

Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular

JOSEP MARIA GALCERÁN GUI^a

a Servicio de Nefrología, Universitat Internacional de Catalunya. Fundació Althaia, Manresa, Barcelona, España

Fecha actualización: 21/09/2018 21:57:14

TEXTO COMPLETO

Fisiopatología del daño renal en la diabetes

En el curso de la diabetes se producen determinados fenómenos hemodinámicos y no hemodinámicos que comportan daño renal. Los primeros consisten fundamentalmente en una vasodilatación mayor de la arteriola aferente [1], mediada entre otros factores por la interacción entre glucosa y óxido nítrico, que juntamente con el mayor efecto vasoconstrictor de la angiotensina II (Ang II) sobre la arteriola eferente conlleva un aumento de la presión intraglomerular e hiperfiltración de las nefronas. Entre los mecanismos no hemodinámicos, los productos generados por las vías de metabolización de la glucosa provocan hipertrofia celular mesangial y la acumulación de matriz extracelular [2] [3]. Asimismo, la membrana basal glomerular pierde componentes como los glucosaminoglicanos, lo cual reduce su carga negativa, que en condiciones normales dificulta su penetración por proteínas de la misma carga, como la albumina.

En una gran proporción de pacientes diabéticos, la acción conjunta de estos factores ocasiona en el tiempo la aparición de microalbuminuria (excreción urinaria de albumina medida por cociente albumina/creatinina en orina 30-299 mg/g), que puede progresar a macroalbuminuria (= 300 mg/g) y finalmente a insuficiencia renal (Figura 1).

Albuminuria y progresión de la enfermedad renal

La asociación entre proteinuria y el desarrollo de insuficiencia renal es bien conocida desde hace varias décadas [4]. Una vez aparece macroalbuminuria, la caída del filtrado glomerular se acelera a un ritmo de unos 11 ml/min/año (Figura 2), aunque puede llegar a ser tan pronunciada como 20 ml/min/año. En un paciente con función renal normal, esto significa la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en menos de 7-8 años.

Aunque en la observación a corto-medio plazo no se aprecia esta progresión acelerada en pacientes con microalbuminuria, hace unos 30 años los popularmente conocidos como los «tres mosqueteros» de la nefropatía diabética, Mogensen, Parving y Viberti, establecieron esta condición como un claro factor de riesgo para el desarrollo de futura macroalbuminuria e insuficiencia renal. En aquellas primeras series, el 80% de los pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria pasaron a macroalbuminuria en los siguientes diez años, en contraposición al 0% de los pacientes

normoalbuminuricos [5]. Cuando esta misma observación se trasladó a los pacientes con diabetes tipo 2, la relación siguió siendo muy importante, fundamentalmente en el valor predictivo negativo: solo el 6% de los pacientes normoalbuminuricos progresaba a macroalbuminuria. La relación como predictor positivo, aun siendo importante (22% de pacientes con microalbuminuria progresaban), no era tan fuerte como en los diabéticos tipo 1 [6], traduciendo la posible etiología multifactorial de la albuminuria (edad, hipertensión arterial, hiperglucemia) en los pacientes con diabetes tipo 2.

Estas observaciones iniciales, basadas en el seguimiento de un pequeño número de pacientes, se han confirmado posteriormente en los grandes estudios: el rango basal de proteinuria fue el mejor predictor de insuficiencia renal terminal en los dos principales estudios de intervención en nefropatía diabética tipo 2: los estudios RENAAL (Reduction in Endpoint in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) e IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). En el estudio RENAAL, los pacientes con proteinuria < 558 mg/g evolucionaron a insuficiencia renal terminal a un ritmo de 18,7 por 1.000 pacientes-año, mientras que aquellos con proteinuria = 2.545 mg/g lo hicieron a un ritmo doce veces superior: 227,8 por 1.000 pacientes-año [7]. La elevación previa de creatinina plasmática también fue un factor asociado con la evolución a insuficiencia renal terminal [7].

Y no solo en pacientes con rangos elevados de proteinuria. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), también en diabéticos tipo 2, valores elevados de excreción urinaria de albumina incluso dentro del rango de la normalidad se asociaron a una mayor progresión a macroalbuminuria e insuficiencia renal [8]. Es la proteinuria un simple marcador del daño renal o consiste realmente en un factor lesivo que contribuye al empeoramiento? En casos de proteinuria muy elevada como en el mieloma, la formación de cilindros proteicos puede ocasionar obstrucción tubular, rotura de la membrana basal tubular, extravasación del contenido tubular y finalmente inflamación intersticial y fibrosis. Pero niveles menores de proteinuria también podrían ser tóxicos: es bien conocido que cuando las proteínas pasan la barrera glomerular son en parte reabsorbidas por fagocitosis por células del túbulo proximal. Dentro de dichas células, los fagosomas se fusionan con lisosomas y las proteínas entran en un proceso de hidrólisis [9]. Estos productos de degradación de la albumina reabsorbida se han involucrado en la inducción de citocinas inflamatorias (interleucina [IL]-6, IL-8), factores fibrogénicos (factor de crecimiento transformante beta), factores de transcripción (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y factores de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), que finalmente provocarían la infiltración del intersticio renal por células inflamatorias y el desarrollo de fibrosis [10] [11].

La evidencia indirecta de la importancia fisiopatológica de la proteinuria como factor lesivo renal la obtenemos de los ensayos clínicos donde el bloqueo del sistema renina-angiotensina, que reduce en mayor medida la proteinuria que otros tratamientos antihipertensivos para el mismo grado de reducción de la presión arterial, comportó una menor progresión a insuficiencia renal terminal. En el estudio RENAAL, el tratamiento con el bloqueador del receptor AT1 de la Ang II (antagonista de los receptores de angiotensina II [ARA II]) losartan se asoció a un 25% menos de progresión de insuficiencia renal medida como duplicación de la creatinina plasmática basal y un 28% menos de evolución a insuficiencia renal terminal [12]. Cuando analizaron los resultados según la evolución de la proteinuria, aquellos que redujeron la proteinuria inicial en más de un 30% presentaron casi cuatro veces menos progresión a insuficiencia renal terminal que aquellos que la aumentaron en más de un 30%, con relación progresiva en los grupos intermedios [13] (Figura 3). También en el estudio IDNT, el tratamiento con el ARA II irbesartan comportó una disminución del riesgo de duplicar la creatinina plasmática basal del 33-37% respecto a las otras estrategias antihipertensivas [14]. De nuevo, la reducción de la proteinuria basal era el principal factor asociado con protección renal [15].

La evolución de niveles menores de proteinuria también parece relacionarse con el pronóstico renal.

En el estudio STENO-2, en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, la progresión a macroalbuminuria se asociaba a una tasa de reducción del filtrado glomerular de 5,4 ml/min/año; los pacientes que se mantuvieron en microalbuminuria perdieron función renal a un ritmo de 3,7 ml/min/año, y aquellos que normalizaron su excreción urinaria de albumina lo hicieron al ritmo más lento, 2,3 ml/min/año [16].

Otros tratamientos dirigidos al control de otros factores de progresión de la enfermedad renal como la hipertensión arterial y la hiperglucemia también podrían ejercer su efecto protector en parte por la reducción de proteinuria. En un reciente estudio en población japonesa con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, el control glucémico estricto (hemoglobina glucosilada [HbA1C] < 7%) se asoció a hasta seis veces menos progresión a macroalbuminuria, y el control de presión arterial a más de tres veces menor progresión [17].

Ciertamente, la progresión a insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 2 es posible en ausencia previa de albuminuria [8], pero también es cierto que en estos pacientes coexisten otros factores de riesgo de enfermedad renal crónica, como hipertensión y dislipemia, que pueden causar otros tipos de nefropatía, como la isquémica.

Albuminuria, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular

Los pacientes diabéticos tienen una morbilidad cardiovascular aumentada respecto a la población general [18], traduciendo las complicaciones macrovasculares específicas de la hiperglucemia y la mayor incidencia en estos pacientes de otros factores de riesgo, como la hipertensión, la obesidad y la dislipemia.

Sin embargo, con respecto a dicha tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, existe una gran diferencia entre la población diabética según el grado de afectación renal que presenten. En los pacientes del estudio UKPDS, la tasa anual de mortalidad fue 1,4% en los pacientes normoalbuminúricos, 3,0% en los microalbuminúricos, 4,6% en los macroalbuminúricos y 19,2% si tenían elevada la creatinina plasmática. La etiología cardiovascular de esta mortalidad también fue creciente: 51%, 66%, 75% y 63% en los cuatro grupos, respectivamente [19] (Figura 4).

En el otro gran estudio de morbilidad en diabetes tipo 2, el ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), cada incremento de 10 veces la albuminuria basal (que corresponde de hecho a cambiar de categoría de normo a micro y de micro a macroalbuminuria) comportaba un riesgo 60% superior de padecer un evento cardiovascular y, para cada reducción a la mitad del filtrado glomerular, dicho riesgo cardiovascular aumentaba un 50% [20] (Figura 5).

Recientemente se ha estudiado la relación entre las tasas de mortalidad y los distintos factores de riesgo en los grandes ensayos en diabetes tipo 2. Las tasas variaban desde las más bajas de menos de 1 por 100 pacientes-año hasta las muy elevadas de 5,9-8,2 por 100 pacientes-año. Con cierta sorpresa, los investigadores relatan la nula relación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, HbA1C e índice de masa corporal con el aumento de dichas tasas; pero si observan una relación con la edad, el tiempo de duración de la diabetes y la presión arterial sistólica. Sin embargo, la relación más potente se establece con los marcadores de daño renal: albuminuria y aumento de la creatinina plasmática [21].

Estas observaciones no son exclusivas para la población diabética y confirman hallazgos similares en amplios estudios poblacionales. Un reciente metaanálisis de 21 estudios que involucraban más de 1,2 millones de personas concluye que, en comparación con los individuos con niveles más bajos de albuminuria (5 mg/g), los pacientes con una media de 30 mg/g presentan una mortalidad 1,63 veces

superior, y en aquellos con una media de 300 mg/g, la mortalidad se incrementa 2,22 veces [22]. De nuevo vemos este aumento de un 60% de riesgo para cada cambio de «estatus» albuminurico. Es de interes que valores dentro del rango de la normalidad (10 mg/g), pero mayores que el valor de referencia, ya implicaban un aumento significativo de un 20% en la mortalidad. En referencia a la funcion renal, comparados con los individuos con funcion normal (media de filtrado glomerular 95 ml/min/1,73 m²), aquellos con reduccion moderada del filtrado (45 ml/min/1,73 m²) presentaban un 57% mas de mortalidad, y el riesgo se multiplicaba por 3,14 en pacientes con insuficiencia renal grave (15 ml/min/1,73 m²). De nuevo, valores de filtrado glomerular en el limite de la normalidad (60 ml/min/1,73 m²) tambien comportaban un riesgo significativamente mayor (18%) [22].

La insuficiencia renal cronica comporta toda una serie de alteraciones que estan relacionadas con el dano vascular. La hipertension arterial es mas prevalente, mas grave y de mas dificil manejo, y con mayor frecuencia se presenta en patrones circadianos non-dipper, de peor pronostico. La hipervolemia facilita la aparicion de insuficiencia cardiaca y las alteraciones del metabolismo mineral (hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia) promueven la calcificacion vascular. Anemia, colesterol ligado a lipoproteinas de alta densidad bajo, mayor estres oxidativo y acumulo de toxinas uremicas que promueven la inflamacion completan un entorno sombrío en el que la arteriosclerosis avanza con rapidez [23].

La relacion entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular, sin embargo, parece menos obvia mecanisticamente. Una interpretacion logica seria que, si el endotelio glomerular representa una barrera significativa al filtrado de albumina [24], cualquier situacion que afecte a la funcion endotelial, local o generalizadamente, puede traducirse en mayor excrecion urinaria de albumina.

Varios estudios demuestran una buena correlacion entre microalbuminuria y disfuncion endotelial medida como alteracion de la vasodilatacion dependiente de endotelio en arteria braquial [25] [26], y tambien con otros marcadores subclinicos de lesion vascular, como hipertrofia ventricular izquierda [27] o engrosamiento arterial [28]. La disfuncion endotelial es un estadio precoz de la arteriosclerosis, y esta, a su vez, causa de eventos cardiovasculares. El nivel de albuminuria podria, pues, informar del grado de salud vascular del individuo.

El nivel de albuminuria podria ser no solo un marcador de riesgo, sino tambien un indicador de mejora del pronostico: los investigadores del estudio RENAAL analizaron la morbimortalidad cardiovascular segun la evolucion de la proteinuria y observaron una reduccion de un 18% en los eventos cardiovasculares y una disminucion del 27% en la insuficiencia cardiaca para cada reduccion del 50% en la albuminuria [29]. Un estudio a largo plazo en pacientes diabeticos japoneses con microalbuminuria observo una reduccion de los eventos cardiovasculares en aquellos que disminuyeron el nivel basal de albuminuria en mas de un 50% [30].

Otros estudios en nefropatia no diabetesica con niveles menores de proteinuria muestran hallazgos en el mismo sentido. En el estudio LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study), realizado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, la reduccion de un nivel basal elevado de albuminuria comporto una reduccion del 30% en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio [31].

La albuminuria podria ser, pues, un objetivo terapeutico en el tratamiento para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Ya hemos mencionado el beneficio que en este aspecto aportan el control de la presion arterial, el control glucemico y de manera especifica el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Algunos estudios comparativos han demostrado que el poder antialbuminurico puede diferir entre distintos farmacos antagonistas de dicho sistema. En el estudio AMADEO (Telmisartan vs Losartan in Hypertensive type-2 Diabetic Patients with Overt Nephropathy), realizado en pacientes diabeticos tipo 2 con macroalbuminuria, tras un ano de

tratamiento telmisartan redujo la excrecion urinaria de albumina en un 29,8%, mientras que losartan lo hizo en un 21,4% ($p = 0,027$), lo que representa un poder antiproteinurico un 30% superior para telmisartan [32]. Si este mayor efecto protector renal podria resultar en mayor proteccion cardiovascular a largo plazo es actualmente una cuestion especulativa.

Integrando albuminuria y filtrado glomerular en la evaluación de la nefropatía diabética

Como ya se ha puesto en evidencia en parrafos anteriores, ambas, albuminuria y tasa de filtrado glomerular, son variables continuas relacionadas con el pronostico renal y cardiovascular. Para categorizar mejor el riesgo de los pacientes, y con el conocimiento ya mencionado de que no todos los pacientes diabeticos con filtrado glomerular reducido presentan albuminuria, los investigadores del estudio ADVANCE analizaron el valor predictivo de integrar ambos parametros. Con los datos del estudio observaron que ambas variables tenian una relacion independiente con los eventos y que el peor pronostico lo presentaba el grupo con filtrado glomerular reducido (< 60 ml/min/1,73 m²) y macroalbuminuria (> 300 mg/g), que tenia un riesgo 3,2 veces mayor de eventos cardiovasculares, 5,9 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y 22,2 mayor riesgo de eventos renales en comparacion al grupo normoalbuminurico con filtrado = 90 ml/min/1,73 m² [33].

La observacion de este fenomeno en otros estudios realizados en pacientes con afectacion renal por multiples etiologias y tambien en poblacion general [34] [35] [36] [37] ha acabado ejerciendo una notable influencia en las guias de practica clinica de la enfermedad renal cronica, que han incluido en sus recomendaciones la utilizacion integrada de ambos parametros tanto para el estadiaje como para la evaluacion del riesgo renal y cardiovascular de los pacientes [38] (Figura 6).

Se debe determinar la albuminuria, evaluar el filtrado glomerular y actuar en consecuencia. En pacientes con nefropatia diabetica, con el objetivo de conseguir mejores resultados clinicos, los datos sugieren que las estrategias terapeuticas que se asocian a una mayor reduccion de la albuminuria podrian ser mas cardio- y vasculoprotectoras, ademas de su beneficio en enlentecer la progresion de la enfermedad renal.

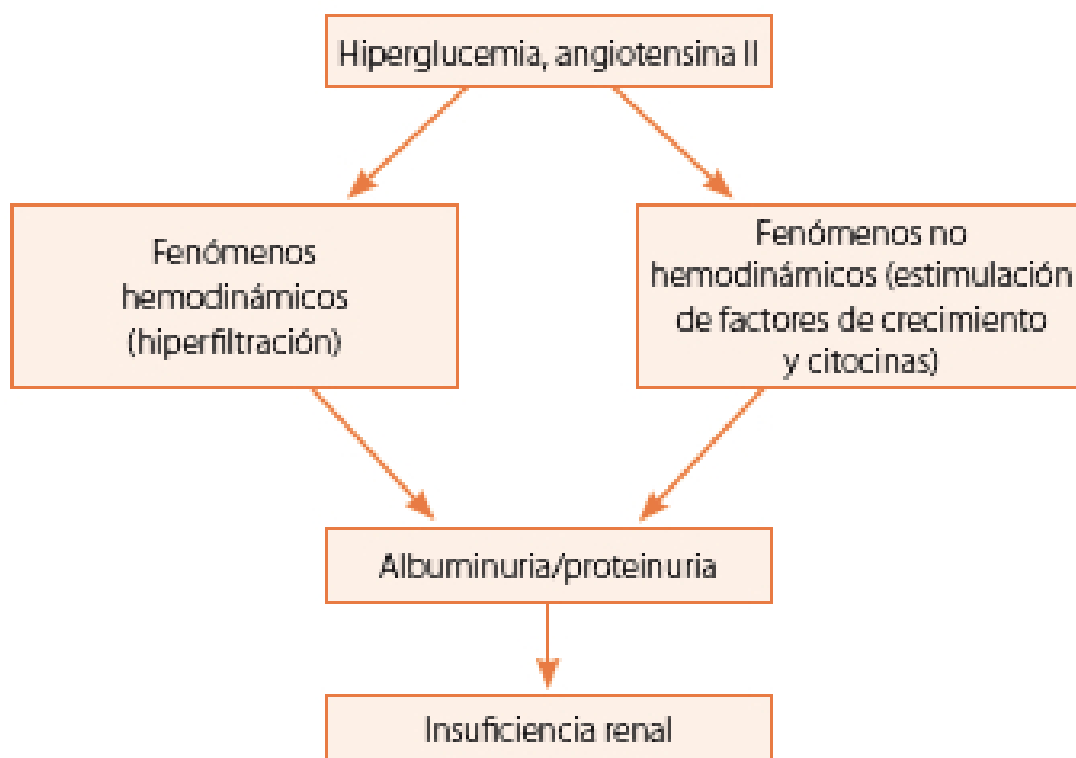


Figura 1. Fisiopatología de la nefropatía diabética

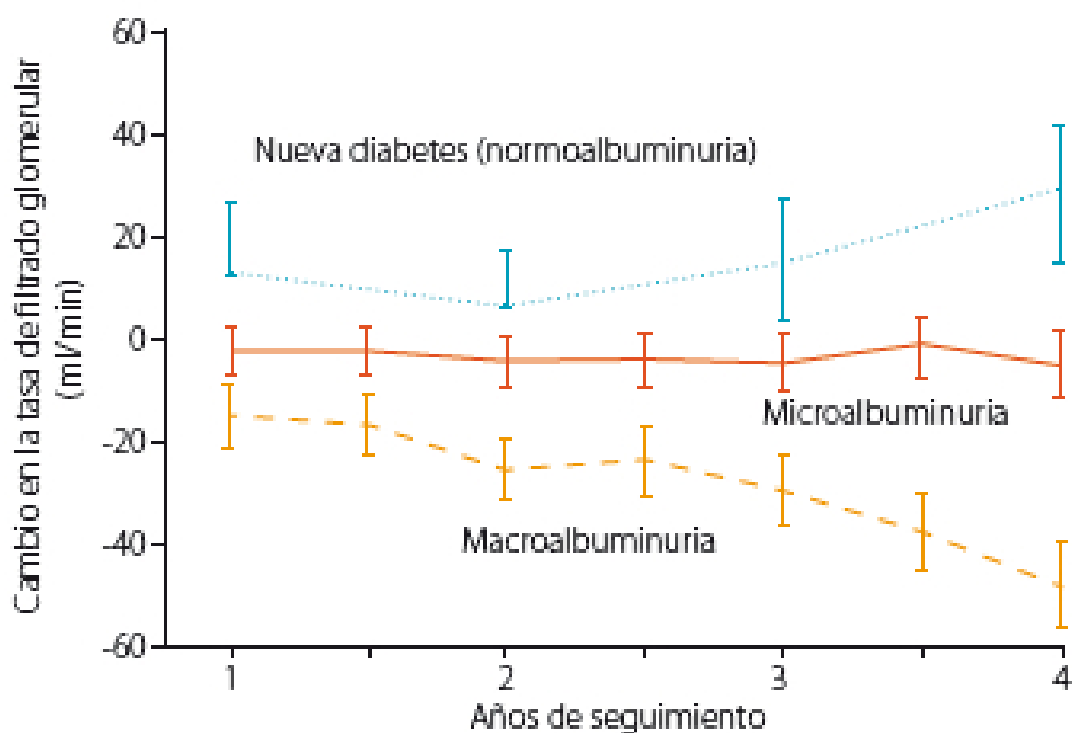


Figura 2. Progresión de la insuficiencia renal según el grado de albuminuria

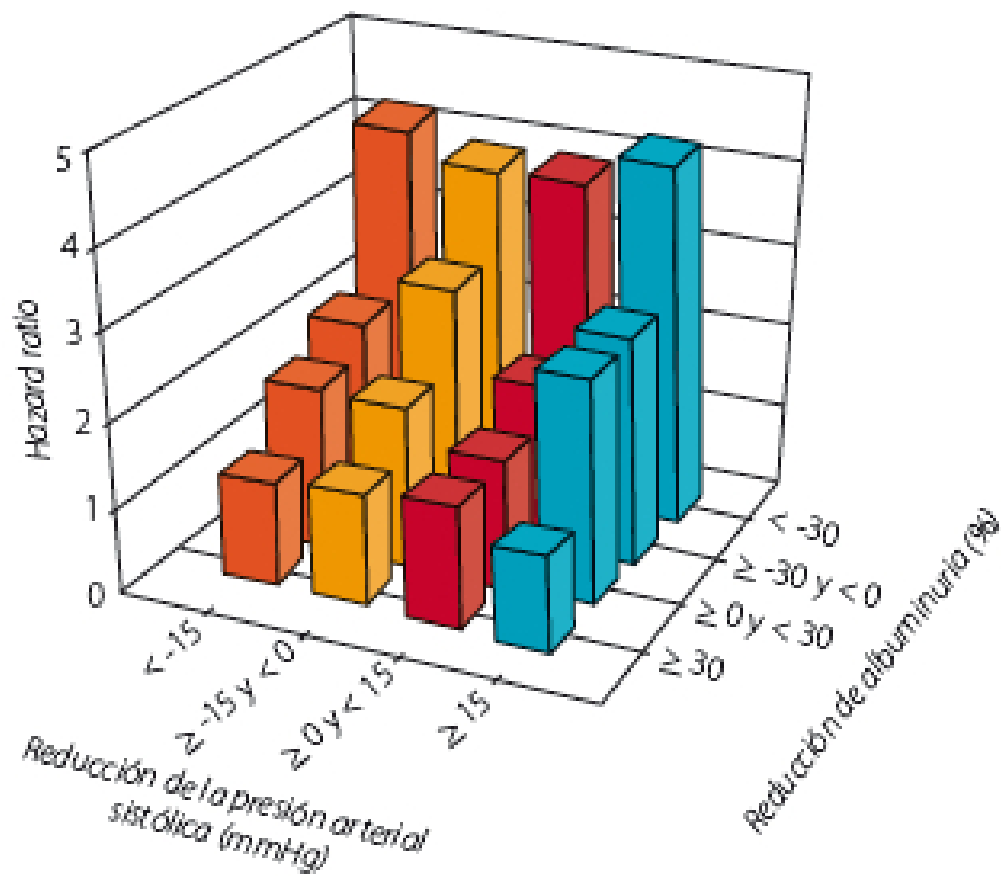


Figura 3. Riesgo de desarrollo de insuficiencia renal terminal según la evolución de la proteinuria basal en el estudio RENAAL

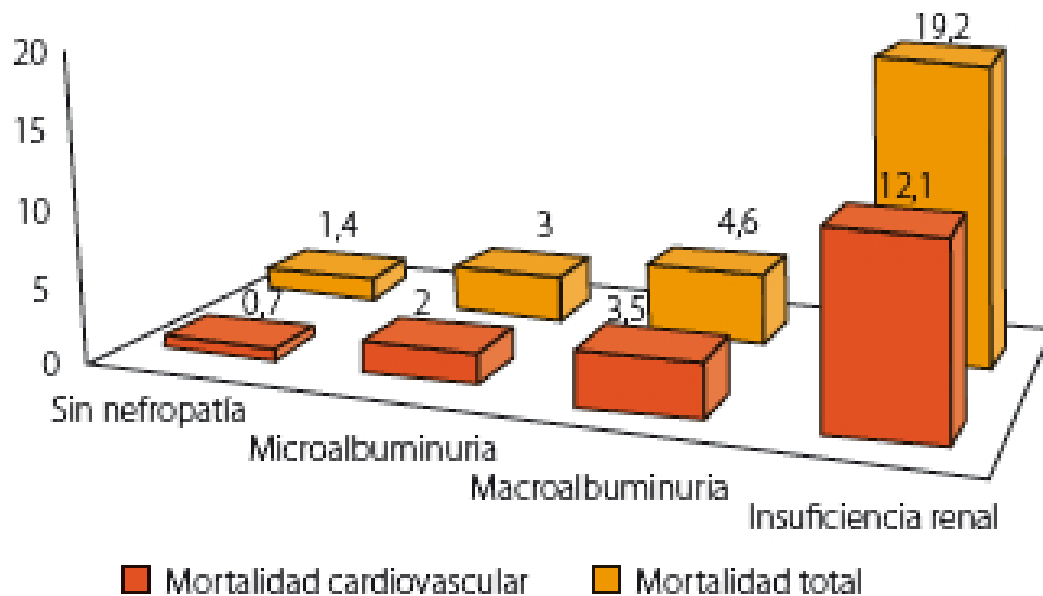


Figura 4. Tasa de mortalidad anual (%) total y de etiología cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 según el estadio de afectación renal en el United Kingdom Prospective Diabetes Study [8]

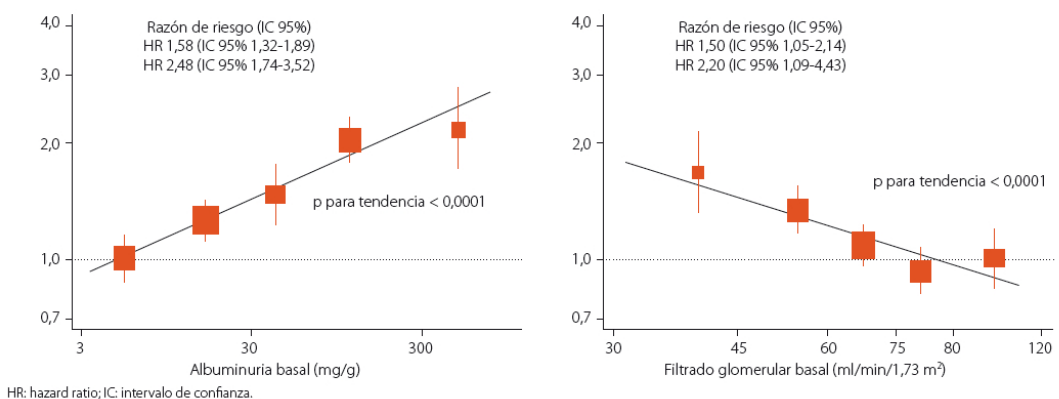


Figura 5. Eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio ADVANCE según el grado basal de albuminuria y filtrado glomerular

				Estadios de albuminuria, descripción y niveles (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Óptimo y normal-alto		Alto	Muy alto y nefrótico	
				< 10	10-29	30-299	300-1.999	≥ 2.000
Estadios de FG, descripción y niveles (ml/m por 1,73 m ²)	G1	Alto y óptimo	> 105					
			90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Leve-moderado	45-59					
	G3b	Moderado-grave	30-44					
G4	Grave	15-29						
G5	Fallo renal	< 15						

FG: filtrado glomerular.

Figura 6. Riesgo integrado conjunto (mortalidad total y cardiovascular, progresión de insuficiencia renal) según la tasa de filtrado glomerular y el nivel de albuminuria (guías clínicas KDIGO 2009)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981;19:410-5. [Pubmed]
2. Mora-Fernandez C, Macia Heras M, Martinez-Castelao A, Gorriz Teruel JL, De Alvaro Moreno F, Navarro-Gonzalez JF. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008;1:28-38.
3. Zamora MJ, Rehues G, Martinez-Amenos A, Galceran JM. Efecto multiplicador de glucosa y angiotensina II en la nefropatía diabética experimental. *Hipertension* 2001;18(Num. ext.):54. [Pubmed]
4. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-94. [Pubmed]
5. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-independent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93. [Pubmed]
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60. [Pubmed]
7. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761-7. [Pubmed]
8. Retnakaran P, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832-9. [Pubmed]
9. Maunsbach AB. Absorption of I-125-labeled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. A study of microperfused single proximal tubules by electron microscopic autoradiography and histochemistry. *J Ultrastruct Res* 1966;15:197-241. [Pubmed]
10. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 2004;Suppl 92:S76-89. [Pubmed]
11. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes *J Clin Invest* 2006;116:288-96. [Pubmed]
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9. [Pubmed]
13. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1540-6. [Pubmed]
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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. [Pubmed]
15. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7. [Pubmed]

16. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2784-8. [Pubmed]
17. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2011;54:1025-31. [Pubmed]
18. de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van den Hoogen HJ, van Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabet Med* 1995;12:117-22. [Pubmed]
19. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;335:1636-42. [Pubmed]
20. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21. [Pubmed]
21. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2012;1:8-15. [Pubmed]
22. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81. [Pubmed]
23. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:713-22. [Pubmed]
24. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004;114:1412-4. [Pubmed]
25. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-74. [Pubmed]
26. 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. [Pubmed]
27. 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. [Pubmed]
28. Furtner M, Kiechl S, Mair A, Seppi K, Weger S, Oberhollenzer F, et al. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J* 2005;26:279-87. [Pubmed]
29. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7. [Pubmed]
30. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes.

Diabetes 2007;56:1727-30. [Pubmed]

31. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198-202. [Pubmed]
 32. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;74:364-69. [Pubmed]
 33. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21. [Pubmed]
 34. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006;69:1264-71. [Pubmed]
 35. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Crossclassification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: Associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1386-92. [Pubmed]
 36. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007;167:2490-6. [Pubmed]
 37. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226-34. [Pubmed]
 38. KDIGO Controversies Conference. Definition, Classification and Prognosis in CKD, London, October 2009. Disponible en: http://www.kdigo.org/meetings_events/CKD_Controversies_Conference.php. [Pubmed]
-