

RUOLO DELLA MICROALBUMINURIA NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO GLOBALE NEL PAZIENTE CON IPERTENSIONE ESSENZIALE

G. Leoncini, E. Ratto, F. Viazzi, R. Pontremoli

Dipartimento di Cardionefrologia, Azienda Ospedaliera - Universitaria San Martino, Genova

The role of microalbuminuria in the overall risk assessment of hypertensive patients

The cost-effectiveness of antihypertensive treatment increases in parallel with the global burden of risk in the individual patient. Therefore, there has been growing interest in developing sensitive and easy-to-perform clinical tools to accurately and inexpensively identify patients at high cardiovascular risk. Over the past several years a number of studies have provided evidence that microalbuminuria is an integrated marker of hypertensive organ damage and a strong, independent predictor of cardiovascular and cerebrovascular events. Recent data indicate that the risk is linearly related to the degree of urinary albumin excretion, with no identifiable threshold or plateau. Furthermore, changes in urinary albumin excretion parallel changes in risk. We propose the routine search for microalbuminuria in order to optimize cost-effectiveness in the diagnostic approach to patients with primary hypertension. (G Ital Nefrol 2007; 24: 565-73)

KEY WORDS:

Organ damage,
Hypertension,
Microalbuminuria,
Cardiovascular
risk

PAROLE CHIAVE:

Danno d'organo,
Ipertensione,
Microalbuminuria,
Rischio
cardiovascolare

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Pontremoli
Dipartimento di Cardionefrologia
Azienda Ospedaliera Universitaria
San Martino
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova
e-mail: roberto.pontremoli@unige.it

PREMESSE

Il rapporto di costo-beneficio del trattamento antiipertensivo è tanto più favorevole quanto maggiore è il rischio globale dei pazienti in esame (1). Tuttavia l'accuratezza della valutazione del rischio dipende fortemente dal numero e dalla tipologia di esami effettuati nel singolo paziente con notevoli ripercussioni sulle risorse economiche impiegate (2). Così, ad esempio, l'applicazione sistematica su vasta scala dell'ultrasonografia cardiovascolare per la ricerca del danno d'organo subclinico (ipertrofia ventricolare sinistra ed aterosclerosi carotidea) porterebbe all'identificazione di un maggior numero di pazienti a rischio, ma ciò appare difficilmente realizzabile sia sotto il profilo logistico sia sotto quello economico anche in considerazione dell'elevata prevalenza di ipertensione nella popolazione generale. D'altra parte l'uso di test dotati di scarsa sensibilità limiterebbe nella pratica clinica la corretta identificazione di molti pazienti ad alto rischio con gravi conseguenze nel lungo termine. È pertanto necessario sviluppare test clinici alternativi in grado di

individuare precocemente, in modo accurato e poco dispendioso il sottogruppo di pazienti ipertesi a elevato rischio di complicanze invalidanti.

In questa rassegna verranno illustrate le principali evidenze scientifiche sul ruolo della microalbuminuria come strumento per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare e renale del paziente non diabetico affetto da ipertensione arteriosa essenziale.

DEFINIZIONE E ASPETTI METODOLOGICI

Il termine di "microalbuminuria" è stato proposto per la prima volta da Parving nel 1974 per descrivere una piccola, ma anomala presenza di albumina nelle urine di pazienti con ipertensione arteriosa. La presenza di microalbuminuria è stata convenzionalmente definita come un'escrezione urinaria di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min in raccolta di urina temporizzata in assenza di infezione delle vie urinarie (corrispondente a 30-300 mg nella raccolta di urine delle 24 ore), valori non evidenziabili con l'esame urine *standard* (Tab. I).

TABELLA I - DIAGNOSI DI MICROALBUMINURIA

Raccolta di urine delle 24 ore	Raccolta di urine temporizzata	Campione estemporaneo		
Albuminuria (mg/24 h)	Albuminuria (μ g/min)	Albuminuria (mg/L)	RAC (mg/mmol)	RAC (mg/g)
30-300	20-200	20-200	♂ ≥ 2.5 ♀ ≥ 3.5	♂ ≥ 22 ♀ ≥ 31

La prevalenza di microalbuminuria nell'ipertensione arteriosa essenziale varia tra il 10 e il 30% ed aumenta con l'età e con la durata della malattia. La variabilità riportata nelle varie casistiche è per lo più legata alla diversità dei metodi di laboratorio, alle modalità di raccolta delle urine ed ai criteri di selezione dei pazienti. In generale, una prevalenza più bassa di microalbuminuria è riportata nei pazienti in trattamento antiipertensivo, soprattutto con farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina e negli ipertesi di grado lieve.

Numerosi fattori fisiologici e patologici possono influenzare l'escrezione urinaria di albumina e, pertanto, è necessario che risultino positivi almeno 2 test in occasioni diverse nell'arco di 3-6 mesi per definire un soggetto microalbuminurico. Tuttavia, in numerosi studi osservazionali anche un'unica determinazione di albuminuria si è rivelata un forte predittore di eventi cardiovascolari. L'escrezione urinaria di albumina è assai variabile da un giorno all'altro (e anche nell'arco della stessa giornata), in dipendenza di vari fattori quali pasti, attività fisica, stati infiammatori e/infettivi, scompenso cardiaco. Anche numerosi farmaci, soprattutto antiipertensivi, possono influenzare l'albuminuria. La valutazione dell'escrezione di albumina sulle urine delle 24 ore costituisce la metodica di riferimento, tuttavia, dal momento che nella pratica clinica essa risulta spesso gravata da errori tecnici ed in genere è poco gradita ai pazienti, sono state proposte metodiche alternative come le raccolte urinarie temporizzate (per esempio, una raccolta di 4 ore o delle urine della notte) o le raccolte di urine spot. La valutazione di un campione di urine spot del primo mattino costituisce probabilmente un compromesso accettabile ed è la procedura raccomandabile per la ricerca della microalbuminuria nella pratica clinica. Inoltre la correzione dell'albuminuria per i valori di creatininuria consente di minimizzare la variabilità legata alla diversa concentrazione dei campioni di urina in rapporto allo stato di idratazione. Questa procedura è risultata ripro-

ducibile e accurata e correla bene con la raccolta delle 24 ore, pur conservando i vantaggi e la praticità della raccolta spot, tanto da essere raccomandata dalle Linee Guida delle *National Kidney Foundation* (3). La maggiore massa muscolare nel sesso maschile e, di conseguenza, la maggiore escrezione urinaria di creatinina, giustifica l'impiego di *cut-off* più bassi di rapporto albuminuria/creatininuria per definire la presenza di microalbuminuria nel sesso maschile.

La concentrazione dell'albumina urinaria è stabile per almeno una settimana a temperature normali comprese tra i 4 e i 20 °C e pertanto non necessita di essere messa in ghiaccio per il trasferimento in laboratorio. Tuttavia è stata osservata una riduzione giornaliera dell'albuminuria dello 0.27%, quando i campioni vengono conservati a -20°C per lunghi periodi. Viceversa, l'albuminuria non si degrada se il campione di urine viene conservato a -80 °C almeno per alcuni mesi. Quindi è consigliabile procedere alla determinazione dell'albuminuria in tempi piuttosto rapidi e conservare i campioni preferibilmente -80 °C quando sia necessario conservarli per lunghi periodi.

Le diverse tecniche di laboratorio attualmente impiegate per la determinazione dell'albuminuria sono sufficientemente sensibili e attendibili, caratterizzate per lo più da un coefficiente di variazione inferiore al 10-15%. Le più utilizzate sono basate su metodiche immunologiche quali l'immunoturbidimetria, l'immunonefelometria, le tecniche radioimmunologiche ed immunoenzimatiche. Di recente mediante una nuova tecnica che utilizza la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) è stata identificata nelle urine una quota di albumina non immunoreattiva. Questo tipo di albumina risulta aumentato nei pazienti con ipertensione, diabete, vasculopatia periferica o precedenti cerebrovascolari. È stato quindi suggerito che l'utilizzo di metodiche molto sensibili, quali l'HPLC, porterebbe all'identificazione di un numero maggiore di pazienti albuminurici ed in una fase più precoce. Tuttavia non è ancora chiaro se i pazienti identificati con questa metodica siano realmente a maggior rischio cardiovascolare. Una recente analisi effettuata sui pazienti dello studio HOPE sembra indicare che questa tecnica è dotata di una sensibilità maggiore (di 2-3 volte), ma di potere predittivo per eventi cardiovascolari sovrapponibile alle metodiche tradizionali (4). I *cut-off* ottimali per la predizione del rischio risultano peraltro assai diversi a seconda della metodica utilizzata: 0.9 mg/mmol per il RIA e 3.4 mg/mmol per l'HPLC. Futuri studi prospettici preferibilmente condotti utilizzando campioni di urine non conservate per lungo tempo potranno fornire informazioni più chiare in merito al potere predittivo delle diverse forme di albumina nelle urine.

MICROALBUMINURIA E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I meccanismi fisiopatologici responsabili dell'aumentata escrezione urinaria di albumina nell'ipertensione non sono stati ancora completamente delucidati, sebbene numerose ipotesi siano state proposte. È possibile che la microalbuminuria sia espressione del danno provocato dallo stato ipertensivo alla microcircolazione renale oppure che essa rifletta una disfunzione endoteliale generalizzata, presente anche a livello renale (5). Alcuni Autori hanno anche riportato una correlazione tra livelli di TGF-beta ed albuminuria ed hanno suggerito che questo fattore di crescita, che riduce l'attività lisosomiale di degradazione dell'albumina filtrata a livello del tubulo contorto prossimale, potrebbe avere un ruolo nell'aumentata escrezione dell'albumina intatta (6).

È indubbia, comunque, l'associazione dell'albuminuria con numerosi fattori di rischio, quali elevati valori pressori, iperattività del sistema renina-angiotensina, dislipidemia, infiammazione, che sembrano giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi di questa alterazione.

La maggior parte degli studi ha messo in evidenza una correlazione della microalbuminuria con il **carico pressorio sistemico**, in particolare con i valori di pressione sistolica e differenziale. La correlazione è risultata ancora più stretta con i valori pressori ottenuti con il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore, che consente una stima più accurata del carico pressorio. Inoltre l'utilizzo di questa stessa metodica ha permesso di evidenziare nei pazienti microalbuminurici anomalie del ritmo circadiano dei valori pressori con una frequente perdita del calo fisiologico notturno (fenomeno del *non-dipping*).

Gli ipertesi con microalbuminuria mostrano inoltre un complesso di **alterazioni metaboliche** tipiche della sindrome da insulino-resistenza, quali un aumento della risposta insulinemica al carico di glucosio, dell'indice di massa corporea e del rapporto vita-fianchi, iperuricemia ed un profilo lipidico aterogeno. Secondo alcune definizioni, infatti, la microalbuminuria rientra nei criteri diagnostici della sindrome metabolica.

Un'**aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone** rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze cardio e cerebrovascolari nei pazienti ipertesi. A tale proposito, è stata documentata un'associazione tra attività reninica plasmatica, livelli di angiotensina II ed escrezione urinaria di albumina. Inoltre, pazienti omozigoti per allele D del polimorfismo I/D del gene dell'ACE presentano più elevati livelli serici di ACE e una maggiore albuminuria.

L'escrezione urinaria di albumina è correlata a parametri di **disfunzione e/o danno endoteliale** (trombomodulina e fattore di von Willebrand), di **infiammazione** (proteina C reattiva) e a **fattori protrombotici** (fibrinogeno, ini-

bitore dell'attivatore del plasminogeno tissutale e fattore VII attivato). Anche il **fumo di sigaretta** risulta associato all'albuminuria negli ipertesi e la prevalenza di microalbuminuria aumenta al crescere del numero di sigarette consumate. L'interazione tra tabacco e proteine seriche e tissutali potrebbe favorire la formazione dei prodotti finali della glicazione avanzata, che a loro volta potrebbero danneggiare l'albero vascolare a livello sistemico e renale, favorendo lo sviluppo di alterazioni endoteliali che favoriscono lo sviluppo di aterosclerosi ed aumentano la permeabilità vascolare sistemica. I pazienti con microalbuminuria sembrano presentare inoltre un aumentato escape transcapillare dell'albumina (7).

TEST DI VERIFICA

1) La valutazione del profilo di rischio cardiovascolare:

- Non è particolarmente utile nei pazienti con ipertensione lieve
- È troppo costosa per essere applicata su larga scala
- Il riscontro di danno d'organo dipende dal tipo di esami utilizzati
- Non fornisce indicazioni utili alla scelta del trattamento antiipertensivo
- a + b.

2) La presenza di albumina nelle urine di pazienti con ipertensione primaria:

- Ha una minima variabilità da un giorno all'altro e pertanto un solo campione è sufficiente per definire lo stato di un soggetto
- Richiede una procedura laboratoristica assai complessa per essere determinata in presenza di valori compresi nel *range* di normalità
- Può essere valutata in maniera attendibile solo nella raccolta delle urine delle 24 ore
- Tutte le risposte sono corrette
- Tutte le risposte sono errate.

3) La presenza di microalbuminuria nel paziente iperteso non diabetico è correlata ai seguenti fattori di rischio cardiovascolare:

- Fumo
- Livelli pressori
- Obesità
- Nessuno dei tre
- Tutti e tre.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

MICROALBUMINURIA COME MARCATORE INTEGRATO DI DANNO D'ORGANO

Negli ipertesi non diabetici il riscontro di albuminuria indica la presenza di anomalie strutturali o funzionali a livello cardiovascolare e renale.

L'associazione tra microalbuminuria e massa ventricolare sinistra valutata sia mediante elettrocardiogramma che ecocardiogramma è stata descritta in numerosi studi. Inoltre il nostro gruppo ha contribuito a mettere in evidenza come nei pazienti microalbuminurici vi sia una maggiore prevalenza di ipertrofia concentrica, la geometria cardiaca a prognosi più sfavorevole e, pur in assenza di segni clinici di scompenso cardiaco, di parametri di ridotta contrattilità ventricolare, quali un aumento dello stress sistolico parietale e un ridotto accorciamento circonferenziale centroparietale (Fig. 1) (8).

La microalbuminuria è risultata associata a segni di danno vascolare extracardiaco, quali un aumento dello spessore medio-intimale carotideo (9) e della velocità di propagazione dell'onda di polso (10), espressione, rispettivamente, di aterosclerosi e di rigidità arteriosa. La microalbuminuria è risultata infine associata anche all'indice ambulatoriale di rigidità arteriosa (AASI), un parametro di rigidità vascolare proposto di recente e derivabile dal monitoraggio ambulatoriale pressorio (11). Mediante RMN cerebrale nei pazienti ipertesi microalbuminurici è stata osservata inoltre una maggiore prevalenza di lacune ischemiche cerebrali pur in assenza di sintomatologia clinica (12).

A livello renale, l'albuminuria è risultata associata ad un aumento delle resistenze vascolari intrarenali (13), che correlano con la severità e la durata dell'ipertensione e predicono nei pazienti con insufficienza renale cronica la progressione ad insufficienza renale terminale. Valori di albuminuria ai limiti superiori della norma, come riportato nello studio PREVEND condotto sulla popolazione generale, o nel range della microalbuminuria, come descritto nei pazienti con ipertensione lieve dello studio HARVEST, sono risultati associati ad una condizione di iperfiltrazione glomerulare che potrebbe essere, analogamente a quanto avviene nel diabete, un precursore del peggioramento del danno renale (14, 15).

L'insieme di questi risultati ha portato a considerare la microalbuminuria come un marcatore integrato di danno cardiovascolare. Sulla scorta di queste evidenze le Linee Guida della Società Europea dell'ipertensione e della Società Europea di Cardiologia nel 2003 hanno incluso la microalbuminuria tra i segni di danno d'organo ipertensivo.

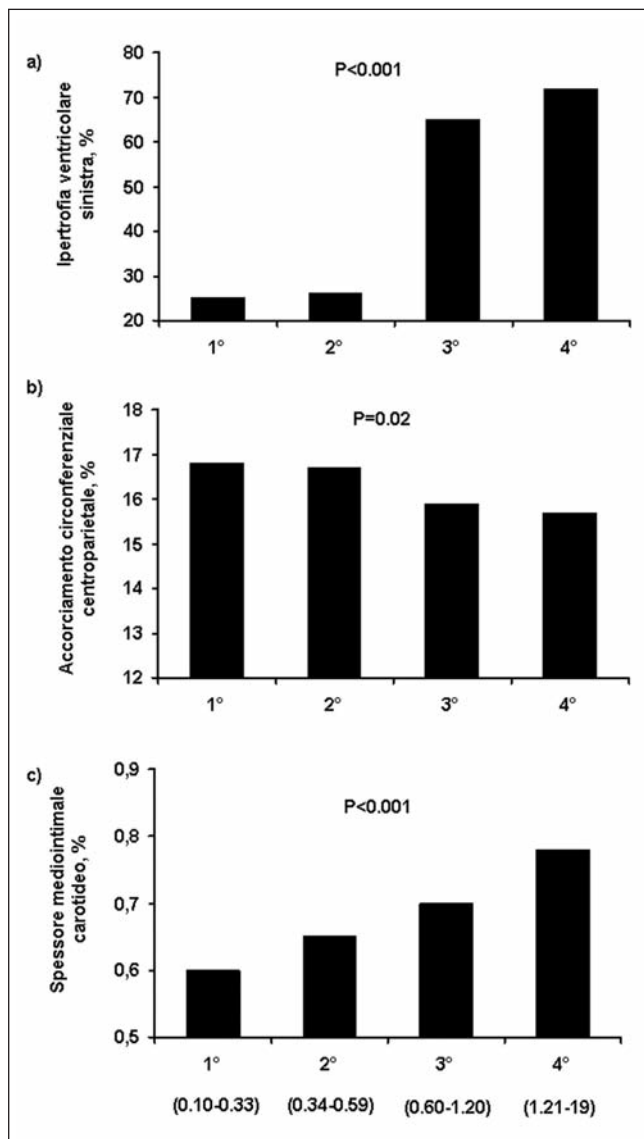


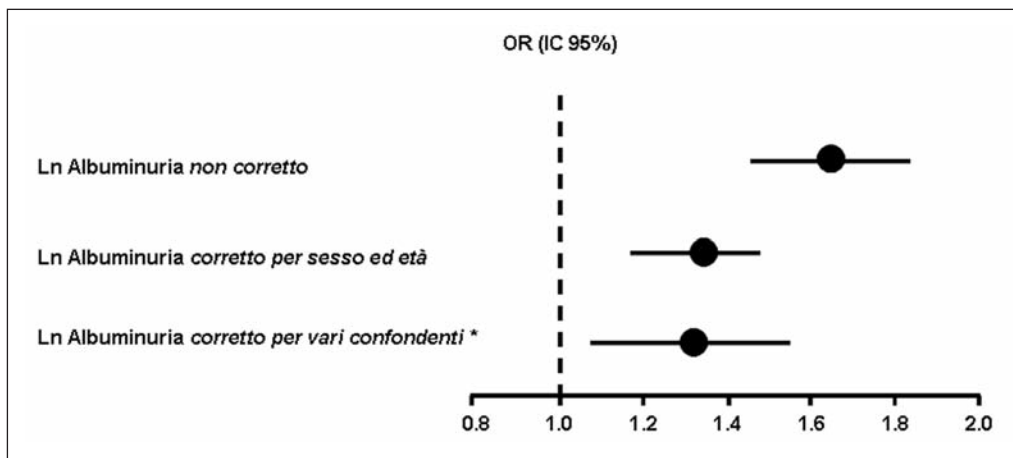
Fig. 1 - Associazione tra ipertrofia ventricolare sinistra (a), accorciamento frazionale centroparietale (b), spessore mediointimale carotideo (c) ed escrezione urinaria di albumina in 211 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale. RAC, rapporto albuminuria/creatininuria

MICROALBUMINURIA COME FATTORE PROGNOSTICO

Numerosi studi hanno evidenziato il ruolo della microalbuminuria come predittore indipendente di eventi cardiovascolari. Nel 1993, Agewall et al. (16), in oltre 300 uomini ipertesi trattati non diabetici, hanno riportato una maggiore prevalenza di eventi cardiovascolari e/o alterazioni elettrocardiografiche nei pazienti microalbuminurici (47.6%) rispetto ai normoalbuminurici (30.9%). Successivamente, in un'ampia casistica di oltre 11000 pazienti ipertesi reclutati presso gli

Fig. 2 - Escrezione urinaria di albumina espressa in scala logaritmica (Ln Albuminuria) come predittore di filtrato glomerulare < 60 mL/min/1.73 m² dopo 4 anni di osservazione in 6022 soggetti dello studio PREVENDE.

*GFR basale, sesso, età, pressione arteriosa media, BMI, colesterolo, glicemia, fumo, trattamento antiipertensivo, diabete



ambulatori di medicina generale in Germania la presenza di microalbuminuria è risultata fortemente associata ad una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (24% vs 14%), coronaropatia (31% vs 22%), pregresso infarto miocardico (7% vs 4%), pregresso ictus (5.8% vs 4.2%) e aterosclerosi dei distretti periferici (7.3% vs 4.9%) rispetto alla normoalbuminuria (17). Inoltre, nel sottogruppo di 245 ipertesi dello studio HOORN seguiti per circa cinque anni, la presenza di microalbuminuria è risultata il maggiore predittore di mortalità cardiovascolare (18). Infine, in uno studio prospettico con dieci anni di *follow-up* condotto su 204 ipertesi non diabetici in prevenzione primaria, Jensen ha evidenziato che, in presenza di un rapporto albuminuria/creatininuria superiore a > 1.07 mg/mmol al basale, l'incidenza di cardiopatia ischemica era quattro volte superiore anche dopo la correzione per altri comuni fattori di rischio, come sesso, età, valori pressori, profilo lipidico, fumo e peso corporeo (19). È interessante notare come il significato prognostico della microalbuminuria non si limiti agli eventi cardiovascolari a lungo termine, ma si estenda anche alla fase acuta degli eventi. Infatti, l'entità dell'albuminuria nell'immediato post-infarto correla con l'estensione del danno cardiaco e con la mortalità intraospedaliera. Inoltre la presenza di microalbuminuria ad una settimana dall'infarto è risultata un predittore indipendente della sopravvivenza ad un anno.

È stato ipotizzato che, analogamente a quanto si verifica nel paziente diabetico, anche nell'iperteso essenziale non diabetico, la microalbuminuria possa rappresentare lo stadio iniziale di un possibile danno renale clinicamente rilevante. È noto che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina si associa a sodio-sensibilità, iperattivazione del sistema renina-angiotensina, obesità ed è più frequente nei soggetti di origine afroamericana, condizioni notoriamente associate ad una prognosi renale sfavorevole. Nello studio HOPE la

microalbuminuria è risultata un potente predittore, anche in assenza di diabete, dello sviluppo di proteinuria clinica, ovvero di nefropatia conclamata (20). Nello studio PREVENDE, condotto su popolazione generale, l'entità dell'albuminuria al basale prediceva il peggioramento della funzione renale nel corso dei quattro anni di osservazione, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolari (Fig. 2) (21). In uno studio retrospettivo condotto su 141 pazienti con ipertensione essenziale il filtrato glomerulare peggiorava più rapidamente in presenza di microalbuminuria, infatti nell'arco di sette anni la *clearance* della creatinina si riduceva di 12 mL/min nei pazienti microalbuminurici rispetto a 7 mL/min nei pazienti normoalbuminurici (22). Tuttavia, i rapporti tra ipertensione essenziale, microalbuminuria e nefroangiosclerosi non sono ancora del tutto definiti. Studi prospettici di numerosità e durata adeguate potranno verificare il significato prognostico renale della microalbuminuria nei pazienti con ipertensione essenziale.

UTILITÀ DELLA MICROALBUMINURIA NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

La ricerca sistematica della microalbuminuria consente di ottimizzare il rapporto costo-efficacia della stratificazione del rischio globale. Abbiamo confrontato la distribuzione di un gruppo di pazienti ipertesi nelle varie classi di rischio dei pazienti ottenuta utilizzando tre diversi approcci: 1) gli esami di routine raccomandati dalle Linee Guida Internazionali (che comprendono creatinina serica, esame completo delle urine, profilo lipidico, glicemia, ed elettrocardiogramma); 2) gli esami di routine associati ad ecocardiogramma ed ecografia dei tronchi sovraaortici; 3) gli esami di routine associati alla valutazione dell'escrezione urinaria di albumina integrati in un algoritmo statistico che pre-

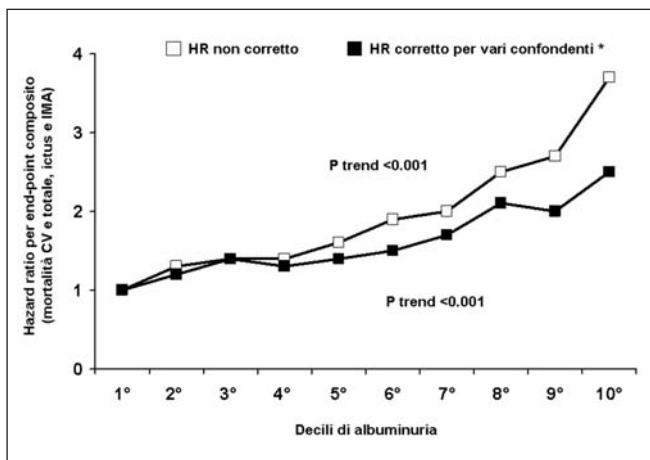


Fig. 3 - Associazione tra escrezione urinaria di albuminuria e rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare nella casistica di 7143 pazienti ipertesi non diabetici dello studio LIFE.

*massa ventricolo sinistro, età, sesso, fumo, creatinina, razza, trattamento antiipertensivo

vede l'utilizzo delle reti neurali (23). Questa ultima strategia ha permesso una classificazione dei pazienti tanto accurata quanto quella ottenuta mediante la ricerca del danno d'organo con l'ultrasonografia, ma con costi nettamente inferiori.

Inoltre, le analisi farmaco-economiche dello studio di intervento PREVENT-IT (24) hanno evidenziato che sottoporre a *screening* per la microalbuminuria la popolazione generale e trattare con ACE-inibitori i soggetti che presentano un'escrezione urinaria di albumina > 15 mg/24 ore allo scopo di prevenire gli eventi cardiovascolari è una strategia dotata di un buon rapporto costo-efficacia per il sistema sanitario olandese.

Di recente è emerso che la correlazione tra escrezione urinaria di albuminuria e rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare è lineare e non presenta nessun valore soglia. Nello studio LIFE, per esempio, condotto su pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, il raggiungimento dell'*endpoint* primario composito (morte per cause cardiovascolari, ictus fatale e non, infarto miocardico fatale e non) aumentava progressivamente all'aumentare dei decili di rapporto albuminuria/creatininuria (Fig. 3) (25). Nel *Third Copenhagen City Heart Study* valori di albuminuria superiori a 5 µg/min, ben al di sotto pertanto del limite comunemente utilizzato per definire la presenza di microalbuminuria, sono risultati un potente predittore indipendente di prognosi sfavorevole. Infatti, dopo la correzione per i fattori che notoriamente influenzano la presenza di microalbuminuria, quali età, sesso maschile, valori pressori, trattamento antiipertensivo in atto, diabete, funzionalità renale, fumo, profilo lipidico ed indice di massa corporea, il rischio di coronaropatia e

di morte era praticamente raddoppiato in presenza di un'albuminuria superiore a 5 µg/min (26). Tali valori di albuminuria si sono rivelati altrettanto validi predittori di mortalità anche nei pazienti con precedenti cardio o cerebrovascolari (27). Nella popolazione di Indiani Americani dello *Strong Heart Study* peraltro caratterizzata da un'alta prevalenza di diabetici, il raddoppio dell'albuminuria nel range della normalità comportava, dopo la correzione per i fattori di rischio tradizionali, un aumento del 29% del rischio di eventi cardiovascolari fatali (28). Nel *Framingham Heart Study* bassi livelli di albuminuria sono risultati predittori di eventi cardiovascolari anche nei pazienti con un profilo di rischio basso (29). Infatti, in 1568 soggetti non ipertesi, non diabetici, di mezza età un valore di rapporto albuminuria su creatininuria superiore alla mediana sesso-specifica (ossia ≥ 0.4 mg/mmol per gli uomini o ≥ 0.9 mg/mmol per le donne) era associato ad un rischio indipendente di eventi cardiovascolari tre volte superiore rispetto ai soggetti con il valore al di sotto della mediana.

Sulla base di queste evidenze, alcuni Autori hanno suggerito l'opportunità di ridurre i valori soglia della microalbuminuria al fine di migliorare la predittività di questo test ed ottimizzare la stratificazione del rischio cardiovascolare.

A tale proposito, abbiamo valutato l'associazione tra escrezione urinaria di albumina e massa ventricolare sinistra allo scopo di identificare un *cut-off* di albuminuria in grado di migliorare l'identificazione dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e quindi l'identificazione del profilo di rischio (30). Mediante l'analisi ROC si dimostra che utilizzando un *cut-off* di 1.3 mg/mmol consente di identificare i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra con una specificità del 91% ed una sensibilità del 38%. Abbiamo pertanto proposto l'utilizzo sistematico di un algoritmo diagnostico che prevede dapprima la valutazione dell'albuminuria e successivamente dell'ecocardiogramma (soltanto nei pazienti con un'albuminuria ≤ 1.3 mg/mmol) al fine di identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare con una buona accuratezza limitando tuttavia le risorse economiche impiegate nella ricerca del danno d'organo.

TEST DI VERIFICA

4) Quali dei seguenti segni di danno d'organo subclinico si associano a microalbuminuria?

- Ispessimenti miointimali e placche aterosclerotiche nei vasi extracardiaci
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Entrambi i precedenti

- d. Nessuno dei precedenti
- e. Non è noto.

5) La microalbuminuria in corso di ipertensione essenziale:

- a. È presente nel 2-5% dei pazienti
- b. È presente nel 40-50% dei pazienti
- c. È sempre espressione di nefropatia clinica incipiente
- d. Ha valore predittivo per mortalità cardiovascolare
- e. È da considerarsi un reperto normale

6) La presenza di albumina nelle urine di pazienti con ipertensione primaria:

- a. Non è correlata con il rischio cardiovascolare in presenza di valori inferiori al *cut off* utilizzato per definire la presenza di microalbuminuria
- b. È strettamente correlata con il rischio cardiovascolare anche in presenza di valori inferiori al *cut-off* utilizzato per definire la presenza di microalbuminuria soltanto nei diabetici
- c. La sua riduzione non comporta un beneficio in termini di prognosi cardiovascolare migliore
- d. nessuna delle precedenti
- e. b + c.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

In considerazione della patogenesi multifattoriale della microalbuminuria, analogamente a quanto dimostrato nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (31), è verosimile che un trattamento intensivo e multifattoriale mirato alla correzione dei fattori di rischio possa essere vantaggioso al fine di ridurre le complicanze cardiovascolari e renali nei pazienti con elevata escrezione di albuminuria.

Di recente la valutazione dell'albuminuria si è rivelata un utile parametro per monitorare l'efficacia del trattamento antiipertensivo nel tempo. Nello studio LIFE, indipendentemente dai farmaci utilizzati, le variazioni dell'albuminuria osservate in corso di terapia si accompagnavano a parallele modificazioni della massa ventricolare sinistra (32) e, dato ancor più significativo, una riduzione dell'albuminuria risultava associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari, anche indipendentemente dal controllo pressorio.

Numerosi studi hanno evidenziato una riduzione dell'albuminuria con l'abbassamento dei valori pressori in corso di terapia antiipertensiva. Non è stato ancora completamente delucidato se la classe del farmaco possa influenzare i livelli di albuminuria indipendentemente dal controllo pressorio. Tuttavia, sembra che

l'inibizione del sistema renina angiotensina possa avere un effetto antialbuminurico addizionale rispetto all'entità della riduzione dei valori pressori. Nello studio LIFE, a parità di efficacia antiipertensiva, la riduzione dell'albuminuria nei pazienti trattati con losartan era superiore rispetto ai pazienti trattati con atenololo e la differenza tra i due trattamenti era già evidente al termine del primo anno e si manteneva tale fino alla fine dello studio (33). È stato stimato che circa il 20% della superiorità del losartan in termini di protezione cardiovascolare è proprio dovuta al maggiore effetto antialbuminurico.

Anche l'uso di statine potrebbe essere in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina, come suggerito da alcuni dati preliminari.

Nuovi approcci farmacologici, quali una inibizione più completa del sistema renina angiotensina con antialdosteronici o con gli inibitori della renina o loro associazioni, potrebbero in futuro dimostrare ulteriori benefici.

CONCLUSIONI

Sebbene i meccanismi fisiopatologici responsabili dell'aumentata escrezione urinaria di albumina non siano stati ancora del tutto chiariti, numerose evidenze scientifiche dimostrano il ruolo della microalbuminuria come marcatore integrato di danno d'organo subclinico e come valido predittore indipendente di rischio cardiovascolare e renale. L'escrezione urinaria di albumina dovrebbe pertanto essere misurata in tutti i pazienti affetti da ipertensione per ottimizzare il processo di stratificazione del rischio. Inoltre la riduzione dell'albuminuria potrebbe rappresentare un obiettivo della terapia e pertanto andrebbe monitorata nel tempo.

TEST DI VERIFICA

7) Quale delle seguenti affermazioni è vera riguardo alla microalbuminuria in pazienti con ipertensione essenziale?

- a. È un esame poco costoso ma utile per identificare i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare
- b. È un esame poco costoso ma di scarsa utilità nella gestione del paziente iperteso
- c. È un esame relativamente costoso ma in grado di identificare i pazienti a più elevato rischio cardiovascolare
- d. Ha una sensibilità superiore all'ultrasonografia cardiovascolare nell'identificare i pazienti con danno d'organo

e. Così come nel diabete mellito, è predittiva di nefropatia clinica.

8) Quale delle seguenti affermazioni è vera riguardo il trattamento di pazienti con ipertensione e/o diabete e microalbuminuria?

- I farmaci antiipertensivi che inibiscono il sistema renina-angiotensina sono da preferire a parità di controllo pressorio per il migliore effetto antialbuminurico
- Farmaci di classi diverse conferiscono una simile protezione renale quando la pressione è portata a valori ideali
- Entrambe le precedenti affermazioni sono false
- Entrambe le precedenti sono vere.

9) Nello studio LIFE la maggiore riduzione dell'albuminuria ottenuta con il losartan quanto sembra influenzare l'outcome?

- 0%
- 10%
- 20%
- 50%
- 60%

RIASSUNTO

Il rapporto costo-beneficio del trattamento antiipertensivo è direttamente proporzionale al rischio globale nei pazienti con ipertensione essenziale. È pertanto utile sviluppare test clinici in grado di individuare precocemente, in modo accurato e poco dispendioso, il sottogruppo di pazienti ipertesi a elevato rischio di complicanze invalidanti. Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato il ruolo della microalbuminuria come marcatore integrato di danno d'organo e come predittore indipendente di eventi cardiovascolari e renali. È emerso, inoltre, che la correlazione tra escrezione urinaria di albumina e rischio cardiovascolare è lineare e non presenta alcun valore soglia. Recentemente è stato dimostrato che le variazioni di albuminuria in corso di trattamento si accompagnano a parallele riduzioni di eventi cardiovascolari, indipendentemente dal controllo pressorio. Sulla base di questi risultati la valutazione dell'escrezione urinaria di albumina dovrebbe essere effettuata come test di screening in tutti i pazienti ipertesi. La riduzione dell'albuminuria costituisce un obiettivo del trattamento, anche indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori.

BIBLIOGRAFIA

- Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35: 539-43.
- Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. *J Hypertens* 2004; 22: 907-13.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-266.
- McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Yusuf S. Reevaluation by high-performance liquid chromatography: clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 889-96.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
- Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S67-8.
- Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, et al. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1183-9.
- Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.
- Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, et al. Role of microalbuminuria in the assessment of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl. 1): S39-41.
- Mule G, Cottone S, Vadala A, et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256: 22-9.
- Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 397-403.
- Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15: 519-24.
- Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 360-5.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1882-8.
- Palatini P, Mormino P, Mos L, et al., HARVEST Study Group. Microalbuminuria, renal function and development

- of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 175-82.
16. Agewall S, Persson B, Samuelsson O, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. The Risk Factor Intervention Study Group. *J Hypertens* 1993; 11: 461-9.
 17. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8.
 18. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, 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.
 19. 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.
 20. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S59-62.
 21. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE, PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S18-21.
 22. 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.
 23. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, et al. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. *J Hypertens* 2002; 20: 1315-21.
 24. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al., PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent foscipril treatment to prevent cardiovascular events: a pharmaco-economic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND-IT). *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 432-44.
 25. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-6.
 26. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 111: 32-5.
 27. Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med* 2006; 260: 231-7.
 28. Xu J, Knowler WC, Devereux RB, et al. Albuminuria within the "normal" range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 208-16.
 29. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
 30. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Microalbuminuria and cardiovascular risk assessment in primary hypertension: should threshold levels be revised? *Am J Hypertens* 2006; 19: 728-34.
 31. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
 32. Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, et al. A blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. Losartan Intervention For Endpoint reduction. *J Hum Hypertens* 16; 2002: 591-5.
 33. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, et al., LIFE substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 22; 2004: 1805-11.