

J. Franch Nadal¹, M. de la Figuera von Wichmann²,
R. Ravella Mateu³, M.T. Aguilera de la Fuente³,
E. Ramírez Vázquez⁴, D. Ramírez Alcántara⁴

¹CAP Raval Sud Barcelona. ²CAP La Mina Barcelona.
³Sanofi-Synthelabo. ⁴INFOCIENCIA, S.L.

Correspondencia:

David Ramírez Alcántara. C\Balmes, 86 principal.
08008 Barcelona. e-mail: dramirez@infocencia.com

Microirbe. Aproximación a la epidemiología de la microalbuminuria en las personas con diabetes e hipertensión de España

RESUMEN

Objetivos: Análisis epidemiológico de la prevalencia de microalbuminuria en hipertensos y diabéticos tipo 2 de España. Averiguar la accesibilidad a la determinación del índice albúmina/creatinina en Atención Primaria

Material y métodos: Estudio transversal epidemiológico anidado en un estudio de intervención. Participación voluntaria de 1.967 médicos de Atención Primaria que aportaron 7.592 pacientes hipertensos y diabéticos.

VARIABLES principales: hipertensión arterial, diabetes y excreción urinaria de albúmina (se recomienda el uso del índice albúmina/creatinina, pero se aceptan otros métodos si no está disponible).

Resultados: Muestra con edad media de 63,6 años ($\pm 10,2$) y con un 53,6% de mujeres. Las cifras promedio de la presión arterial fueron 155/92 mmHg ($\pm 10,9/6,2$) y de la HbA1c de 6,83% ($\pm 1,07$). El 34,4% de los hipertensos y el 21,5% de los diabéticos no utilizaban fármacos para éstas patologías. El 48,7% presentaban una hipercolesterolemia asociada.

Globalmente el 38,8% de los pacientes presentaron cifras de excreción urinaria de albúmina dentro del rango de "microalbuminuria". Se analizan modelos multivariados de predicción de la microalbuminuria.

Se observó gran variabilidad interprovincial en la accesibilidad al índice albúmina/creatinina desde la Atención Primaria, con una media del 45,7% (rango: 0-84%). La determinación de microalbuminuria en orina matinal aislada fue el método más frecuente (47,1%).

ABSTRACT

Objectives: The trial main objective was the epidemiological analysis of microalbuminuria prevalence in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in Spain. The secondary objective was to set the albumin/creatinine rate determination accessibility in Primary Care Centers.

Material and methods: This trial was designed as transversal epidemiological study nested in an interventional study. A total number of 1,967 Primary Care physicians participated with a contribution of 7,592 patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Main variables: High blood pressure, diabetes and albumin urinary excretion (the albumin/creatinine rate was recommended, but alternative methods were admitted when that rate was not available).

Results: The sample average age was 63.6 years (± 10.2). A 53.6% of patients were female. The average blood pressure was 155/92 mmHg ($\pm 10.9/6.2$) and average HbA1c was 6.83% (± 1.07). The 34.4% of high blood pressure patients and a 21.5% of diabetic ones were not taking drugs for those pathologies. The 48.7% were having associated hypercholesterolemia.

Globally, the 38.8% of patients presented albumin urinary excretion in the range of microalbuminuria. Multivariant models for microalbuminuria prediction were analyzed.

A great interprovincial variability was detected relative to the albumin/creatinine rate accessibility in Primary Care Centers, with an average of 45.7% (range: 0-84%). The microalbuminuria determination in isoalted first-morning urine samples was the most frequent method (47.1%).

Recibido: 2 de Noviembre de 2004 / Aceptado: 4 de Abril de 2005

Acronimos: MAB, microalbuminuria; PA, presión arterial; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; HbA1c, hemoglobina glicosilada; ADA, American Diabetes Association; IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus

Financiación: El estudio ha sido financiado por Sanofi-Synthelabo.

Presentaciones previas: Los datos previos del estudio fueron presentados en los congresos de SEMERGEN 2003, SEMFYC 2003, JORNADES CATALANES DE HTA. 2003, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2004 y Sociedad Española de Diabetes 2004.

Conclusiones: La presencia de microalbuminuria es frecuente en estos pacientes. Es necesario mejorar el grado de control metabólico de los pacientes diabéticos hipertensos. Es necesario aumentar la accesibilidad al índice albúmina/creatinina en la Atención Primaria de España.

Palabras Clave: Microalbuminuria; albuminuria; diabetes mellitus; hipertensión; insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

Fisiológicamente el ser humano excreta pequeñas cantidades de proteínas con la orina como consecuencia del filtrado glomerular y la reabsorción-secreción tubular.

La albuminuria es un parámetro influenciado por el ejercicio físico, embarazo, tabaquismo o determinados fármacos¹ y con elevada variabilidad intraindividual (30-50%)². Se considera microalbuminuria (MAB) cuando la tasa de excreción urinaria de albúmina (EUA) está entre 30-299 mg/día³. La trascendencia de la MAB es doble. Por un lado, se ha demostrado que es indicador de lesión glomerular y predictor del desarrollo de nefropatía manifiesta e insuficiencia renal progresiva, principalmente en pacientes diabéticos y/o hipertensos⁴. Por otro lado, también se ha comprobado que es un marcador/factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, probablemente por disfunción endotelial generalizada⁵⁻⁷, incluso en el límite superior de la normalidad⁸. Diversos estudios han analizado la epidemiología de la MAB en pacientes diabéticos tipo 2⁹ (prevalencias entre el 20%-40%) y en hipertensos¹⁰ (10%-37%). En población no diabética ni hipertensa, las prevalencias de MAB son cercanas al 6%^{8,11}. La detección precoz de la MAB es importante puesto que permite adoptar medidas que se han demostrado eficaces para frenar su progresión y por ende, la lesión renal y la enfermedad cardiovascular. Los *objetivos* del estudio fueron realizar un análisis epidemiológico descriptivo de la prevalencia de MAB en hipertensos diabéticos tipo 2 de España y conocer la accesibilidad a la determinación del índice albúmina/creatinina en la Atención Primaria de nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Microirbe es un estudio de intervención multicéntrico, prospectivo, abierto no controlado y no aleatorizado, en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos en los que se inició tratamiento con irbesartán por nuevo diagnóstico, falta de respuesta al tratamiento anterior o reacciones adversas con el tratamiento administrado, atendiendo a las indicaciones de la ADA y a los resultados del estudio IRMA-

Conclusions: The presence of microalbuminuria is frequent in this kind of patients. The degree of metabolic control in diabetic patients with high blood pressure needs to be improved. It is necessary to increase the albumin/creatinine rate accessibility in the Spanish Primary Care Centers.

Key Words: Microalbuminuria; albuminuria; diabetes mellitus; hypertension; renal failure.

²¹². El estudio tiene anidado un estudio epidemiológico transversal en el momento del reclutamiento de los pacientes, que es el presentado en este artículo.

Criterios de selección de los médicos: el estudio estaba abierto a todos los médicos de Atención Primaria interesados en el tema y no hubo restricciones.

Criterios de inclusión de pacientes: Edad ≥ 40 años, criterios diagnósticos de diabetes tipo 2¹³ y cifras de PA ≥ 130 y/o ≥ 85 mmHg no tratados o no controlados con monoterapia. *Criterios de exclusión de pacientes:* PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg, potasio sérico $\geq 5,2$ mEq/L, creatinina sérica $\geq 1,3$ mg/dl, HbA1c $\geq 9\%$, proteinuria, enfermedad grave concomitante o nefropatía de causa no diabética. La recogida de datos tuvo lugar desde el 17 de septiembre de 2002 hasta el 30 de septiembre de 2003. Las principales variables estudiadas fueron:

Excreción urinaria de albúmina

Se descartó previamente mediante anamnesis la presencia de infección urinaria, proceso febril agudo, insuficiencia cardíaca aguda, enfermedad aguda inespecífica, enfermedad maligna y práctica de ejercicio físico realizado el día de la determinación. Los métodos y criterios utilizados para el diagnóstico de MAB¹⁴ fueron determinación de albúmina en orina matinal (20-199 mg/L), determinación de albúmina en muestra de orina minutada (20-199 μ g/min), determinación de albúmina en orina de 24 h (30-299 mg) y determinación del índice albúmina/creatinina en muestra de orina matinal (30-299 mg/g). Este último ha demostrado su validez diagnóstica¹⁵ y es el método recomendado por la ADA¹⁰ por su gran sensibilidad (94%) y especificidad (93%) y también en el presente estudio.

Analítica sanguínea

Para este estudio epidemiológico transversal, en caso de no disponer de una analítica (realizada en los 6 meses previos) se realizaba una en el propio centro que incluyese los siguientes parámetros: glucemia, hemoglobina glucosilada,

TABLA I. Características de la población estudiada

Sexo: hombres	3.519 (46,4%)
mujeres	4.070 (53,6%)
<i>Edad: media ± DE</i>	63,6 ± 10,2 años
40-49 años	705 (9,3%)
50-59 años	2.094 (27,6%)
60-69 años	2.616 (34,5%)
70-79 años	1.807 (23,8%)
> 80 años	364 (4,8%)
<i>Peso: media ± DE</i>	77,7 ± 12,8 kg
IMC < 25	1.124 (14,9%)
IMC 25-29,9	3.573 (47,3%)
IMC 30-34,9	2.060 (27,3%)
IMC 35-39,9	597 (7,9%)
IMC ≥ 40	196 (2,6%)
<i>Antecedentes de FRCV</i>	
Hipercolesterolemia	3.673 (48,7%)
Tabaquismo	1.898 (25,2%)
Hipertrigliceridemia	1.803 (23,9%)
<i>Antecedentes enfermedad CV</i>	
Arteriopatía periférica	488 (6,4%)
Angor pectoris	322 (4,2%)
AVC	247 (3,3%)
Infarto agudo miocardio	124 (1,6%)

colesterol total, colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL), triglicéridos, creatinina y potasio. Se consideró dislipemia a las cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl y/o cifras de C-LDL ≥ 100 mg/dl y/o cifras de C-HDL ≤ 50 mg/dl en mujeres o ≥ 40 mg/dl en varones, y/o cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dl.

Presión arterial

Promedio de 2 mediciones separadas por un intervalo de 2 minutos realizadas con esfigmomanómetro de mercurio, en sedestación y tras 5 minutos de reposo.

Variables socio-demográficas y antecedentes patológicos

Fumador: Fumador actual de uno o más cigarrillos. Se consideró al paciente exfumador cuando había transcurrido más de 1 año desde el cese del hábito tabáquico.

Peso y talla: Paciente descalzo y en ropa interior, con posterior cálculo del índice de masa corporal (IMC).

Morbilidad cardiovascular: afectación macroangiopática definida por la presencia de arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía isquémica según registro en la historia clínica.

Se registró el uso de la medicación por el paciente.

TABLA II. Control de la HTA y la DM2

<i>Características de la HTA</i>	
Tiempo medio de evolución	6,3 ± 4,9 años
PAS (media ± DE)	155,2 ± 10,9 mmHg
PAD (media ± DE)	91,8 ± 6,15 mmHg
HTA leve (PAS 130-159 y PAD 85-99)	3.957 (52,3%)
HTA moderada (PAS 160-179 y PAD 100-109)	3.608 (47,7%)
<i>Tratamientos para la HTA</i>	
Ningún tratamiento	312 (4,1%)
Sólo tratamiento dietético	2.303 (30,3%)
Diurético	1.530 (20,2%)
Antagonista del calcio	1.173 (15,5%)
IECA	1.034 (13,6%)
Betabloqueante	479 (6,3%)
ARA 2	430 (5,7%)
Alfabloqueante	245 (3,2%)
Alfabetabloqueante	86 (1,1%)
<i>Características de la DM2</i>	
Tiempo medio de evolución	5,9 ± 4,9 años
Glucemia basal (media ± DE)	147,9 ± 35,3 mg/dl
HbA1c (media ± DE)	6,83 ± 1,07%
Control bueno (A1c < 6,5%)	2.753 (37,0%)
Control aceptable (A1c 6,5-7,5%)	2.550 (34,3%)
Control malo (A1c > 7,5%)	2.142 (28,8%)
<i>Tratamientos para la DM2</i>	
Ningún tratamiento	317 (4,2%)
Sólo tratamiento dietético	1.317 (17,3%)
Sulfonilureas	3.546 (46,7%)
Biguanidas	1.676 (22,1%)
Inhib alfa glucosidasa	985 (13,0%)
Insulina	883 (11,6%)
Secretagogos rápidos	199 (2,6%)
Glitazonas	198 (2,6%)
<i>Otros parámetros de control metabólico</i>	
Colesterol total (media ± DE)	219,8 ± 36,1 mg/dl
Colesterol LDL (media ± DE)	135,5 ± 33,2 mg/dl
Colesterol HDL (media ± DE)	50,2 ± 10,7 mg/dl
Triglicéridos (media ± DE)	152,3 ± 66,2 mg/dl
Creatinina sérica (media ± DE)	0,96 ± 0,16 mg/dl
Potasemia (media ± DE)	4,40 ± 0,41 mEq/L

Métodos estadísticos

Se utilizaron para la descripción de las variables cuantitativas valores de tendencia central y de dispersión. Los intervalos de confianza fueron del 95%. Para las variables no numéricas y las categorizadas, se representan los porcentajes de cada valor. Para la comparación de variables categóricas entre diferentes grupos se utilizó el test de chi

TABLA III. Frecuencias y resultados de distintos métodos de determinación de la microalbuminuria

	<i>Muestra de orina matinal aislada</i>		<i>Muestra de orina ajustada al tiempo</i>	
	<i>Índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg)</i>	<i>No ajustada (mg/l o µg/ml)</i>	<i>Orina de 24 horas (mg)</i>	<i>Orina minutada (µg/min)</i>
Determinaciones	3.471 (45,7%)	3.575 (47,1%)	460 (6,1%)	86 (1,1%)
Media ± DE	41,39 ± 56,32	27,31 ± 40,82	52,33 ± 62,20	21,94 ± 25,13
<i>Estadios</i>				
Normal	2.151 (62%)	2.206 (61,7%)	233 (50,7%)	58 (67,4%)
Microalbuminuria	1.320 (38%)	1.369 (38,3%)	227 (49,3%)	28 (32,6%)

cuadrado, con un nivel de significación de 0,05. Para evaluar la asociación de MAB con otras características basales, se plantearon modelos univariantes y multivariantes basados en regresión logística. La distribución normal de las variables se comprobó con el test de K-S.

RESULTADOS

En el estudio participaron un total de 1.967 médicos de atención primaria de todo el territorio nacional, incluyendo un total de 7.592 pacientes válidos.

Las características de la población estudiada se detallan en la tabla I, donde se muestra la distribución por edad, sexo e IMC. La edad media de la población fue de 63,6 años ($\pm 10,2$) con un 53,6% de mujeres. Destaca que, además de la HTA y la DM2, el 48,7% de los pacientes presentaban hipercolesterolemia y el 25,2% eran fumadores. En la tabla II se detallan las características de estos pacientes en lo relativo a HTA, DM, lípidos, creatinina y potasio plasmáticos. En la tabla III se muestra la frecuencia de MAB según el método diagnóstico empleado. El índice albúmina/creatinina se pudo determinar en el 45,7% de los casos y la determinación en orina matinal aislada en el 47,1%. Con ambos métodos, la proporción de pacientes que presentaban MAB fue prácticamente idéntica (38,0% y 38,3% respectivamente). Los métodos ajustados al tiempo (orina de 24 h y orina minutada) fueron mucho menos utilizados (6,1% y 1,1%, respectivamente). Globalmente, el 38,8% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron MAB. La presencia de MAB (Tabla IV) fue significativamente más frecuente en los hombres, en los sujetos con edades comprendidas entre 40-59 años que en el resto de grupos de edad y en los que llevaban más de 15 años de evolución de DM2. No se detectaron diferencias significativas en función del peso o de las categorías de HTA. En los modelos multivariantes (Tabla V), la presencia/ausencia de MAB se correlacionó significativamente con la edad (sólo en mujeres), la PAD (en

TABLA IV. Asociación de la microalbuminuria con otras variables

	<i>Pacientes con microalbuminuria</i>	<i>Significación estadística (p)</i>
<i>Sexo</i>		
Hombres	1.486 (42,2%)	<0,0001
Mujeres	1.455 (35,7%)	
<i>Edad</i>		
40-49 años	309 (43,8%)	<0,0001
50-59 años	888 (42,4%)	
60-69 años	961 (36,7%)	
70-79 años	665 (36,8%)	
> 80 años	116 (31,9%)	
<i>Obesidad</i>		
IMC < 25	464 (41,3%)	NS (p=0,14)
IMC 25-29,9	1.406 (39,4%)	
IMC 30-34,9	760 (36,9%)	
IMC 35-39,9	229 (38,4%)	
IMC \geq 40	72 (36,7%)	
<i>Categorías de HTA</i>		
HTA leve (PAS 130-159 y PAD 85-99)	1.508 (38,1%)	NS (p=0,18)
HTA moderada (PAS 160-179 y PAD 100-109)	1.429 (39,6%)	
<i>Control de la DM2</i>		
Control bueno (A1c < 6,5%)	892 (32,4%)	< 0,001
Control aceptable (A1c 6,5-7,5%)	1.017 (39,9%)	
Control malo (A1c > 7,5%)	974 (45,5%)	
<i>Años de evolución de la DM2</i>		
1-3 años	969 (36,3%)	= 0,02
4-6 años	770 (39,5%)	
7-9 años	420 (40,8%)	
10-12 años	335 (39,8%)	
13-15 años	105 (39,2%)	
> 15 años	123 (44,7%)	

TABLA V. Estimaciones del modelo multivariante que mejor predice el riesgo de ser microalbuminúrico para cada sexo

		Hombres <i>exp</i> (α)	<i>p</i> -valor	Mujeres <i>exp</i> (α)	<i>p</i> -valor
<i>Edad</i>	40-49 años <i>vs</i> \geq 80 años	—	—	1,880	0,0117
	50-59 años <i>vs</i> \geq 80 años	—	—	1,760	0,0032
	60-69 años <i>vs</i> \geq 80 años	—	—	1,382	0,6631
	70-79 años <i>vs</i> \geq 80 años	—	—	1,272	0,1162
<i>PAD</i> (mmHg)		1,028	<0,0001	—	—
<i>Pauta previa antihipertensivos</i>	No normalizados (diuréticos) <i>vs</i> no tratados farmacológicamente	1,263	0,2914	1,011	0,2814
	No normalizados (excepto diuréticos) <i>vs</i> no tratados farmacológicamente	1,291	0,0720	1,230	0,0051
<i>HbA1c</i> (%)		1,146	0,0002	1,245	<0,0001
<i>Años antigüedad diabetes mellitus</i>		1,040	<0,0001	—	—
<i>Creatinina sérica</i> (mg/dL)		—	—	3,153	<0,0001
<i>Colesterol HDL</i> (mg/dL)		—	—	0,987	0,0002
<i>Triglicéridos</i> (mg/dL)		1,002	0,0036	1,001	0,0185

* *exp* (α) = Exponencial del coeficiente del modelo de regresión logística.

hombres), el uso previo de diuréticos, la HbA1c, los años de evolución de la DM2 (en hombres), los triglicéridos, el C-HDL (en mujeres) y la creatinina (en mujeres). Con respecto a la accesibilidad a la determinación del índice albúmina/creatinina en la Atención Primaria de España (Fig. 1), cabe destacar la gran variabilidad en función de la provincia analizada (desde el 84,2% de los casos en Logroño, al 0% de Palencia o Segovia). Como ya hemos comentado, en el global de la Atención Primaria de España, en el 45,7% de pacientes pudo determinarse el índice albúmina/creatinina por estar disponible esta técnica en el laboratorio.

DISCUSIÓN

Microirbe es, probablemente, el estudio que analiza la epidemiología de la MAB en hipertensos diabéticos españoles con un mayor volumen de casos (7.592 pacientes). Por tanto, la información que nos aporta puede ser muy valiosa. Sin embargo, debemos hacer algunas consideraciones previas para evitar sesgos en su interpretación. Se trata de un estudio epidemiológico anidado en un estudio de intervención, por lo que existen unos criterios de inclusión más o menos restrictivos. Las conclusiones derivadas del estudio no pueden extrapolarse sin más al total de personas con diabetes e hipertensión en España. Por tanto, no podemos hablar de prevalencia de la MAB. A pesar de estas consideraciones, creemos que las principales conclusiones que podemos extraer de nuestro estudio son perfectamente válidas y extraordinaria-

mente interesantes. Las características sociodemográficas de la muestra estudiada están acordes con las de la mayoría de estudios epidemiológicos de ámbito nacional sobre la DM2^{16,17} y la HTA¹⁸⁻²². A señalar que la evolución media de la DM2 y la HTA es de aproximadamente 6 años y que el 25% son fumadores, factores ambos que influyen claramente en la EUA. Las cifras promedio de control de la PA no son buenas (media: 155/92 mmHg). Sorprende que, a pesar de estos valores, un 34,4% de los pacientes no estén recibiendo ningún fármaco antihipertensivo. A pesar de tratarse de diabéticos hipertensos en los que la ADA recomienda utilizar un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina¹⁰, este hecho sólo se cumple en el 19,3% de los pacientes. En España, diversos estudios vienen demostrando repetidamente que el control de la HTA dista mucho de ser óptimo^{23,24}. En el estudio DISEHTAC¹⁹ sólo el 6,7% de los hipertensos diabéticos mantenían cifras de PA < 130/85 mmHg. Algo mejor son los porcentajes del PRESCAP 2002²¹ (36,1%) y el TranSTAR¹⁹ (30,5%). El valor promedio de HbA1c observado fue del 6,83%, con un 28,8% de los casos en situación de mal control. Estos datos son similares a los encontrados por la RedGEDAPS¹⁷ en una muestra de tamaño y características parecidas. Por lo que respecta a la cuantificación de la EUA, comprobamos que el método más utilizado es la determinación de la MAB en una muestra aislada de orina matinal (47,1%), aunque con un porcentaje similar a la determinación del índice albúmina/creatinina en orina (45,7%). Pensamos que es una buena noticia comprobar que

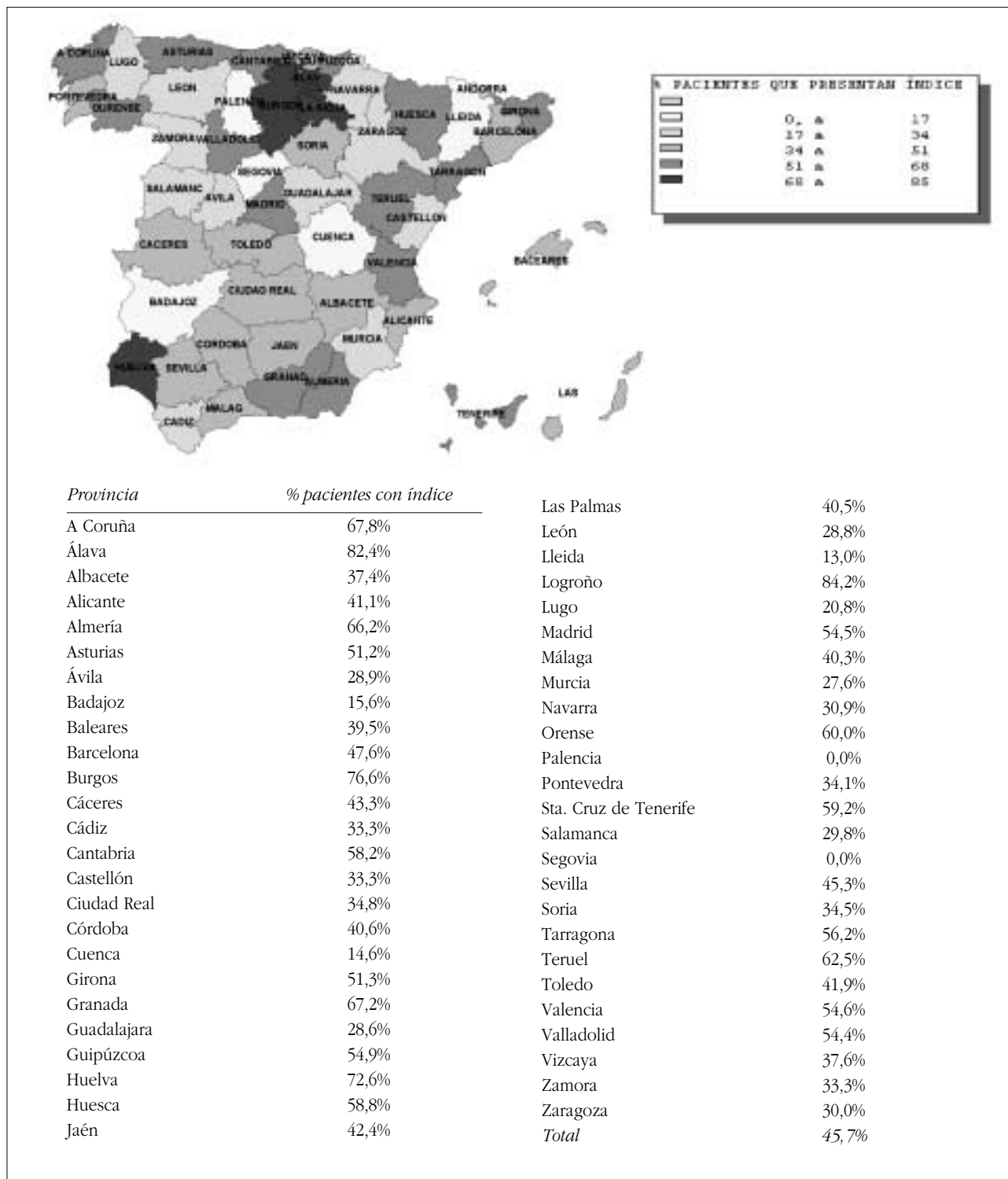


Figura 1. Disponibilidad del índice albúmina/creatinina en Atención Primaria.

casi la mitad de los médicos españoles ya pueden disponer de él. Y, puesto que hemos detectado importantes diferencias en el territorio nacional, creemos que los profesionales de la Atención Primaria debemos estimular a los responsables

sanitarios para que pongan este método a nuestra disposición. El 38,8% de los casos presentaban valores de excreción urinaria de albúmina en el rango de MAB. En España, estudios previos en muestras de diabéticos tipo 2 no comparables

habían ofrecido valores que oscilaban entre el 23,1% y el 51%^{25,26}. En un estudio previo sobre población general mediterránea²⁷, la prevalencia de MAB fue del 9,3%, con asociación claramente significativa con otros factores de riesgo como la HTA, la DM2, los lípidos o la obesidad, siendo el promedio de la excreción de albuminuria de 12,9 mg/día en los sanos, de 14,1 mg/día en diabéticos, de 22,5 mg/día en hipertensos y de 27,7 mg/día en diabéticos hipertensos. En nuestro estudio, la presencia de MAB se correlacionó con la edad, la PAD, el uso previo de diuréticos, la HbA1c, los años de evolución de la DM2, los triglicéridos, el C-HDL y la creati-

nina, aunque con importantes diferencias entre sexos. Por último, destacar la necesidad de realizar en nuestro medio más estudios epidemiológicos de magnitud que permitan, no sólo tener una clara referencia sobre el control metabólico de la hipertensión y la diabetes, sino también analizar la influencia del impacto de la MAB sobre la enfermedad renal terminal y la enfermedad cardiovascular en nuestro país.

AGRADECIMIENTOS

A todos y cada uno de los investigadores del estudio Microirbe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. *Diabetes Care* 1995; 18: 572-581.
2. Phillipow G, Phillips PJ. Variability of urinary albumin excretion in patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1994; 17: 425-427.
3. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-689.
4. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ*. 1997; 314:783-788.
5. Garg J, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *J Vasc Med* 2002; 7: 35-43.
6. Dineen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
7. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 915-920.
8. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, et al. Microalbuminuria was associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVENT (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease). *Eur Heart J* 2000; 21: 1922-1927.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care on Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(supl. 1): s15-s35.
10. Mimran A, Ribtein J, DuCailar G. Microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 359-363.
11. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Semergen* 2002; 28(11): 631-638.
12. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-878.
13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: S5-S20.
14. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinin ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22: 307-313
15. Mundet X, Martínez S, Espinosa N, López C, Carrera T, Romea S, et al. Utilidad del cociente albúmina/creatinina en el diagnóstico de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo II. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 732-733.
16. Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306-15.
17. Cos F, Cano J, Mata M, Berenguer M, Birulés M, Bundó M. Improvement in quality of diabetes care in primary health care centers: a seven years experience. *Diabetologia* 2002; 45(supl.): A39.
18. Benítez M, Codina N, Dalfo A, Vila MA, Escrivá JM, Senar E, et al. Control de la presión arterial en pacientes con hipertensión y en el subgrupo de hipertensión y diabetes: influencia de las características del centro de salud y la comunidad. *Atención Primaria* 2002; 29: 197-198.
19. De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento en los objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes tipo II en España. El estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 446-450.
20. Barrios V, Pena G, González Juanatey JR. Hipertensión e insuficiencia cardíaca en Atención Primaria y en consultas de cardiología en España. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 334-342.
21. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, Divison JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en hipertensos españoles en los centros de Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 165-171.
22. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Pérez-Flores D. Prevalence and control of arterial hypertension in the south-east of Spain: a radical but still insufficient improvement. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 301-308.
23. Banegas JR, Rodríguez F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 12-15.
24. Sans S, Paluzie G, Balana L, Puig T, Balaguer-Vintro I. Tendencias en la prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial entre 1986 y 1996: el estudio MONICA-Catalunya. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 731-735.
25. Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras, R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 157-163.
26. Franch J, Morato J. Nefropatía y microalbuminuria en la diabetes tipo II. *Atención Primaria* 1997; 20: 155-156.
27. Bonet J, Vila J, Alsina MJ, Ancochea L, Romero R, Grupo Baetulo. Prevalencia de microalbuminuria y asociación con factores de riesgo cardiovascular en un área mediterránea española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 573-574.