

Prevalencia y características clínicas de la microalbuminuria en la población española con hipertensión arterial



Alejandro de la Sierra^a, María Isabel Egocheaga^b y María Teresa Aguilera^c

^aUnidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.

^bCentro de Salud Isla de Oza. Madrid.

^cSanofi-Aventis. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La microalbuminuria en la hipertensión arterial se considera una lesión de órgano diana. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de la microalbuminuria en la población hipertensa española, así como correlacionar el grado de excreción urinaria de albúmina (EUA) con la gravedad de la elevación de las cifras de presión arterial (PA) y el concurso de otros factores de riesgo cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio transversal con 4.952 pacientes hipertensos visitados en centros de atención primaria. La EUA se determinó mediante el cálculo del cociente albúmina/creatinina (mg/g) en una muestra de orina fresca.

RESULTADOS: La mediana de EUA fue de 13 mg/g (intervalo intercuartílico, 4-29). La prevalencia de la microalbuminuria (EUA entre 30 y 300 mg/g) fue del 21,4%, con un 1,8% adicional de pacientes que presentaban proteinuria (EUA > 300 mg/g). En comparación con el resto de los pacientes, los hipertensos con microalbuminuria presentaban cifras más altas de PA sistólica y diastólica (146/85 frente a 142/83 mmHg; $p < 0,001$). La prevalencia de microalbuminuria fue igualmente superior ($p < 0,001$) en los pacientes con otros factores de riesgo, como hipercolesterolemia, tabaquismo o historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, así como en aquellos con otros signos de lesión de órgano diana, como hipertrofia ventricular o insuficiencia renal ligera.

CONCLUSIONES: Más del 20% de los españoles con hipertensión arterial visitados en centros de atención primaria tienen microalbuminuria. Hay una clara correlación entre la microalbuminuria y la gravedad de la elevación de las cifras de PA, el concurso de otros factores de riesgo y la lesión de órgano diana.

Palabras clave: Microalbuminuria. Excreción urinaria de albúmina. Hipertensión. Lesión de órgano diana.

Prevalence and clinical characteristics of microalbuminuria in the Spanish hypertensive population

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The presence of microalbuminuria (MAB) in hypertension is now considered a sign of target organ damage. The aim of this study was to determine the prevalence of MAB in the Spanish hypertensive population and to correlate the degree of urinary albumin excretion (UAE) with the severity of blood pressure (BP) elevation and the presence of other cardiovascular risk factors.

PATIENTS AND METHOD: Cross-sectional study of 4,952 hypertensive patients attended in primary care centres. UAE was determined in a fresh urine sample by calculating the ratio of albumin to creatinine excretion (mg/g).

RESULTS: Median UAE was 13 mg/g (interquartile range, 4-29). The prevalence of MAB considered as a UAE between 30 and 300 mg/g was 21.4% with an additional 1.8% of patients having overt proteinuria (UAE > 300 mg/g). Compared with hypertensives without MAB, those who presented this feature exhibited significantly higher ($p < 0,001$) systolic and diastolic BP (146/85 vs 142/83 mmHg). The prevalence of MAB was also significantly higher ($p < 0,001$) in patients with other cardiovascular risk factors, such as hypercholesterolemia, smoking or a family history of early cardiovascular disease, and in those exhibiting other signs of target organ damage, such as left ventricular hypertrophy or mild renal insufficiency.

CONCLUSIONS: MAB is present in more than 20% of the hypertensive Spanish population attended in primary care centres. There is a clear correlation between MAB and both BP elevation and the presence of other cardiovascular risk factors and signs of target organ damage.

Key words: Microalbuminuria. Urinary albumin excretion. Hypertension. Target organ damage.

El presente estudio ha sido patrocinado por Sanofi-Aventis, España.

Correspondencia: Dr. A. de la Sierra.
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: asierra@clinic.ub.es

Recibido el 13-12-2006; aceptado para su publicación el 27-3-2007.

Las guías clínicas de las sociedades Europea¹ y Española² de hipertensión enfatizan la importancia de la microalbuminuria como un indicador de lesión de órgano diana en la hipertensión. Recientemente, la American Heart Association ha publicado un documento de consenso en el que se recomienda la determinación de microalbuminuria anualmente a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular o en riesgo de tenerla³. La microalbuminuria se define como una elevación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) que, no obstante, no detecta habitualmente la sensibilidad de las tiras reactivas semicuantitativas que se usan para la determinación de proteinuria. En la diabetes tipos 1 y 2, la microalbuminuria constituye un marcador de nefropatía incipiente y predice la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares futuras^{4,5}.

En los pacientes hipertensos, la microalbuminuria refleja un estado generalizado de disfunción y daño endotelial, lo que en los riñones produce un escape de albúmina⁶. Igualmente, predice la posibilidad de episodios cardiovasculares futuros⁷⁻¹⁰ y se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular^{11,12} y la lesión de órgano diana¹²⁻¹⁶.

La prevalencia estimada de microalbuminuria en los pacientes hipertensos presenta oscilaciones amplias, que van desde el 5 al 40%, dependiendo fundamentalmente del tipo de población escogida, de forma que las prevalencias más bajas se han obtenido en población hipertensa no seleccionada o en bajo riesgo y las prevalencias más elevadas, en sujetos de alto riesgo, con hipertensión arterial (HTA) moderada o grave o en sujetos provenientes de unidades hospitalarias de referencia¹⁷⁻¹⁹. No obstante, la mayoría de los estudios han incluido un número relativamente bajo de sujetos (habitualmente menos de 1.000). En España, 6 trabajos publicados hasta el momento^{12,20-24} han evaluado la prevalencia de microalbuminuria en la población hipertensa. En todo ellos, el número de sujetos incluido fue inferior a 1.000 y en la mayoría los pacientes provenían de uni-

TABLA 1

Características generales de los pacientes incluidos

Edad (años), media (DE)	64,7 (11,5)
Sexo (%) varones/mujeres	45,7/54,3
Índice de masa corporal, media (DE)	29,4 (4,2)
Perímetro de cintura (cm), media (DE)	98,1 (14,3)
Obesidad abdominal (varones > 102 cm; mujeres > 88 cm)	2.708 (61%)
Presión arterial sistólica (mmHg), media (DE)	143,1 (14,8)
Presión arterial diastólica (mmHg), media (DE)	83,6 (9,5)
Pacientes controlados (< 140/90 o < 130/80 en diabéticos)	1.370 (27,7%)
Fumadores	1.265 (25,5%)
Diabéticos	1.875 (37,9%)
Síndrome metabólico (ATP-III)	2.167 (43,8%)

DE: desviación estándar.

dades de referencia hospitalarias. La prevalencia detectada osciló entre el 12 y el 28%. El presente estudio examina la prevalencia de microalbuminuria en una cohorte amplia de la población hipertensa española controlada en centros de atención primaria.

Pacientes y método

Selección de pacientes

Se ha incluido a 4.952 varones y mujeres hipertensos, mayores de 18 años, seleccionados de forma consecutiva y procedentes de centros de atención primaria de toda España. Los criterios de inclusión fueron tener HTA, definida por al menos 3 tomas distintas con cifras > 140 y/o 90 mmHg (130 y/o 80 mmHg en diabéticos) o el uso habitual de tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Diseño y método

Tras la obtención del consentimiento informado, se recogieron los datos clínicos de los pacientes a partir de la historia clínica previa o mediante interrogatorio y examen clínico directos. La presión arterial se determinó mediante un esfigmomanómetro de mercurio o un aparato oscilométrico semiautomático validado. La EUA se determinó en una muestra de orina fresca matutina obtenida en el propio laboratorio, y se calculó el cociente entre la concentración de albúmina (en mg/l) y de creatinina (en g/l). Así, los resultados se expresan en mg/g. Para las definiciones de los diferentes factores de riesgo se ha utilizado las que figuran en la guías clínicas de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología¹ y de la SEH-LELHA². El síndrome metabólico se ha definido por los criterios del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III²⁵.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó asumiendo un error alfa bilateral de 0,05, una prevalencia estimada del 15% y una precisión del 1%. El número de individuos necesario fue de 4.898, que se amplió hasta una previsión de 5.000 con el fin de hacer frente a posibles casos incompletos. Los valores se expresan mediante su media (desviación estándar) o la mediana (intervalo intercuartílico). La distribución de la EUA no se ajustaba a la ley normal, por lo que las correlaciones con otras variables, así como las posibles diferencias entre grupos, se examinaron mediante pruebas no paramétricas (coeficiente de correlación de Spearman o pruebas de

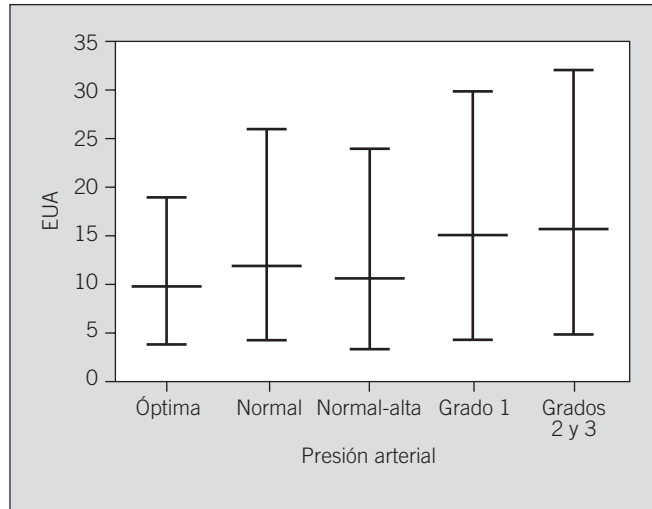


Fig. 1. Mediana e intervalos intercuartílicos de excreción urinaria de albúmina (EUA) en el grupo de pacientes estudiados en función de las categorías de presión arterial. Los grados 2 y 3 se analizaron conjuntamente, dado el escaso número de pacientes con hipertensión arterial de grado 3.

TABLA 2

Excreción urinaria de albúmina de los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular adicionales, lesión de órgano diana, diabetes o síndrome metabólico

	Con	Sin	p
Factores de riesgo cardiovascular			
Edad de riesgo (varones, > 55; mujeres, > 65)	14,0 (4,2-29,2)	12,0 (3,9-27,0)	0,001
Fumadores	15 (4,7-30)	12 (4-28)	0,001
Dislipidemia	15 (4,3-30)	11,6 (4-26)	0,001
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura	15 (4-30)	12 (4-28)	0,018
Lesión de órgano diana			
Hipertrofia ventricular izquierda	18 (5,7-33)	12 (4-28)	0,001
Elevación ligera de la creatinina	20 (6,2-37)	12 (3,9-27)	0,001
Otros metabólicos			
Diabetes	17 (5-36,1)	12 (4-26)	0,001
Síndrome metabólico	15 (4,3-30)	12 (3,9-26,9)	0,001

Valores expresados como mediana (intervalo intercuartílico).

Kruskal-Wallis y Mann-Whitney). Las diferencias entre pacientes con y sin microalbuminuria se evaluaron mediante pruebas de ANOVA y de la χ^2 .

Resultados

Características de la población incluida

Se incluyó a un total de 4.952 pacientes de los que se pudo recoger datos completos o aceptables (datos antropométricos completos, cifras de presión arterial, EUA y datos analíticos básicos). La media de edad fue 65 (12) años y varones y mujeres fueron el 45,7 y el 54,3%, respectivamente. La tabla 1 muestra las principales características clínicas de los pacientes incluidos.

Excreción urinaria de albúmina y prevalencia de microalbuminuria

La mediana (intervalo intercuartílico) de la EUA fue 13 (4-29) mg/g, significativamente mayor en los varones que en las mujeres (14,5 [4,5-29] frente a 12 [3,8-28] mg/g; p < 0,001). Había microalbuminuria, utilizando el criterio estándar (EUA entre 30 y 300 mg/g) en 1.059 (21,4%) pacientes, con 88 (1,8%) pa-

cientes adicionales que presentaban proteinuria franca (EUA > 300 mg/g). La prevalencia fue igualmente algo mayor en los varones que en las mujeres (el 22,6 frente al 20,3%; p = 0,047). Si se utilizaban los criterios propuestos por la Sociedad Europea de Hipertensión¹ en 2003 (cifras ≥ 22 mg/g en los varones y ≥ 31 mg/g en las mujeres), tenían microalbuminuria 1.207 (24,4%) pacientes, también claramente mayor (p < 0,001) en los varones (34,6%) que en las mujeres (15,8%).

Relación entre la excreción urinaria de albúmina, la presión arterial y otros factores de riesgo

La EUA se correlacionó de forma débil pero significativa (p < 0,001) con la presión arterial sistólica (r = 0,104), diastólica (r = 0,068) y presión de pulso (r = 0,059). La figura 1 muestra los valores de EUA en las diferentes categorías de presión según la clasificación de las sociedades europea y española de hipertensión^{1,2}. Como puede observarse, la EUA aumenta de forma progresiva desde la categoría de presión arterial óptima hasta la HTA de grados 2 y 3 (p = 0,001 para

la tendencia). La mediana de EUA fue significativamente inferior en los pacientes que tenían su presión arterial controlada (< 140/90 mmHg o < 130/80 mmHg en diabéticos) con respecto a los que no habían conseguido el control de sus cifras (10,2 [3,7-23] frente a 14,0 [4,1-30]; $p < 0,0005$).

La tabla 2 muestra las medianas (intervalo intercuartílico) de la EUA en los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular concomitantes, lesión de órgano diana o diabetes. Dicha mediana fue significativamente más elevada en los pacientes con factores de riesgo añadidos, con síndrome metabólico o diabetes, así como en aquellos que presentaban otros signos de lesión de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda o elevación ligera de la creatinina).

Relación entre la prevalencia de microalbuminuria, la presión arterial y otros factores de riesgo

La presión arterial sistólica, diastólica y de pulso estaban más elevadas en los pacientes con microalbuminuria que en los que no presentaban dicho hallazgo (fig. 2). Además, la prevalencia de microalbuminuria se incrementó ($p = 0,001$ para la tendencia) conforme aumentaban las categorías de presión arterial (desde presión arterial óptima hasta HTA de grados 2 y 3) (fig. 3). Igualmente, el control de la presión arterial se conseguía sólo en el 17,5% de los pacientes con microalbuminuria, en contraste con el 30,8% de los pacientes sin microalbuminuria que tenían sus cifras controladas ($p = 0,001$). La tabla 3 muestra la prevalencia de microalbuminuria en los pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular concomitantes, lesión de órgano diana o diabetes. Puede observarse que dicha prevalencia se encontró significativamente aumentada en los pacientes con factores de riesgo concomitantes, con síndrome metabólico o diabetes, así como en los que presentaban otros signos de lesión de órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda o elevación ligera de la creatinina).

Discusión

El presente estudio aporta datos sobre la prevalencia de microalbuminuria en una cohorte amplia de hipertensos controlados en centros de atención primaria. La prevalencia estimada de microalbuminuria, utilizando el criterio estándar de EUA entre 30 y 300 mg/g, es del 21,4%, cifras que ascienden hasta el 24,4% si se utilizan puntos de corte diferentes para varones y mujeres, tal como recomienda la guía clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión¹ y fundamentalmente debido al incremento de la prevalencia en va-

Fig. 2. Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y de pulso (PP) en los pacientes con excreción urinaria de albúmina normal o con microalbuminuria.

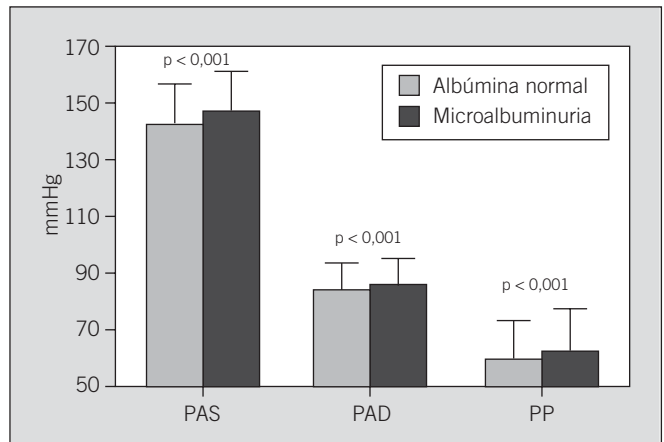


Fig. 3. Prevalencia de microalbuminuria (%) en los pacientes estudiados en función de las categorías de presión arterial. Los grados 2 y 3 se analizaron conjuntamente, dado el escaso número de pacientes con hipertensión arterial de grado 3.

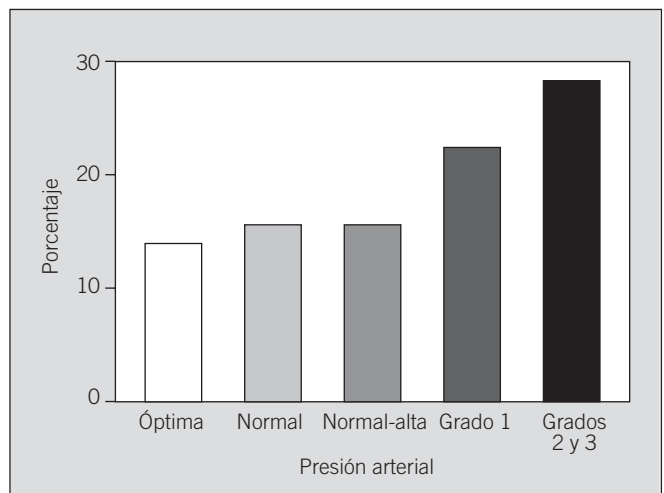


TABLA 3

Prevalencia de microalbuminuria en los pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular adicionales, lesión de órgano diana, diabetes o síndrome metabólico

	Con	Sin	p
Factores de riesgo cardiovascular			
Edad de riesgo (varones, > 55; mujeres, > 65)	22,5 (21,0-24,0)	19,6 (17,8-21,4)	0,015
Fumadores	23,5 (21,1-25,8)	20,7 (19,4-22)	0,040
Dislipidemia	25,2 (23,4-27)	18,2 (16,8-19,7)	0,001
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura	24 (21,6-26,4)	20,5 (19,2-21,8)	0,014
Lesión de órgano diana			
Hipertrofia ventricular izquierda	28,9 (25,6-32,2)	20,1 (18,9-21,3)	0,001
Elevación ligera de la creatinina	32,5 (29,2-35,8)	19,1 (17,9-20,3)	0,001
Otros metabólicos			
Diabetes	31,3 (28,7-33,8)	17,9 (16,7-19,2)	0,001
Síndrome metabólico	25,3 (23,5-27,1)	18,3 (16,9-19,8)	0,001

Valores expresados como porcentaje (intervalo de confianza del 95%).

rones al utilizar un punto de corte más bajo. Este mismo estudio muestra igualmente que la microalbuminuria está en relación con la gravedad de la elevación de las cifras de presión arterial, pero también con otros factores de riesgo cardiovascular, así como con la presencia de otros signos de lesión de órgano diana.

En los últimos años, la microalbuminuria ha adquirido una gran importancia como marcador de riesgo cardiovascular en la población general y, particularmente, en sujetos en riesgo como los diabéticos^{4,5} y los hipertensos⁷⁻¹⁰. Las principales dificultades metodológicas derivadas de la necesidad de obtener una orina de 24 ho-

ras o al menos nocturna se han visto superadas al validarse la determinación en una muestra de orina fresca y ajustarle los resultados de EUA por los de excreción de creatinina. Así, la mayoría de las guías clínicas recomiendan la determinación de la microalbuminuria en una muestra de orina, ya sea matutina o aleatoria, a todos los sujetos con factores de riesgo cardiovascular³ y a los hipertensos en particular^{1,2}. Además, en todos los casos, la microalbuminuria debe considerarse como un signo de lesión de órgano diana^{1,2} o de enfermedad renal crónica³.

La prevalencia estimada de microalbuminuria en la población hipertensa presenta un intervalo amplio, que va desde el 4 al 40%, dependiendo tanto de la selección de los pacientes como del método de medida. Dos estudios amplios en Italia^{17,18}, que incluyeron a 870 y 787 pacientes, respectivamente, con HTA de grado 1 diagnosticada recientemente, encontraron una prevalencia de microalbuminuria en orina de 24 horas o en 3 muestras de orina fresca matutina del 6 y el 7%, respectivamente. Por el contrario, los estudios llevados a cabo en grupos de pacientes seleccionados de unidades de referencia han encontrado de forma bastante coherente prevalencias más elevadas, entre el 25 y el 40%^{12,19,20,26}.

En España se han publicado 6 estudios que han examinado la prevalencia de microalbuminuria en grupos de pacientes hipertensos. Cuatro de ellos incluyeron a pacientes que provenían de unidades hospitalarias y 2, a hipertensos atendidos en centros de atención primaria. La prevalencia de microalbuminuria fue relativamente uniforme, entre el 18 y el 24%^{12,20-23}, con la excepción del último de dichos estudios llevado a cabo en centros de atención primaria, que encontró una prevalencia del 12%. No obstante, en ese estudio la microalbuminuria se determinó mediante un método semicuantitativo con tira reactiva²⁴.

En todos esos estudios, el número de pacientes era relativamente escaso (generalmente menos de 1.000) y seleccionado bien a partir de hipertensos de bajo grado y bajo riesgo^{17,18,24}, bien a partir de hipertensos de riesgo elevado y frecuentemente con HTA moderada o grave^{12,19,20,26}. El presente estudio ha incluido a una población hipertensa amplia y no seleccionada y, a pesar de ello, la prevalencia de microalbuminuria es similar a la obtenida en estudios llevados a cabo en unidades de referencia. Esto puede explicarse por las características de la serie, con una media de edad avanzada, de casi 65 años, y una elevada prevalencia de comorbilidades con un 38% de diabéticos y un 44% que cumplía criterios de síndrome metabólico. Además, el cociente albúmina/creatinina se midió en una

única muestra matutina, lo que igualmente podría haber incrementado la prevalencia en comparación con otros estudios en los que la determinación se realizaba por triplicado. En este sentido, es necesario recordar que la recomendación reciente de la American Heart Association es determinar la microalbuminuria en una única muestra de orina aleatoria y su repetición confirmatoria a los 3 meses en caso de positividad³.

Los hallazgos y la metodología de nuestro estudio son similares a los publicados del estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), donde se encontró una prevalencia de microalbuminuria del 23,5% en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda¹⁵ y también la prevalencia fue claramente mayor en los varones que en las mujeres.

Otros de nuestros hallazgos estriba en el hecho de que tanto el valor de EUA como la prevalencia de microalbuminuria se relacionan con la gravedad de la elevación de cifras y con el concurso de otros factores de riesgo vascular, diabetes o lesión de órgano diana. Así, la EUA se correlacionó con la presión arterial, tanto sistólica como diastólica o de pulso. Igualmente, las cifras medias de presión arterial eran más elevadas y el grado de control, inferior en los hipertensos que presentaban microalbuminuria. Todo ello está de acuerdo con la mayoría de los estudios previos en los que se incluían mediciones clínicas o ambulatorias de presión arterial^{12,15,17,18,20,26,27}.

Además de la presión arterial, la microalbuminuria (tanto su prevalencia como el valor de EUA) tiene relación con el concurso de otros factores de riesgo cardiovascular, como la edad, el tabaquismo, la dislipidemia, la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Igualmente, en los pacientes con microalbuminuria concurrían otros signos de lesión orgánica, con una mayor prevalencia de hipertrofia cardíaca e insuficiencia renal, estimada las elevaciones ligeras de la creatinina, tal como figura en las guías clínicas europea¹ y española². Esta relación de la microalbuminuria con otros factores de riesgo se ha señalado también en estudios que han mostrado una mayor prevalencia de microalbuminuria en hipertensos con otros factores de riesgo^{11,12}, con lesión de órgano diana^{12,16} y, recientemente, en estudios prospectivos que muestran una mayor morbimortalidad cardiovascular en hipertensos con EUA elevadas⁷⁻¹⁰.

En conclusión, más de la quinta parte de la población hipertensa española proveniente de los centros de atención primaria tiene microalbuminuria. La microalbuminuria identifica a pacientes con una HTA más grave y de más difícil control, así como a los hipertensos que frecuen-

temente presentan otros factores de riesgo y lesión de órgano diana y que, por tanto, tienen un peor pronóstico cardiovascular. La medición de la EUA debería formar parte de la evaluación habitual de todos los pacientes hipertensos, con el fin de identificar a los que están en mayor riesgo y probablemente se beneficien más de un tratamiento más agresivo y centrado en la protección orgánica²⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
- Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24-34.
- Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils for High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006;114:1083-7.
- 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*. 1987;1:1430-2.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984;310:356-60.
- Pedrinelli R, Dell'Orno G, Catapano G, Giampietro O, Carmassi F, Matteucci E, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344:14-8.
- Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:617-24.
- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000;35:898-903.
- Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals. Does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation*. 2003;108:2783-9.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139:901-6.
- Dell'Orno G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1-8.
- De la Sierra A, Bragulat E, Sierra C, Gómez-Ángelats E, Antonio MT, Aguilera MT, et al. Microalbuminuria in essential hypertension: clinical and biochemical profile. *Br J Biomed Sci*. 2000;57:287-91.
- Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:430-8.
- Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, Ravera M, Parodi D, Ratto E, et al. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. *J Hypertens*. 2002;20:1315-21.

15. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens*. 2002;20:405-12.
16. Palatini P, Mormino P, Mos L, Mazzer A, Dorigatti F, Zanata G, et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:175-82.
17. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Mattarei M, Sanzuol F, Cignacco GB, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens*. 1996;9:334-41.
18. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viaggi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC Study. *Hypertension*. 1997;30:1135-43.
19. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1325-33.
20. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994;12:947-53.
21. Bonet J, Vila J, Alsina MJ, Ancochea L, Romero R. Prevalencia de microalbuminuria en la población general de un área mediterránea española y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:573-4.
22. Aguirre B. Prevalencia de microalbuminuria en una población hipertensa del norte de Navarra y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:27-36.
23. Giner V, Tormos C, Chaves FJ, Saez G, Redon J. Microalbuminuria and oxidative stress in essential hypertension. *J Intern Med*. 2004;255:588-94.
24. Robles NR, Velasco J, Mena C, Angulo E, Garrote T. Microalbuminuria en pacientes diabéticos y en pacientes con hipertensión arterial: estudio de una cohorte de 979 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:761-4.
25. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
26. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens*. 1996;14:915-20.
27. Gerber LM, Schwartz JE, Cedeno-Mero C, Warren K, Pickering TG. Association of urinary albumin concentration with casual and ambulatory blood pressure: a similar relationship in normotensive and hypertensive subjects. *Blood Press Monit*. 2001;6:245-51.
28. Redon J. Antihypertensive treatment: should it be titrated to blood pressure reduction or to target organ damage regression? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:448-52.