricante, Binding Site), un 97,8% las O_{1M} y un 91,5% de las O₂₄ (fig. 3).

El límite superior P_{97.5}, para la A1M en G1N O₂₄ fue de 12,9 mg/24 h, y para el grupo G1N O_{1M} fue de 7,08 A1M mg/l/g creatinina.

De las 30 orinas dentro del grupo G1T O_{1M} con A1M $> 4,3$ mg/l, 19 correspondían a pacientes diagnosticados de HTA y/o DM y 11 a pacientes con otras enfermedades que pueden producir daño tubular. Cuando se corrigieron por creatinina, 18 tuvieron valores $> 7,08$ mg/l/g creatinina (14 con HTA y/o DM y 4 pertenecientes a otras enfermedades que producen daño tubular) (fig. 4). Observándose

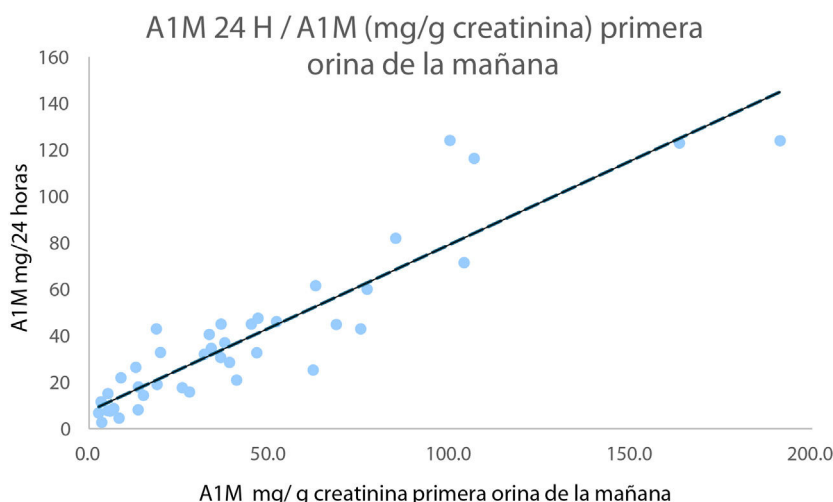


Figura 1. Correlación A1M orina de 24 h/primer orina de la mañana.

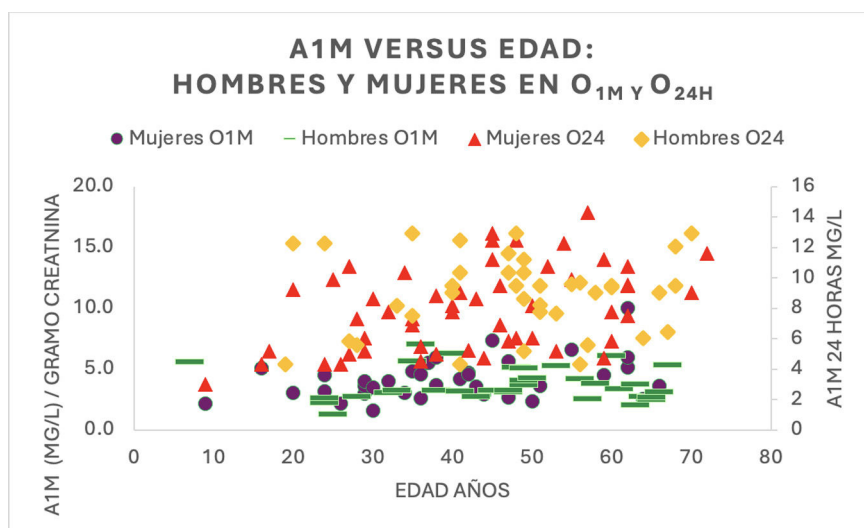


Figura 2. O_{1M}: orina de primera hora de la mañana grupo G1N; O_{24H}: orina 24 h grupo G1N.

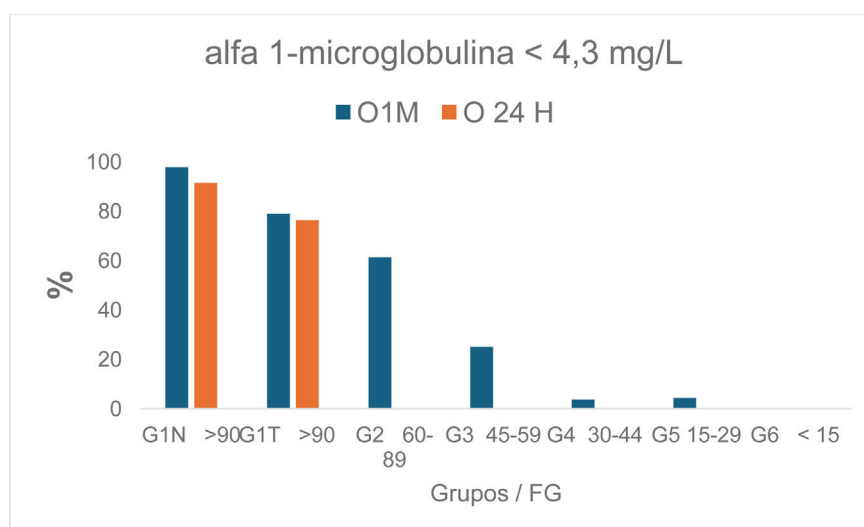


Figura 3. O_{1M}: orina de primera hora de la mañana; O_{24H}: orina de 24 h; TFG: tasa de filtrado glomerular.

diferencias estadísticamente significativas entre las medias de A1M corregida por creatinina del grupo G1N O_{1M} y estas 18 orinas.

En base a estos resultados, en el grupo G1T podemos afirmar que una A1M > 7,08 mg/l/g creatinina puede predecir un daño tubular con un valor predictivo positivo (VPP) del 90% y un valor predictivo negativo (VPN) del 88%.

Discusión

Podemos observar en la figura 1, que existe una fuerte correlación entre A1M en O_{1M} corregida por creatinina y en orina de 24 h ($r: 0,92$). Además, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de A1M entre varones y mujeres en O₂₄ (grupo G1N O₂₄), ni entre los valores de varones y mujeres de A1M corregida por creatinina en la primera orina de la mañana (grupo G1N O_{1M}).

Con respecto a la edad, tampoco observamos una correlación significativa en el grupo G1N O₂₄, ni entre edad y A1M corregida por creatinina en G1N O_{1M}, ni entre mujeres y varones con respecto a la edad en estos 2 grupos.

Teniendo en cuenta la buena correlación de A1M entre O₂₄ y O_{1M} de los grupos G1N O₂₄ y G1N O_{1M}, y que la O_{1M} está menos influenciada por factores que pueden causar una mayor variabilidad en el resultado como la orina de la segunda micción de la mañana u otra muestra aleatoria diurna¹⁵, será más lógico evaluar la función tubular con la muestra de primera orina de la mañana. También debemos de considerar que la primera orina de la mañana se utiliza habitualmente para determinaciones como «la prueba de la tira reactiva», test de embarazo, urocultivo y la cuantificación del cociente albumina/creatinina, por lo que, si utilizamos esta muestra para la determinación de A1M, se le evita al paciente tener que recolectar una segunda muestra innecesaria. Si observamos la figura 3, podemos observar cómo el 97,8% de las A1M cuantificadas en el grupo A1M O_{1M} y el 91,5% de las del grupo A1M O₂₄, tienen un valor < 4,3 mg/l, es decir están por debajo del límite de detección de la técnica dado por el fabricante (Binding Site), lo que nos indica que a la inmensa mayoría de las personas normales no se les debería de detectar A1M en orina, ya que si los túbulos funcionan correctamente se reabsorbe casi por completo (99%)². El P_{97.5} en el grupo G1N O₂₄, fue de 12,9 mg/24 h, y el P_{97.5} en el grupo G1N O_{1M} es de 7,08 A1M mg/l/g.

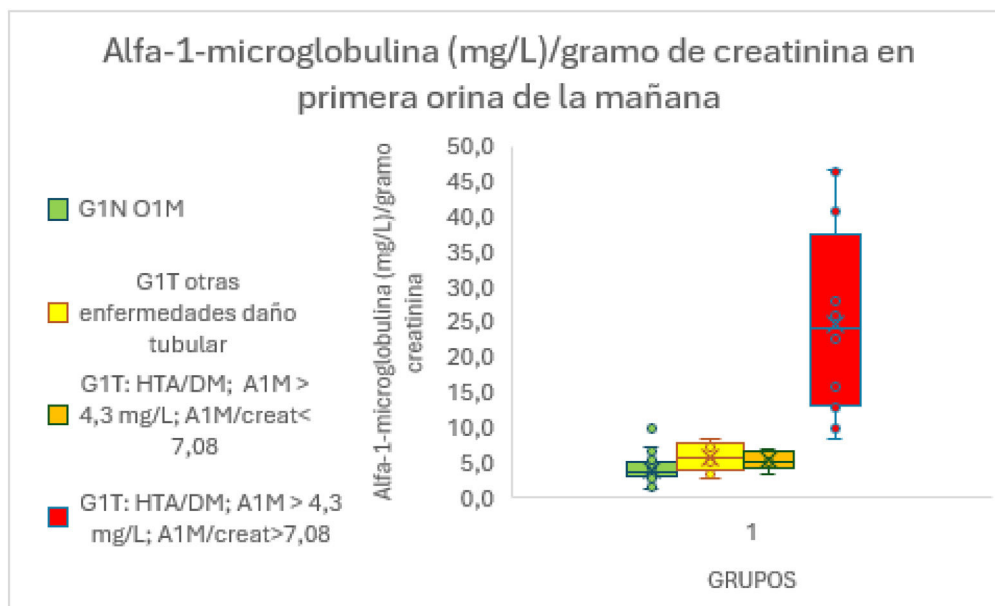


Figura 4. Grupo G1N (G1T- enfermedades que producen daño tubular); A1M: alfa-1-microglobulina; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; O_{1M}: primera orina de la mañana.

creatinina, valores muy parecidos a los que dan Everaert et al.¹⁸, de 5,0 (2,4-8,0) A1M mg/l/g creatinina.

El grupo G1T con una TFG > 90 FG (ml/min/1,73 m²), no microalbuminuria y densidad en orina > 1.015, se diferencia del grupo G1N en 30 orinas con un valor de A1M en O_{1M} > 4,3 mg/l que pertenecen a pacientes con enfermedades que producen daño tubular. De estas 30, 19 corresponden a pacientes con HTA y/o DM con más de 10 años de evolución, al corregirlas por la creatinina urinaria, 14 tienen valores > 7,08 A1M mg/l/g creatinina (8,5-40,8 A1M mg/l/g creatinina). Otras 11 orinas pertenecen a pacientes con otras enfermedades que pueden producir daño tubular, al corregirlas por creatinina, 4 tienen valores > 7,08 A1M mg/l/g creatinina (7,2-8,3 A1M mg/l/g creatinina). La media de estas 18 orinas con valores de A1M corregidos por creatinina > 7,08, difiere significativamente de la media de A1M corregida por creatinina del grupo G1N O_{1M}.

De esta forma una A1M corregida por creatinina > 7,08 A1M mg/l/g creatinina nos puede poner de manifiesto con un VPP del 90% un daño tubular incipiente especialmente en los pacientes diabéticos y/o hipertensos ya que aproximadamente un tercio presenta alteraciones en su función renal, deterioro que se va acentuando a lo largo de los años estando abocados a la nefroesclerosis y la nefropatía diabética²². Por esto es importante considerar la función renal de estos pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad implementando la cuantificación de A1M en primera orina de la mañana especialmente en los pacientes con TFG normal y no microalbuminuria, lo que repercutirá en un control más estricto de estos pacientes y una disminución del riesgo de progresar a enfermedad renal crónica, así como de aparición de eventos cardiovasculares.

Limitaciones del estudio

Este estudio fue diseñado para obtener los valores de normalidad de A1M en primera orina de la mañana. La relación entre A1M O_{1M} corregida por creatinina y las enfermedades que producen daño tubular necesitarían de un estudio más exhaustivo con mayor número de muestras.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por las becas PI18/00745, PI22/00181 y RD21/0005/0031 del Instituto de Salud Carlos III,

Madrid (España), financiadas por la Unión Europea-NextGeneration UE, Recovery and Resilience Mechanism; la subvención GR21026 de la Junta de Extremadura, Mérida (España) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses ni de ningún otro tipo.

Bibliografía

1. Vincent C, Marceau M, Blangarin P, Bouic P, Madjar JJ, Revillard JP. Purification of alpha 1-microglobulin produced by human hepatoma cell lines Biochemical characterization and comparison with alpha 1-microglobulin synthesized by human hepatocytes. *Eur J Biochem.* 1987;165:699-704.
2. Penders J., Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin clinical laboratory aspects applications. *Clin Chim Acta.* 2004;346:107-18.
3. Fiseha T, Gebreweld A. Urinary Markers of Tubular Injury in HIV-Infected Patients. *Biochem Res Int.* 2016;1501785, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1501785>. 2016.
4. Nikolov G, Boncheva M, Gruiev T, Biljali S, Stojceva-Taneva O, Masim-Spasovska E. Urinary biomarkers in the early diagnosis of renal damage in diabetes mellitus patients. *Scr Sci Med (Online).* 2013;45:58-64.
5. Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, Gadalean F, Dumitrascu V, Gluhovschi C, et al. Proximal tubule dysfunction is associated with podocyte damage biomarkers nephrin and vascular endothelial growth factor in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9:e112538.
6. Petrica L, Petrica M, Vlad A, Jianu DC, Gluhovschi G, Ianculescu C, et al. Proximal tubule dysfunction is dissociated from endothelial dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Nephron Clin Pract.* 2011;118:155-64, <http://dx.doi.org/10.1159/000320038>
7. Brott DA, Furlong T, Adler SH, Hainer JW, Arani RB, Pinches M, et al. Characterization of renal biomarkers for use in clinical trials: Effect of preanalytical processing and qualification using samples from subjects with diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3191-8.
8. Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet.* 1968;2:363-6.
9. Bohle A, Christ H, Grund KE, Mackensen S. The role of the interstitium of the renal cortex in renal disease. *Contrib Nephrol.* 1979;16:109-14.
10. Mackensen-Haen S, Bader R, Grund KE, Bohle A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the glomerular filtration rate. *Clin Nephrol.* 1981;15:167-71.
11. Carrieri M, Trevisan A, Bartolucci GB. Adjustment to concentration dilution of spot urine samples: Correlation between specific gravity and creatinine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001;74:63-7.
12. Vree TB, Hekster YA, Hafkenscheid JCM, Van Dalen R, Friesen TW. The influence of urine flow on renal clearance of creatinine in patients with normal and impaired kidney function. *Drug Intell Clin Pharm.* 1981;15:194-8.

13. Wetzels JF, Hoitsman AJ, Huvmans FT, Koene RA. Influence of urinary flow-rate on proteinuria. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989;49:195–7.
14. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders: A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care.* 1995;18:572–81.
15. Andersson L, Haraldsson B, Johansson C, Barregard L. Methodological issues on the use of urinary alpha-1-microglobulin in epidemiological studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1252–6.
16. Čičak H, Dukić L, Šimundić AM. Verification of reference interval for urinary alpha1-microglobulin in females. *Clin Chim Acta.* 2020;504.
17. Hofmann W, Guder WG. Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG Albumin, a1-Mikroglobulin und Retinol-bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). *Lab Med.* 1989;13:470–8.
18. Jung K, Pergande M, Schreiber G, Thierfelder WW. Reference intervals for alpha 1-microglobulin in urine. *Clinica Chimica Acta.* 1992;206:245–7.
19. Kouri T, Harmoinen A, Laurila K, Ala-Houhala I, Koivula T, Pasternack A. Reference Intervals for the Markers of Proteinuria with a Standardised Bed-Rest Collection of Urine. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:418–25.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO., 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100 Suppl 4:S1–276.
21. Everaert K, Delanghe J, Vande Wiele C, Hoebeke P, Dierckx RA, Clarysse B, et al. Urinary a1-Microglobulin Detects Uropathy. A Prospective Study in 483 Urological Patients. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:309–15.
22. Gómez Navarro G. Función renal en hipertensos y/o diabéticos mayores de 65 años. *SEMERGEN.* 2008;34:167–72.
23. Wang Y, Jin M, Cheng C, Qiang Li Q. Tubular injury in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and potential therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;21238927, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1238927>
24. García-Nieto VM, Yanes MI, Callejón A. Disfunción tubular proximal renal en la diabetes mellitus insulino-dependiente. *Nefrología.* 2001;21 Suppl 3:S32–8.
25. Hong C-Y, Hughes K, Chia K-S, Ng V, Ling S-L. Urinary 1-Microglobulin as a Marker of Nephropathy in Type 2 Diabetic Asian Subjects in Singapore. *Diabetes Care* 2003. 2003;26:338–42.
26. Sievers LK, Eckardt K-U. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2138.
27. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus.* 2010;19:557–74.
28. Thornley C, Dawney A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci.* 1985;68:529–35.
29. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension.* 2001;38:635–8.
30. Wang J, Liu L, He K, Gao B, Wang F, Zhao M, et al.; on behalf of the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *UMOD* Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Results from the C-STRIDE Study. *Genes (Basel).* 2021;12:1687.
31. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2020;109:236–47.
32. Doublet D. Pielonefritis no complicadas y complicadas del adulto: diagnóstico y tratamiento. *EMC - Urología.* 2017;49:1–14.
33. Sharma S, Gautam P, Kaur S, Subhashini SP. Management of Renal Calculi: A Review. *Indian J Med & Health Sci.* 2022;9:19–21.
34. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:31–42.
35. Neumann HP, Zauner I, Strahm B, Bender BU, Schollmeyer P, Blum U, et al. Late occurrence of cysts in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1242–6.
36. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney International.* 2011;79:1289–301.
37. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-Void Urine Samples Can Be Used To Estimate Quantitative Microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1987;10:414–8.
38. Balcells A, Prieto JM. [1958]. La clínica y el laboratorio 20.^a ed., capítulo primero: análisis de orina. Elsevier/Masson: Barcelona; 2006.
39. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2011;54:32–43.
40. Golea-Secara A, Munteanu C, Sarbu M, Cretu OM, Velciov S, Vlad A, et al. Urinary proteins detected using modern proteomics intervene in early type 2 diabetic kidney disease: A pilot study. *Biomark Med.* 2020;14:1521–36.
41. Bazzi C, Seccia TM, Napodano P, Campi C, Caroccia B, Cattarin L, et al. High Blood Pressure Is Associated with Tubulointerstitial Damage along with Glomerular Damage in Glomerulonephritis. A large Cohort Study. *J Clin Med.* 2020;9:1656, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061656>
42. Zhang Q, Jiang X, Cui X-F, Liu R. A study on the biological reference interval of urinary alpha 1- microglobulin in a group of Chinese people. *J Clin Lab Anal.* 2018;32:e22305.
43. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Corehs J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic Kidney disease: A position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089–100.
44. Payn MM, Webb MC, Lawrence D, Lamb EJ. Alpha1-micro bulin is stable in human urine ex vivo. *Clin Chem.* 2002;1136–8.