

## Dosagem de Microalbuminúria em Hipertensos e em Pacientes Portadores de Doença Coronariana

*Determination of Microalbuminuria in Hypertensive Patients and in Patients with Coronary Artery Disease*

Ricardo Pereira Silva, Karinne Cisne, Jerusa Mara de Oliveira, Marcos Kubrusly, Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho, Pedro José Negreiros de Andrade

Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A taxa normal de excreção de albumina em 24 horas é de 20 mg. A taxa persistente de 30 a 300 mg/dia é chamada de microalbuminúria (MA) e está relacionada com maior prevalência de doença cardiovascular.

**Objetivo:** Determinar a prevalência de microalbuminúria em um grupo de hipertensos e em um grupo de portadores de doença coronariana; e determinar a relação da presença de microalbuminúria com hipertensão arterial, diabetes melitus, dislipidemia, tabagismo e obesidade.

**Métodos:** Determinamos a presença de microalbuminúria num grupo de hipertensos (73 indivíduos) e num grupo de coronariopatas (39 indivíduos), e comparamos com um grupo-controle (43 indivíduos). Considerou-se como microalbuminúria a relação albumina/creatinina maior que 30 e menor que 300 em amostra isolada de urina matinal. Na análise estatística, foram utilizados os testes do qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

**Resultados:** A microalbuminúria esteve presente em 9,5% dos hipertensos, em 33% dos coronariopatas e não esteve presente em nenhum indivíduo do grupo-controle. Ao analisar a ocorrência de microalbuminúria segundo os diversos parâmetros clínicos, independentemente do grupo a que pertenciam, verificamos correlação estatisticamente significativa com idade, diabetes e dislipidemia.

**Conclusão:** 1) A prevalência de microalbuminúria em indivíduos hipertensos é elevada, sendo ainda mais elevada em portadores de doença coronariana; 2) existe correlação da presença de microalbuminúria com idade, diabetes e dislipidemia. (Arq Bras Cardiol 2008; 90(2): 108-113)

**Palavras-chave:** Albuminúria/complicações, hipertensão, coronariopatia.

### Summary

**Background:** The normal 24-hour albumin excretion rate is of 20 mg. A persistent rate of 30 to 300 mg/day is called microalbuminuria and is related to a higher prevalence of cardiovascular disease.

**Objective:** 1) To determine the prevalence of microalbuminuria in a group of hypertensive patients and in a group of patients with coronary artery disease; 2) To determine the relationship between the presence of microalbuminuria and hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and obesity.

**Methods:** The presence of microalbuminuria in a group of hypertensive patients (73 individuals) and in a group of patients with coronary artery disease (39 individuals) was determined and compared with a control group (43 individuals). Microalbuminuria was defined as an albumin/creatinine ratio higher than 30 and lower than 300 in a spot morning urine sample. The chi-square test and the Fisher's exact test were used in the statistical analysis.

**Results:** Microalbuminuria was present in 9.5% of the hypertensive individuals and in 33% of the patients with coronary artery disease, and was absent in individuals of the control group. When the occurrence of microalbuminuria was analyzed according to the different clinical parameters, regardless of the group involved, a statistically significant correlation was found with age, diabetes and dyslipidemia.

**Conclusion:** 1) The prevalence of microalbuminuria in hypertensive individuals is high, and is even higher in patients with coronary artery disease; 2) There is a correlation of the presence of microalbuminuria with age, diabetes and dyslipidemia. (Arq Bras Cardiol 2008;90(2):99-103)

**Key words:** Albuminuria/complications; hypertension; coronary disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ricardo Pereira Silva •

Rua República do Líbano, 630/1002 - Meireles - 60160-140 - Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: rpsilva@cardiol.br, ricardop@ufc.br

Artigo recebido em 07/05/07; revisado recebido em 22/06/07; aceito em 15/10/07.

## Introdução

A taxa normal de excreção de albumina em 24 horas é de 20 mg. A taxa persistente de 30 a 300 mg/dia é chamada de microalbuminúria (MA).

A coleta de urina de 24 horas é o método padrão para a detecção de microalbuminúria, embora sua detecção também possa ser realizada com a coleta da primeira micção do dia<sup>1,2</sup>.

O efeito do volume pode ser evitado pelo cálculo da relação albumina/creatinina, numa amostra de urina<sup>3</sup>.

As três grandes limitações para a dosagem de microalbuminúria são: exercícios vigorosos que podem causar aumento transitório na excreção de albumina<sup>4</sup>; alteração, durante o dia, na relação entre a coleta de uma única micção e a coleta de 24 horas, a correlação é melhor se as amostras são obtidas no meio da manhã<sup>5</sup>; a precisão da relação albumina/creatinina diminui se a excreção de creatinina for muito diferente do valor estimado, como ocorre em homens muito musculosos ou em indivíduos caquéticos<sup>6</sup>.

Estudos preliminares demonstraram que a microalbuminúria representava a manifestação clínica mais precoce da nefropatia diabética, e sua dosagem passou a ser recomendada para a avaliação inicial e para o acompanhamento em diabéticos.

Estudos posteriores demonstraram que havia associação entre microalbuminúria e doença cardiovascular tanto em diabéticos quanto em não-diabéticos.

O estudo HOPE mostrou que a presença de microalbuminúria estava associada ao aumento do risco relativo de desfechos primários (infarto do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular). O risco de um evento cardiovascular adverso aumentou progressivamente com o aumento dos níveis de microalbuminúria<sup>7</sup>.

Numa análise posterior do estudo LIFE, com hipertensos com evidência eletrocardiográfica de hipertrofia do ventrículo esquerdo, foi observado que, para cada aumento de 10 vezes na relação albumina/creatinina, o risco de infarto ou AVC aumentou em 57% e o risco de morte cardiovascular em 98% para pacientes não-diabéticos. Os respectivos aumentos nos diabéticos foram de 39% e 47%<sup>8</sup>.

Numa análise do estudo PREVENT, observou-se um aumento no risco relativo de mortalidade cardiovascular de 1,35 para cada duplicação do valor da albuminúria<sup>9</sup>.

Em indivíduos idosos, a combinação de microalbuminúria e hiperinsulinemia, um reflexo da resistência à insulina, está associada com aumento no risco de eventos e mortalidade coronariana<sup>10</sup>.

Mesmo níveis extremamente baixos de microalbuminúria podem estar associados a aumento no risco cardiovascular, como mostra o Estudo do Coração da Cidade de Copenhague. Pacientes com albuminúria superior a 6,9 mg/dia tiveram um risco relativo de morte de 1,9 e risco de doença coronariana de 2,0<sup>11</sup>.

Ainda não se conhece o mecanismo que explica a associação entre microalbuminúria e doença cardiovascular. A microalbuminúria em não-diabéticos parece ser um sinal dos rins de que a vasculatura, principalmente do endotélio, não está funcionando adequadamente. Esse fato pode ser

comprovado pelas seguintes evidências: 1) a vasodilatação em resposta a alguns estímulos está reduzida em indivíduos idosos normais com microalbuminúria quando comparados aos que não apresentam microalbuminúria<sup>12</sup>; 2) entre os hipertensos não-diabéticos, aqueles com microalbuminúria apresentaram níveis mais elevados do fator de von Willebrand do que aqueles sem microalbuminúria; como o fator de von Willebrand tem sido associado a trombose oclusiva, o aumento desse fator pode contribuir para o aumento da doença cardiovascular<sup>13</sup>.

Entre os hipertensos não-diabéticos, a microalbuminúria está associada com maiores níveis de pressão, maiores níveis de colesterol e menores níveis de HDL<sup>14</sup>.

Os objetivos deste trabalho são: determinar a prevalência de microalbuminúria em um grupo de hipertensos e em um grupo de portadores de doença coronariana, e determinar a relação da presença de microalbuminúria com hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo e obesidade.

## Material e método

### Pacientes

*Critérios de inclusão* - pacientes hipertensos e portadores de doença coronariana atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio. Como grupo-controle, utilizamos funcionários saudáveis do mesmo hospital.

Consideramos hipertensos os indivíduos com três ou mais medidas de pressão arterial maiores ou igual a 140/90 mmHg, ou que tinham previamente o diagnóstico de hipertensão arterial e estavam usando anti-hipertensivos. Foram considerados diabéticos os indivíduos com pelo menos duas medidas de glicemia em jejum superiores a 125 mg/dl ou que estavam em tratamento para diabetes com hipoglicemiante oral e/ou insulina. Dislipidêmicos, os pacientes que apresentaram níveis de colesterol superior a 200 mg/dl ou triglicérides superior a 150 mg/dl ou que estavam em tratamento com drogas hipolipemiantes. Foram considerados tabagistas os indivíduos que fumaram qualquer quantidade de cigarros no último ano.

No grupo de doença coronariana, incluíram-se os pacientes com comprovação angiográfica de lesão severa (estenose > 70%) em pelo menos uma coronária.

*Critérios de exclusão* - foram excluídos os pacientes com creatinina superior a 2 mg/dl.

### Métodos

Depois da medida do peso e aferição da altura, calculou-se o índice de massa corpórea (IMC) pela fórmula:  $IMC = \text{Peso} / \text{altura}^2$ . Consideraram-se os seguintes aspectos: sobrepeso com IMC maior ou igual a 25 e obeso com IMC maior ou igual a 30.

Mediu-se a circunferência abdominal, que foi considerada aumentada quando maior que 80 cm em mulheres ou maior que 90 cm em homens.

Considerou-se microalbuminúria a relação albumina/creatinina maior que 30 em amostra isolada de urina matinal.

## Análise Estatística

A comparação do grupo portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e do grupo portador de doença arterial coronariana (DAC) com o grupo-controle, segundo os diversos parâmetros, clínicos foi realizada utilizando-se o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

Para determinar se a incidência de MA entre os pacientes com DAC era diferente da incidência entre os pacientes com HAS e entre os indivíduos do grupo-controle, utilizamos a análise de proporções, com o teste para proporção amostral (binomial).

Para aferir a suposta importância da microalbuminúria, do IMC, da circunferência abdominal, do tabagismo, da dislipidemia, do diabetes melito e da hipertensão arterial como fatores determinantes da doença arterial coronariana, os três grupos originais (DAC, HAS e controle) foram reunidos para servir como base de uma análise multivariada logística. Para que isso fosse possível, os pacientes de cada grupo receberam as variáveis auxiliares necessárias para marcar sua filiação original. Considerando a doença arterial coronariana como variável dependente e todas as outras citadas anteriormente como independentes, iniciou-se a procura pelo modelo mais apropriado. Partiu-se de um modelo que contemplava todas as variáveis independentes, e usaram-se as técnicas tradicionais de inserção e eliminação de variáveis.

Considerou-se como estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## Resultados

O grupo de hipertensos contou com 73 indivíduos (23% do sexo masculino), o grupo de coronariopatas com 39 indivíduos (43% do sexo masculino) e o grupo-controle com 43 indivíduos (9% do sexo masculino)

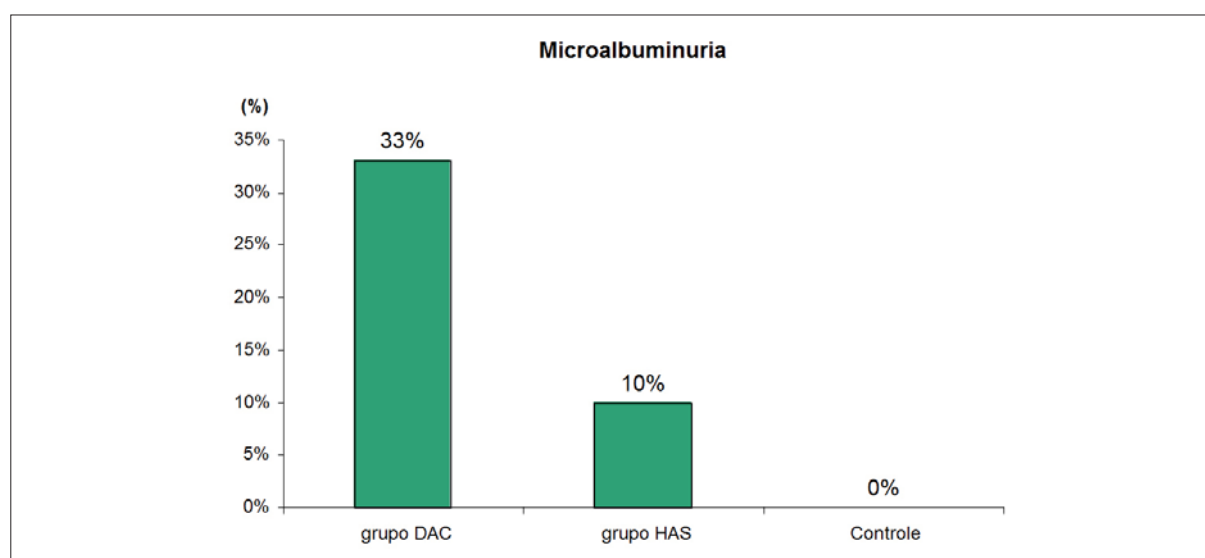
Quando comparamos o grupo de hipertensos com o grupo-controle, observamos que os hipertensos eram mais idosos e mais obesos. Nesse grupo, havia maior proporção de

diabéticos, dislipidêmicos e portadores de microalbuminúria. Quando se comparou o grupo de coronariopatas com o grupo-controle, observou-se que os coronariopatas eram predominantemente do sexo masculino e mais idosos. Nesse grupo, verificou-se maior proporção de diabéticos, dislipidêmicos e portadores de microalbuminúria. A microalbuminúria esteve presente em 9,5% dos hipertensos, em 33% dos coronariopatas e não foi constatada em nenhum indivíduo do grupo-controle (tab. 1 e fig. 1). Ainda quanto à microalbuminúria, observamos diferença estatisticamente significativa quando comparamos o grupo DAC com o grupo controle ( $p < 0,001$ ), o grupo HAS com o grupo-controle ( $p < 0,001$ ) e o grupo DAC com o grupo HAS ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 1 - Comparação do grupo HAS e do grupo DAC com grupo-controle, segundo os diversos parâmetros clínicos**

	HAS n (%)	DAC n (%)	Grupo-controle n (%)
Masc./fem. (proporção masc.)	17/56 (23%)	17/22 (43%)#	4/39 (9%)
DM	14 (19,1%)#	20 (51,2%)#	1 (2,3%)
Dislipidemia	40 (54,7%)#	30 (76,9%)#	5 (11,6%)
Tabagismo	7 (9,5%)	2 (5,1%)	7 (16,2%)
Circunferência abdominal aumentada	69 (94,5%)*	31 (79,4%)	35 (81,3%)
Obeso	27 (36,9%)#	6 (15,3%)	4 (9,3%)
Sobrepeso	33 (45,2%)	17 (43,5%)	17 (39,5%)
Idade > 55 anos	38 (52%)#	30 (76%)#	
Microalbuminúria	7 (9,5%)*	13 (33,3%)#	0 (0%)
Total	73	39	43

HAS - grupo com hipertensão arterial sistêmica; DAC - grupo portador de doença arterial coronariana; \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ .



**Fig. 1 - Incidência da microalbuminúria nos três grupos.**

Quando se analisou a ocorrência de microalbuminúria segundo os diversos parâmetros clínicos, independentemente do grupo a que os indivíduos pertenciam, verificamos correlação estaticamente significativa com idade, diabete e dislipidemia (tab. 2). Quando analisamos microalbuminúria com o peso dos indivíduos, não encontramos microalbuminúria em nenhum dos 37 indivíduos obesos, mas constatamos microalbuminúria em 13 dos 67 indivíduos com sobrepeso (19,4%) e em 7 dos 39 indivíduos com peso ideal (17,9%). Quando agrupamos os obesos com os indivíduos com sobrepeso, encontramos prevalência de apenas 13%, que é inferior aos indivíduos com peso ideal.

Quando se testou a importância da microalbuminúria, do IMC, da circunferência abdominal, do tabagismo, da dislipidemia, do diabete melito e da hipertensão arterial como fatores determinantes da existência de doença coronariana, observou-se que o diabete melito, a dislipidemia e a microalbuminúria foram determinantes. Um paciente com microalbuminúria tem 4,5 vezes mais chance de apresentar doença arterial coronariana quando comparado com aquele sem microalbuminúria. O paciente com diabete melito apresenta 4,3 vezes mais chance, e aquele com dislipidemia tem 4,1 vezes mais chance.

## Discussão

Sabe-se que a microalbuminúria é um fator de risco para doença cardiovascular, mas não se sabe se essa associação é devida ao efeito da microalbuminúria no desenvolvimento da aterosclerose subclínica ou se a microalbuminúria desestabiliza a aterosclerose subclínica, levando a eventos clínicos. Cao e cols.<sup>15</sup> avaliaram uma população de 3.312 participantes do "Cardiovascular Health Study" com pesquisa de MA. Os participantes foram divididos em três grupos: indivíduos sem

DM ou HAS (33%), hipertensos (52%), diabéticos com ou sem HAS (15%). Para cada um dos três grupos, o risco relativo de doença cardiovascular na presença de MA aumentou 1,7 a 1,8 vezes. No entanto, a MA não esteve associada com risco de aterosclerose subclínica na ausência de HAS ou DM, o que pode significar que o mecanismo de associação da MA com doença cardiovascular envolve desestabilização do sistema vascular, levando à doença clinicamente aparente<sup>15</sup>.

Segundo Cirillo, o principal correlato da microalbuminúria é a pressão arterial, sistólica ou diastólica. A relação entre pressão arterial e microalbuminúria é contínua e gradual porque a prevalência da microalbuminúria aumenta com a severidade da hipertensão. Para hipercolesterolemia, tabagismo e diabete, os dados são menos contundentes, mas apontam para uma associação positiva independente com microalbuminúria<sup>16</sup>.

A prevalência de microalbuminúria em hipertensos em nosso trabalho foi de 9,5%, valor um pouco inferior ao que foi detectado por outros autores<sup>17</sup>.

A prevalência de microalbuminúria nos nossos pacientes obesos ou com sobrepeso foi de apenas 13%, inferior ao grupo com peso ideal (17,9%). Valensi e cols.<sup>18</sup> encontraram prevalência de microalbuminúria nos obesos de até 12%. Quando a hipertensão arterial era associada à obesidade, a prevalência chegava até 19%<sup>18</sup>. Em outro estudo com indivíduos obesos ou com sobrepeso, a obesidade centrípeta implicou risco 18 vezes maior de microalbuminúria em relação a indivíduos magros, enquanto nos obesos com distribuição periférica o risco foi de 4 vezes<sup>19</sup>. Estudo brasileiro demonstrou tendência a níveis limítrofes de microalbuminúria noturna, mais elevada em obesos normotensos com distribuição central de gordura<sup>20</sup>.

Encontramos em nossos dados alta prevalência de microalbuminúria em pacientes portadores de coronariopatia (33%). Desde a década passada, demonstrou-se a associação de microalbuminúria com doença coronariana, quando Tuttle e cols.<sup>21</sup> estudaram 308 pacientes submetidos a coronariografia, determinando previamente a relação da albumina/creatinina em amostra isolada de urina matinal. A excreção de albumina urinária (EAU) em pacientes com DAC foi significativamente maior do que nos pacientes sem DAC. A excreção da albumina aumentou progressivamente com a severidade da DAC. Em pacientes sem DM, foi observado relação da EAU com DAC, mas ela foi mais pronunciada nos diabéticos. Em análise de regressão múltipla, o risco relativo para DAC severa foi de 2,2 para MA<sup>21</sup>.

A relação da MA com DAC parece sofrer influência étnica. Tillin e cols.<sup>22</sup> estudaram população londrina composta por 1.460 europeus, 946 asiáticos e 559 afro-caribenhos e observaram associação de MA com prevalência e mortalidade de DAC apenas para homens asiáticos e mulheres européias. Deve-se ressaltar que, neste trabalho, o critério diagnóstico para DAC é muito discutível, pois inclui apenas a história clínica e as alterações eletrocardiográficas<sup>22</sup>. A MA está presente não só na isquemia manifesta, mas também na silenciosa<sup>23</sup>.

Ainda em relação à DAC, a MA foi estudada em pacientes sem diabete e com história prévia de infarto do miocárdio,

**Tabela 2 - Relação entre a ocorrência de microalbuminúria e as variáveis clínicas**

Variáveis	Microalbuminúria -	Microalbuminúria +	p
<b>Sexo</b>			
Feminino	102 (87,2%)	15 (12,8%)	1,000
Masculino	33 (86,8%)	5 (13,2%)	
<b>Idade</b>			
18 a 55 anos	81 (95%)	4 (5%)	0,001
56 a 83 anos	54 (77%)	16 (23%)	
<b>IMC</b>			
16,7 a 24,9	44 (86,2%)	7 (13,8%)	0,831
25 a 42,5	91 (87,5%)	13 (12,5%)	
<b>Circ. abdominal</b>			
normal	15 (75%)	5 (25%)	0,143
aumentada	120 (88,9%)	15 (11,1%)	
<b>Diabete</b>			
ausente	109 (91,5%)	10 (8,5%)	0,004
presente	25 (71,4%)	10 (28,6%)	
<b>Dislipidemia</b>			
ausente	70 (94,5%)	4 (5,5%)	0,008
presente	60 (80%)	15 (20%)	
<b>Tabagismo</b>			
ausente	120 (86%)	19 (14%)	0,696
presente	15 (93%)	1 (7%)	

e observou-se que ela estava presente em 11% desses pacientes. A EAU também esteve associada com aumento da espessura do complexo íntimo-média na artéria braquial e carotídea<sup>24</sup>.

Quanto à doença arterial periférica (DAOP), também se observou relação da MA com esta entidade. Pesquisadores espanhóis estudaram 141 pacientes com síndrome coronariana aguda, dividindo-os em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de DAOP e observaram que a MA era significativamente mais elevada no grupo com DAOP<sup>25</sup>. No ano seguinte, pesquisadores turcos estudaram população de 65 pacientes com DAOP que se submeteram a coronariografia e observaram que a EAU foi significativamente maior no grupo com DAC que no grupo sem DAC. Cumpre salientar que os autores utilizaram critério para diagnóstico de DAC bastante abrangente: a presença de estenose coronariana a partir de 25%<sup>26</sup>.

Concluímos então que: 1) a prevalência de microalbuminúria

em indivíduos hipertensos é elevada, sendo ainda mais elevada em portadores de doença coronariana; 2) existe correlação da presença de microalbuminúria com idade, diabetes e dislipidemia; 3) a microalbuminúria é um forte preditor para a existência de doença coronariana.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

A determinação da relação da albumina/creatinina urinária foi realizada com recursos do Laboratório Sanofi.

#### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação acadêmica deste estudo a programa de pós-graduação.

## Referências

1. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eikjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1995; 18: 572-81.
2. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1357-61.
3. Nakamura Y, Myers BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes*. 1988; 37: 1202-11.
4. Jefferson JG, Greene SA, Smith MA, Smith RF, Griffin NK, Baum JD. Urine albumin to creatinine ratio response to exercise in diabetes. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 305-10.
5. Gisberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983; 309:1543-6.
6. Mattix HJ, Hsu Cy, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1034-9.
7. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individual. *JAMA*. 2001; 286: 421-6.
8. 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. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 901-6.
9. Hillege HL, Fidler V, Diercks G, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106: 1777-82.
10. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria: a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation*. 1995; 90: 831-7.
11. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary disease and death independently of renal function, hypertension and diabetes. *Circulation*. 2004; 110: 32-5.
12. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation*. 2001; 103: 1869-74.
13. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994; 344: 14-8.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 973-95.
15. Cao JJ, Barzilay JJ, Peterson D, Manolio TA, Psaty BM, Kuller L, et al. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2006; 187 (2): 372-7.
16. Cirillo M, Lombardi C, Bilancio G, Chiricone D, Stellato D, De Santo NG. Urinary albumin and cardiovascular profile in the middle-aged population. *Semin Nephrol*. 2005; 25 (6): 367-71.
17. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (3): 445-59.
18. Valensi P, Assayag M, Busby M, Pariès J, Lormeau B, Attali JR. Microalbuminuria in obese patients with and without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20 (6): 574-9.
19. Mulyadi L, Stevens C, Munro S, Lingard J, Birmingham M. Body fat and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. *Ann Nutr Metab*. 2001; 45 (2): 67-71.
20. Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann Junior O. Visceral obesity, hypertension and cardio-renal risk: a review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49 (2):196-204.
21. Tuttle K, Puhlman ME, Cooney SK, Short R. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34 (5): 918-25.
22. Tillin T, Forouhi N, McKeigue P, Chaturvedi N. Microalbuminuria and coronary heart disease risk in an ethnically diverse UK population: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3702-10.
23. Chico A, Tomas A, Novials A. Synt myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria. *Endocrine*. 2005; 27: 213-7.
24. Henareh L, Jogerstrand T, Agewall S. Microalbuminuria in patients with previous myocardial infarction. *Kidney Int*. 2006; 69 (1): 178-83.

## Artigo Original

- 
25. Huelmos A, Jimenez J, Guijarro C, Belinchón JC, Puras E, Sanchez C, et al. Underrecognized peripheral artery disease in patients with acute coronary syndrome: prevalence of traditional and emergent cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58 (12): 1403-10.
26. Sonmez K, Eskisar AO, Demir D, Yazicioglu MV, Mutlu B, Dogan Y, et al. Increased urinary albumin excretion rates can be a marker of coexisting coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Angiology.* 2006; 57 (1): 15-20.