

## EDITORIAL

# Microalbuminuria: mecanismos y significado

**S. Casado, A. Vázquez, M. Sierra y C. Caramelo**

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La pared del capilar glomerular se comporta fisiológicamente como una barrera selectiva, permitiendo el proceso de filtración por el que se genera un ultrafiltrado del plasma y restringiendo el paso de las moléculas más grandes, como la de la albúmina y otras proteínas plasmáticas.

La filtración glomerular se verifica gracias a un proceso complejo en el que están implicados factores hemodinámicos como el flujo plasmático renal o la presión hidráulica transcápilar; factores que determinan la presión oncótica de la sangre y finalmente el denominado coeficiente de ultrafiltración, que vendría definido por las propiedades intrínsecas de las estructuras celulares y no celulares que conforman la pared capilar y por el área de superficie de filtración.

Actualmente se acepta que la permeabilidad de la pared capilar depende, por un lado, del diámetro de los poros, y por otro, de la proporción de cargas eléctricas presentes. Sobre estas bases podremos, por tanto, hablar de una permeabilidad selectiva dependiente de la magnitud de apertura de sus poros<sup>1</sup> y de otra dependiente de sus cargas eléctricas o cargas aniónicas<sup>2</sup>.

A pesar de estas barreras naturales operativas en el riñón, en condiciones normales se filtra cierta cantidad de albúmina a través del capilar glomerular dependiente de las fuerzas implicadas en el proceso de filtración y que se considera no selectivo; y si finalmente sólo una mínima proporción (< 20 mg/24 h) aparece en la orina es gracias a la resorción tubular mediada por un proceso de endocitosis<sup>3</sup>.

Algunos estudios en los que se han realizado aclaramientos fraccionales de albúmina y dextranos de diferentes pesos moleculares, confirman que la filtración de albúmina por el capilar glomerular estaría claramente restringida con respecto al dextrano, pues recordando que el diámetro de los poros es de

unos 50 Å, a través del capilar sólo pasarían moléculas de albúmina inferiores a 34 Å de diámetro, mientras que sí lo harían moléculas de dextrano de hasta 60 Å. Este peculiar fenómeno vendría facilitado en primer lugar por la configuración física de la molécula de albúmina, ya que ésta no es esférica como la de dextrano, sino elipsoidal, lo que dificulta su paso a través de la pared capilar<sup>5</sup>. En segundo lugar, hemos de recordar que existe una permeabilidad selectiva dependiente de las cargas eléctricas que se expresan como lugar aniónicos en la pared del capilar glomerular y particularmente en la membrana basal, rica en heparán sulfato y en menor cuantía por la sialo-glico-proteína contenida en las células endoteliales y epiteliales<sup>2</sup>.

En este contexto la albúmina a pH 7 tiene una densidad de aproximadamente 18 cargas negativas, lo que significa que al contactar con la pared capilar, también cargada negativamente, se produciría un rechazo, dificultando su filtración. Algunos estudios experimentales que han utilizado albúmina neutra o proteína cationiadas parecen reforzar esta tesis<sup>6</sup>, aunque otros no la avalen<sup>7</sup>. También otros trabajos que experimentan con dextrano, sulfato, cargado negativamente, confirman que, a igualdad de diámetro su filtración estaría dificultada<sup>8</sup>, como ocurre con la albúmina.

Otras líneas de experimentación que se basa en la modificación del contenido de heparán sulfato y de la carga eléctrica de la membrana basal también apuntan en el mismo sentido<sup>9</sup>, aunque quepan interpretaciones alternativas<sup>10, 11</sup>. Parece que el contenido de heparán sulfato de la membrana basal no sólo actúa como una barrera eléctrica, sino que coopera en el mantenimiento de la integridad estructural de la membrana basal y, en consecuencia, en el diámetro de los poros<sup>12</sup>.

Todos estos datos nos hacen tácitamente aceptar que el proceso de filtración de la albúmina a través del capilar se sustancia sobre todo en la membrana basal sin intervención de las células. Ciertamente la organización de las células endoteliales en el capilar glomerular donde no están dispuestas en forma

Correspondencia: D. S. Casado.  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid.

de monocapa continua, sino que dejan fenestraciones entre ellas, facilitaría esta interpretación aunque estudios experimentales en cultivos de células endoteliales procedentes de aorta bovina sí han detectado receptores para la albúmina y han confirmado la operatividad de mecanismos de endocitosis y transcitosis<sup>13</sup>. El papel que podrían desempeñar las células epiteliales en este proceso tampoco está definido, pero más bien se piensa que estarían mejor dotadas para la resorción de albúmina desde el espacio de Bowman<sup>14</sup>.

## DIABETES MELLITUS

La presencia de microalbuminuria significativa (> 30 - < 300 mg/24 horas) y persistente en sujetos diabéticos se considera expresión de nefropatía incipiente. En este estadio ya se detectan alteraciones ultraestructurales que se traducen en un aumento del grosor de la membrana basal del capilar glomerular que se materializa por un aumento del contenido de colágeno IV, así como de lamelina y fibronectina<sup>15</sup>.

Diversos estudios en los que se analiza la permeabilidad glomerular utilizando dextranos<sup>16</sup> o proteínas<sup>17</sup> de diferente tamaño y carga parecen señalar que inicialmente existiría un aumento de permeabilidad en el riñón diabético dependiente de una disminución de las cargas eléctricas negativas. Si la nefropatía evoluciona hacia un estadio más avanzado se producirían alteraciones dependientes del tamaño de los poros apareciendo proteinuria persistente (> 500 mg/24 horas). En este punto aceptamos el diagnóstico de nefropatía establecida con un curso progresivo hacia la insuficiencia renal terminal.

Ateniéndonos a este planteamiento podemos asumir que en la nefropatía diabética se produce inicialmente una disminución del contenido de heparán sulfato de la membrana, aunque algunos estudios experimentales matizan que este descenso sólo sería relativo, ya que hay que contar con un aumento de masa de la membrana basal<sup>18</sup>. También se menciona que existiría una disminución de las cargas eléctricas por defecto de sulfatación del heparán, lo cual facilitaría la alteración molecular de toda la estructura de la membrana basal, socavando también la selectividad dependiente de los poros, que a su vez se acrecentaría por la alteración estructural que sufre la membrana con aumento de colágeno IV y otros componentes<sup>19</sup>.

Como es sabido, sólo hasta un 40% de los sujetos diabéticos van a desarrollar nefropatía a largo plazo, y, aparte de factores genéticos aún por delimitar, se piensa que la propia alteración metabólica y las alteraciones hemodinámicas renales y glome-

culares son elementos de referencia obligada para entender el proceso de lesión renal en la diabetes.

Los sujetos diabéticos soportan un aumento de flujo plasmático y de presión en el glomérulo, lo que debe condicionar un estiramiento de las células mesangiales que se traduce en un estímulo celular<sup>20</sup>, aumentando así la expresión de diferentes proteínas constituyentes de la MB y de la matriz.

Por otro lado, la propia hiperglicemia, y sobre todo la glicosilación proteica<sup>21</sup>, también modifican la estructura química de la MB y pueden ser factor estimulador de las células del entorno capilar.

La presencia de microalbuminuria, sobre todo si es persistente, constituye un factor de riesgo muy importante para desarrollar nefropatía establecida tanto en la DMID como en la DMNID. En este estadio, el tratamiento puede enlentecer el curso de la nefropatía, pero no lo puede detener.

Los pacientes con microalbuminuria también se caracterizan por un aumento de prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI)<sup>22</sup> y otras complicaciones cardiovasculares, en cuya génesis, aparte de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, también pueden intervenir los productos avanzados de glicosilación<sup>23</sup>.

Algunos estudios prospectivos como el DDCTD demuestran que el control de la glicemia manteniendo unos niveles de HgAC < 7 es un buen argumento para reducir el daño renal<sup>24</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión (ECA) administrados en diabéticos con microalbuminuria y PA normal pueden normalizar la tasa de albúmina urinaria en algunos pacientes<sup>25</sup>, mientras que en sujetos con nefropatía establecida reducen la proteinuria y enlentecen la evolución, aun cuando la PA no descienda significativamente<sup>26, 27</sup>. Estos datos parecen indicar que lo importante sería reducir la presión intraglomerular, con lo que disminuiría la presión hidráulica transcápilar, dificultando el mecanismo difusivo y convectivo de pérdida de albúmina. Recientemente<sup>28</sup> se han publicado unos resultados que aportan una hipótesis interesante, según la cual la excreción de albúmina glicosilada es mayor que la de albúmina intacta en sujetos con insuficiencia renal, lo que abre una línea nueva que dependería de la estructura química de la albúmina.

## HIPERTENSION ARTERIAL

En pacientes hipertensos no diabéticos también se puede detectar microalbuminuria en un porcentaje todavía por concretar, pero que algunos investigadores sitúan hasta en un 40%<sup>29</sup>. El significado clínico patológico de esta alteración está aún por definir, pero en este contexto hay algunas re-

ferencias que sugieren que la presencia de microalbuminuria sería predictor de una mayor repercusión cardiovascular<sup>30-32</sup> probablemente por la presencia concomitante en estos sujetos de una forma de hipertensión más grave<sup>33</sup> o de alteraciones lipídicas más intensas<sup>34</sup> o tal vez por la asociación de un mecanismo de resistencia insulínica<sup>35</sup>, al que se le imputan mecanismos inductores de lesión macro y microvascular, sin que esté probado que la insulina «per se» aumente la permeabilidad capilar o la albúmina<sup>36</sup>. La posibilidad de que la microalbuminuria sea marcador de lesión incipiente de nefroangiosclerosis también se ha considerado, aunque algunos estudios ultraestructurales no han podido demostrar lesiones del capilar glomerular<sup>37</sup>, como ocurre en los diabéticos, por lo que el tema permanece abierto a nuevas aportaciones.

Con respecto a la fisiopatología de la microalbuminuria en sujetos hipertensos, algunos trabajos señalan que este fenómeno sería más frecuente en pacientes hipertensos con sensibilidad a la sal<sup>38</sup>. Estudios más intencionales enfatizan que tras una sobrecarga de sal estos sujetos muestran un incremento de la microalbuminuria con descenso del flujo plasmático renal y aumento de la fracción filtrada facilitada, precisamente, por un aumento de la presión intraglomerular<sup>39</sup>. Los factores que subyacen y podrían facilitar estas alteraciones de la hemodinámica renal ante una sobrecarga de sal en sujetos sensibles no están bien perfilados, pero entre otros posibles se han señalado: una posible disfunción endotelial<sup>40</sup>, que dificultaría la vasodilatación de la médula renal y la natriuresis y crearía las condiciones hemodinámicas para el desarrollo de una mayor resistencia insulínica<sup>41</sup>, la cual potenciaría la retención de sodio. En un trabajo reciente<sup>42</sup> se ha encontrado una correlación significativa entre la presencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos y la positividad de marcadores de lesión endotelial sistémica como el factor VIII de Von Willebrand. Estos datos apoyan, por lo tanto, la importancia de la microalbuminuria como marcador en patología vascular en no diabéticos.

Probablemente la microalbuminuria dependiente de HTA no es un fenómeno tan selectivo como en la DM<sup>43</sup>, y algunos estudios prospectivos utilizando diferentes fármacos antihipertensivos parecen sugerir que la reducción de la tasa de albúmina eliminada por orina en sujetos hipertensos sería sobre todo dependiente del descenso de la PA sistémica y no tanto del tipo de fármaco utilizado<sup>44</sup>. No obstante otros trabajos parecen apuntar que también en este tipo de pacientes, al igual que en diabéticos, los inhibidores del ECA serían más eficaces<sup>45</sup>, de

donde se puede inferir que el aumento de presión intraglomerular sería, sobre otros posibles, el factor clave en el proceso de microalbuminuria de los sujetos hipertensos.

En definitiva, no conocemos con precisión cuáles son los factores determinantes de microalbuminuria ni la secuencia fisiopatológica, pero se ha señalado que pudiera existir una interrelación. Hipotéticamente podríamos considerar que inicialmente existe una disfunción endotelial que, por un lado y a través de la disminución de la perfusión muscular, facilita la resistencia a la insulina, la cual a nivel renal aumenta la resorción de sodio; este trastorno también estaría facilitado por el déficit de NO, con lo que se crearían las condiciones para el desarrollo de una situación de hipertensión sal sensible y para que sean operativas las coordinadas hemodinámicas glomerulares favorables al desarrollo de microalbuminuria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chang RLS, Ueki IF, Troy JL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM: Permeability of the glomerular capillary wall to macromolecules II. Experimental studies in rats using neutral dextrans. *Biophys J* 15: 887-906, 1975.
2. Kanwar YS, Farquhar MG: Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 1303-1307, 1979.
3. Maac T, Johnson V, Kau ST y cols.: Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular-weight proteins: A review. *Kidney Int* 16: 251, 1979.
4. Comper WD, Glasgow EF: Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int* 47: 1242-1251, 1995.
5. Adal Y, Pratt L, Comper WD: Transglomerular transport of DEAE dextran in the isolated perfused kidney. *Microcirculation* 1: 169-174, 1994.
6. Rennke HG, Patel Y, Venkatachalam MA: Glomerular filtration of proteins. Clearance of anionic, neutral and cationic horseradish peroxidase in the rat. *Kidney Int* 13: 324-328, 1978.
7. Puertell JN, Pesce AJ, Clyne DH, Miller WC, Pollack VE: Isoelectric point of albumin: Effect on renal handling of albumin. *Kidney Int* 16: 366-376, 1979.
8. Maddox DA, Deen WM, Brenner BM: Glomerular filtration. In *Handbook of physiology-renal physiology* (Chapt. 13), pp. 545-638, 1992.
9. Deen WM, Satvat B, Jamieson JM: Theoretical model for glomerular filtration of charged solutes. *Am J Physiol* 241: F126-F139, 1980.
10. Zamparo O, Comper WD: Model anionic polysaccharide matrices exhibit lower charge selectivity than is normally associated with kidney ultrafiltration. *Biophys Chem* 38: 167-178, 1990.
11. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glasscock RH, Robertson CR, Brenner BM: Permeability of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 61: 72-78, 1978.
12. Born Van den J, Huevel Van den LPWJ, Bakker MAM, Veerkamp JH, Assman KJM, Berden JHM: A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. *Kidney Int* 41: 115-123, 1992.

## S. CASADO y cols.

13. Antohe F, Dobrilla L, Heltianu C, Simionescu N, Simionescu M: Albumin binding proteins function in the receptor-mediated binding and transcytosis of albumin across cultured endothelial cells. *Eur J Cell Biol* 60: 268-275, 1993.
14. Farquhar MG, Wissig SL, Palade GE: Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med* 113: 47-66, 1961.
15. Adler S: Structure-function relationships associated with extracellular matrix alterations in diabetic glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 5: 1165-1172, 1994.
16. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Vidal P, Norgaard K, Andreassen HB, Feldt-Rasmussen B: Size- and charge selectivity of glomerular filtration in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetologia* 36: 244-251, 1993.
17. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T: Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15: 1181-1191, 1992.
18. Born Van den J, Kraats van AA, Bakker MAH y cols.: Selective proteinuria in diabetic nephropathy in the rats is associated with a relative decrease in glomerular basement membrane heparan sulphate. *Diabetologia* 38: 161-172, 1995.
19. Born Van den J, Berden JHM: Is microalbuminuria in diabetes due to changes in glomerular heparan sulphate? *Nephrol Dial Transplant* 10: 1277-1279, 1995.
20. Cortés P, Riser BL, Zhao X, Narins FG: Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain: Mediators of glomerular pressure injury. *Kidney Int* 45: S11-S16, 1994.
21. Anderson SS, Tsilibary EC, Charonis AS: Nonenzymatic glycosylation-induced modifications of intact bovine kidney tubular basement membrane. *J Clin Invest* 92: 3045-3052, 1993.
22. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS: Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 7: 801-807, 1994.
23. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H: Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6434-6438, 1993.
24. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329: 977-986, 1993.
25. Viverti GC: On behalf of microalbuminuria captopril study group (abstract). *XIII International Congress of Nefrology*. VI: 66, 1995.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: For the collaborative study group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *The New Eng J of Med* 329: 1456-1462, 1993.
27. Casado S, Carrasco MA, Arrieta FJ, Herrera JL: Effects of captopril in diabetic patients with different degrees of blood pressure and proteinuria (abstract). *Postg Med Journ* 64: S3-S5, 1988.
28. Donnelly S: Accumulation of glycated albumin in end stage renal failure: evidence for the principle of «physiological microalbuminuria». *Am J Kidney* 28: 62-66, 1996.
29. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G: Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephrol* 61: 94-97, 1992.
30. Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L, Mangano MT, Carapelle E, Nardi E, Andronico G, Fulantelli MA, Marcellino T, Seddio G: Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 7 (suppl. 6): 5332-5333, 1989.
31. Redon J, Gómez-Sánchez MA, Baldo IE, Casal MC, Fernández ML, Miralles MA, Gómez-Pajuelo C, Rodicio JL, Ruilope LM: Microalbuminuria in male hypertensive patients. *J Hypertens* 9 (suppl. 6): 5148-5149, 1994.
32. Bielsenbach G, Zazgornik J: High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 41: 211-218, 1994.
33. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 7: 23-29, 1994.
34. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani A y cols.: Increased serum levels of lipoprotein (a) in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 4: 529A, 1993.
35. Haffner SM, Gruber MKK, Hazuda HP: Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factor in nondiabetic subjects. *Arteriosclerosis* 5: 727-731, 1990.
36. Nannipieri M, Rizzo L, Rapuano A, Pilo A, Micoli R, Berloto A y cols.: Increased transcapillary escape rate of albumin in type II patients with microalbuminuria. *Diabetologia* (suppl. 1): A16. Abstract 1994.
37. Titouf VN, Tarasov AB, Sokolova RI, Volkova EL, Arabidze GG: A comparison of selective microproteinuria with histomorphology of the kidneys in patients with arterial hypertension. *Lab Delo* 43-48, 1989.
38. Campese VM, Karubian F, Bigazzi R: Hemodynamic alterations and urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 21: 15-21, 1993.
39. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM: Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal cardiovascular risk factors. *Hypertension* 23: 195-199, 1994.
40. Sherrer U, Randin D, Vollender P, Vollender L, Nicod P: Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 94: 2511-2515, 1994.
41. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, Chiapponi I, Sghern G, Baldari G, Natali A, Ferrannini E, Campese VM: Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension* 23 (Part 1): 681-687, 1994.
42. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi O, Melillo E, Del Omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, Di Bello V: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 344: 14-18, 1994.
43. Casado S, López Farré A, Caramelo C: Permeabilidad glomerular y microalbuminuria. *Hipertensión* 13: 207-209, 1996.
44. Erley CM, Haefele U, Heyne N, Braun N, Rislis T: Microalbuminuria in essential hypertension-reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 21: 810-815, 1993.
45. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VM: Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med* 93: 525-528, 1992.