

Correlación entre microalbuminuria, grado de estenosis y ateromatosis coronaria en el infarto

Jorge Emiliano Carrillo Guevara,* David Arturo Sánchez Islas,* Carlos Cano Ramírez,** Tobías Rotberg Jagode***

RESUMEN

Antecedentes: la microalbuminuria es la excreción de concentraciones muy bajas de albúmina en la orina. Este padecimiento se manifiesta de diferente manera cuando se tiene un cuadro isquémico coronario. Las manifestaciones pueden aparecer en las primeras horas del inicio del evento cardiovascular y marcan un pronóstico para la evolución y mortalidad intrahospitalaria.

Objetivo: evaluar si las concentraciones de microalbuminuria se relacionan con la aterosclerosis coronaria y el grado de estrechamiento de la lesión u otros segmentos coronarios producidos por un infarto.

Pacientes y método: estudio observacional y transversal al que se incluyeron pacientes del Centro Médico ABC con infarto agudo de miocardio, angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST. A todos los pacientes se les practicó coronariografía con fines diagnóstico-terapéuticos. Se determinó la concentración de microalbuminuria para relacionarla con los hallazgos angiográficos de estenosis, ateromatosis y concentración de proteína C reactiva.

Resultados: se registraron 37 pacientes: 27 (72.9%) con microalbuminuria y 10 (27.02%) sin microalbuminuria. La media de edad fue 55.9 ± 13 vs 65.5 ± 17 años; hipertensión arterial 48.1 vs 14.81%; tabaquismo 59.26 vs 18.52%; diabetes 25.93 vs 3.7%; creatinina 1.04 ± 0.45 vs 1.12 ± 0.25; colesterol total 198 vs 180 mg/dL; triglicéridos 159 vs 150 mg/dL; LDL 103.09 vs 110.09 mg/dL; HDL 45.38 vs 38 mg/dL; proteína C reactiva 0.72 vs 0.52 mg/L, respectivamente.

Conclusiones: en los pacientes con síndrome coronario agudo la microalbuminuria tiene relación con el grado de ateromatosis y estenosis coronaria, pero no con la concentración de proteína C reactiva.

Palabras clave: microalbuminuria, infarto, proteína C reactiva, ateromatosis, estenosis.

ABSTRACT

Background: Microalbuminuria is defined as the presence of low urine albumin levels and is a clinical expression of endothelial damage, it has a strong association with cardiovascular mortality and during an acute coronary syndrome it has prognostic correlation.

Objective: To measure semiquantitative microalbuminuria to establish the relationship between coronary affection and the correlation with reactive C protein levels.

Methods: We included patients who were admitted to the emergency room with an acute coronary syndrome(SICA), and a diagnostic-therapeutic coronary angiography was made. Microalbumin levels were determined using reactive strips at their arrival to the ER and the levels were correlated to the angiographic findings such as stenosis or atheromathosis and to levels of PCR.

Results: 37 patients, 27 (72.9%) had microalbuminuria and 10 (27.02%) not. The average age was 55.9 ± 13 years and 65.5 ± 17 years in each group. The characteristics of the population were: hypertension (48.1 vs 14.81%, $p = 0.474$), smoking (59.26 vs 18.52%, $p = 0.445$), diabetes (25.93 vs 3.7%, $p = 0.288$), creatinin (1.04 ± 0.45 vs 1.12 ± 0.25 , $p = 0.584$), cholesterol (198 vs 180 mg/dL, $p = 0.838$), tryglicerides (159 vs 150 mg/dL, $p = 0.95$), LDL (103.09 ± 46.26 vs 110.09 ± 33.12 mg/dL, $p = 0.645$), HDL (45.38 ± 16.09 vs 38 ± 16.09 mg/dL, $p = 0.218$), PCR (0.72 vs 0.52 mg/L, $p = 0.255$). The levels of microalbuminuria correlated with the atheromatosis degree, $r = 0.50$ ($p = 0.001$) and with the coronary occlusion ($r = 0.489$, $p = 0.002$). Microalbuminuria didn't correlate with PCR ($r = 0.001$, $p = 0.888$).

Conclusions: Measured by a semiquantitative method, microalbuminuria correlates with the degree of ateromatosis and coronary stenosis in a SICA. PCR didn't correlate with microalbuminuria.

Key words: microalbuminuria, myocardial infarction, PCR, atherosclerosis ateromatosis.

* Residente de tercer año de Cardiología.

** Nefrólogo e internista.

*** Jefe del Curso de Cardiología.

Servicio de Cardiología, Hospital ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Tobías Rotberg Jagode. Av. Explanada 920, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel.: (55) 5520-6294
Recibido: abril, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En la actualidad, la enfermedad isquémica coronaria constituye un padecimiento de suma importancia en todo el mundo; su transición epidemiológica se ha incrementado en los últimos 20 años. Este padecimiento representa la principal causa de muerte, seguida de la diabetes mellitus relacionada con complicaciones cardiovasculares.¹ La evolución de la enfermedad aterosclerosa se relaciona con diversos factores de

riesgo, como el índice de Framingham² y su asociación con las concentraciones séricas de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL) y enfermedad aterosclerosa sistémica y coronaria.³ Está comprobado que su adecuado control detiene la formación de placa ateromatosa, e incluso se logra la regresión con tratamiento agresivo.⁴⁻⁶

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) reportó una correlación directa entre hipertensión, proteinuria y obesidad, con elevado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Dicho estudio demostró que 9.7% de la población abierta manifestaba proteinuria e hipertensión arterial (40%) y 7.9% padecía proteinuria sin hipertensión arterial.⁷

La microalbuminuria es la excreción de concentraciones muy bajas de albúmina en la orina (límite de 30 a 300 µg/min). En los pacientes sanos la excreción normal varía de 1.5 a 20 µg/min (media de 6.5 µg/min). En los pacientes con concentraciones alteradas se estima un incremento de 25 µg/min al año.⁸ La importancia de su determinación se relaciona con la mortalidad ocasionada, principalmente, por episodios cardiovasculares⁹ y aumenta cuando se agregan otros factores, como: hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad y sobrepeso.^{9,10}

La microalbuminuria se manifiesta de diferente manera cuando se tiene un cuadro isquémico coronario. Las manifestaciones pueden aparecer en las primeras horas del inicio del evento cardiovascular y marcan un pronóstico para la evolución y mortalidad intrahospitalaria.^{11,12}

El objetivo de este estudio fue evaluar si las concentraciones de microalbuminuria se relacionan con aterosclerosis coronaria y el grado de estrechamiento de la lesión u otros segmentos coronarios producidos por un infarto.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional y transversal en un grupo de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Centro Médico ABC (septiembre del 2005 a agosto del 2006) con infarto agudo de miocardio, angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST. Se incluyeron los pacientes que se trasladaron a la sala de hemodinamia para practicarles angiografía coronaria (con fines diagnóstico-terapéuticos) y determinación

de microalbuminuria en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, y los pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Se excluyó a quienes no cumplieron con los criterios de las muestras séricas de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, y en los que no se obtuvieron muestras de orina para determinar la microalbuminuria en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, mediante un método semicuantitativo con tiras reactivas (Micral test II, Roche).

El infarto agudo de miocardio se definió, según los criterios clínicos, de laboratorio y gabinete, como la elevación del segmento ST (más de 1 mV) y troponina I mayor que 0.05 ng/dL, mediante enzimoinmunoensayo de micropartículas (MEIA) relacionado con dolor torácico, disnea y descarga neurovegetativa.¹³ Se consideró microalbuminuria cuando la elevación en la excreción urinaria fue mayor de 25 mg/L, con base en la determinación semicuantitativa, a intervalos de 0, 25, 50 y más de 100 µg/dL.

La determinación de ateromatosis se realizó con el índice de Hamsten, mediante la división preestablecida de 15 segmentos coronarios,¹⁴ donde se tipifica cada segmento según las características de extensión y el tamaño de la placa (cuadro 1). Cada segmento recibió una puntuación y se dividió entre el número total de segmentos analizados.³ Con el índice de Gensini se valoró cada segmento coronario con base en el porcentaje de reducción del lumen intracoronario (cuadro 1). Si en esta valoración, dentro del mismo segmento coronario, se encontró más de una lesión, el puntaje se sumó hasta un máximo de 16. La suma de los puntajes se dividió entre el número de segmentos analizados.³

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS-10 para Windows. Las variables continuas se describieron como media ± desviación estándar ($M \pm DE$). En el caso de distribución sesgada se expresaron los datos en mediana e intervalos intercuartilares [$Md (25^{\circ}-75^{\circ})$]. La diferencia entre variables continuas se comparó con la prueba de t de Student y la U de Mann-Whitney según la distribución. La diferencia entre variables categóricas se probó con la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para conocer la correlación entre microalbuminuria y el índice de Gensini y Hamsten se utilizó la prueba de

Cuadro 1. Características demográficas de la población

Variable	Microalbuminuria positiva		p
	n = 27	n = 10	
Edad (años) M ± DE	55.9 ± 13	65.5 ± 16.93	0.72 †
Hombres (%)	17 (63)	7 (70)	0.503 ¥
Antecedentes cardiovasculares familiares (%)	12 (44)	5 (50)	0.526 ¥
Antecedente de hipertensión (%)	13 (48)	4 (40)	0.474 ¥
Tabaquismo positivo (%)	5 (50)	16 (59)	0.445 ¥
Antecedente de diabetes (%)	7 (25.9)	1 (10)	0.288 ¥
Grosor de la pared del ventrículo izquierdo (mm) M ± DE	10.7 ± 1.32	10.3 ± 1.25	0.409 †
Creatinina sérica mg/dL M ± DE	1.04 ± 0.45	1.12 ± 0.25	0.584 †
Tensión arterial media (mmHg) M ± DE	121.85 ± 27.8	120.9 ± 19.92	0.92 †
HDL mg/dL M ± DE	45.38 ± 16.09	38 ± 16.09	0.218 †
LDL mg/dL M ± DE	103.09 ± 46.26	110.9 ± 33.12	0.645 †
Infarto sin elevación del ST n(%)	2 (7.4)	3 (30)	0.11 ¥
Estenosis crítica en la arteria descendente anterior (%) M ± DE	91.4 ± 11.45	70 ± 24.49	0.044 †
Estenosis crítica en la arteria CX % M ± DE	82 ± 19.39	75 ± 20.82	0.529 †
Estenosis crítica en la arteria CD % M ± DE	82.06 ± 23.92	78 ± 24.65	0.744 †
Killip y Kimball Md (25 a 75°)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.625 ‡
Colesterol total mg/dL Md (25 a 75°)	198 (152-236)	180 (157-218)	0.838 ‡
Triglicéridos mg/dL Md (25 a 75°)	159 (128-312)	150 (132-254)	0.95 ‡
Troponina I ng/mL Md (25 a 75°)	10 (4-26)	5.75 (0.175-9.75)	0.84 ‡
Proteína C reactiva mg/L Md (25 a 75°)	0.72 (0.35-1.62)	0.52 (0.155-1)	0.255 ‡
Índice de Hamsten Md (25 a 75°)	0.8 (0.53-1.33)	0.56 (0.27-0.81)	0.13 ‡
Índice de Gensini Md (25 a 75°)	1.3 (0.73-2.4)	0.97 (0.235-1.36)	0.15 ‡

† Expresado en media ± DE cálculo de p mediante la t de Student.

‡ Expresado en media e intervalo intercuartilar, cálculo de p por Mann-Whitney.

¥ Expresado en %, cálculo de p por exacta de Fisher.

Spearmann. En la comparación de los puntajes del índice (grupos categorizados por las concentraciones de microalbuminuria semicuantitativa) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Se registraron 45 pacientes con infarto agudo de miocardio: tres tuvieron tratamiento para trombólisis, dos se trasladaron a otro hospital y tres no completaron los estudios de laboratorio. La muestra total incluyó 37 pacientes que se dividieron en dos grupos: 27 (72.9%) con microalbuminuria y 10 (27.02%) sin microalbuminuria. Las características demográficas fueron similares en

ambos grupos. La media de edad en los pacientes con microalbuminuria fue de 55.9 ± 13, en comparación con 65.5 ± 17 años del grupo sin microalbuminuria. Los pacientes con microalbuminuria tuvieron antecedentes cardiovasculares familiares (44.44 vs 18.52%, p = 0.503), hipertensión arterial (48.1 vs 14.81%, p = 0.474), tabaquismo (59.26 vs 18.52%, p = 0.445) y diabetes (25.93 vs 3.7%, p = 0.288); no hubo diferencia estadística en ambos grupos. Los dos grupos resultaron con cifras similares en la tensión arterial media (121.85 ± 27.8 vs 120.9 ± 19.92, p = 0.92). Los resultados de laboratorio mostraron que la creatinina sérica (1.04 ± 0.45 vs 1.12 ± 0.25, p = 0.584) fue menor en el grupo con microalbuminuria. El perfil de lípidos resultó con

Cuadro 2. Índice de Hamsten de ateromatosis (se consideraron dos características de lesiones coronarias: extensión y tamaño de la placa). Índice de Gensini para otorgar una puntuación a cada segmento coronario

Oclusión (índice de Hamsten)	Puntaje
Extensión	
Pared normal	0
Una a dos placas	1
Más de dos placas localizadas en varios segmentos (separados por segmentos normales)	2
Más de dos placas que originaron las alteraciones en la pared vascular	3
Tamaño de la placa	
Leve afección (< 10% de reducción del diámetro)	1
Afección intermedia (10 a 25% de reducción del diámetro)	2
Placa larga (>25% de reducción del diámetro)	3
Estenosis (índice de Gensini)	Puntaje
Vaso normal o con lesión menor a 25%	0
Reducción del lumen de 20 a 50%	1
Reducción del lumen de 50 a 75%	2
Reducción del lumen de 75 a 90%	4
Reducción del lumen de 90 a 99% con paso de medio de contraste anterógrado	8
Oclusión total	16

elevadas concentraciones de colesterol total (198 vs 180 mg/dL, $p = 0.838$) y triglicéridos (159 vs 150 mg/dL, $p = 0.95$) en el mismo grupo. Las LDL (103.09 ± 46.26 vs 110.09 ± 33.12 mg/dL, $p = 0.645$) y HDL (45.38 ± 16.09 vs 38 ± 16.09 mg/dL, $p = 0.218$) se encontraron más elevadas en los pacientes sin microalbuminuria. La troponina (10 vs 5.75 ng/dL, $p = 0.84$) y la proteína C reactiva (0.72 vs 0.52 mg/dL, $p = 0.255$) estuvieron elevadas en los pacientes con microalbuminuria. Al caracterizar el segmento coronario afectado, los pacientes con microalbuminuria tuvieron mayor incidencia de estenosis de la arteria descendente anterior ($91.4 \pm 11.45\%$ vs $70 \pm 24.49\%$, $p = 0.044$) (cuadro 1).

La cantidad de pacientes con oclusión coronaria fue similar en ambos grupos (cuadro 2); no hubo diferencia estadística significativa ($p = 0.385$).

Las figuras 1 y 2 muestran la correlación entre las concentraciones de microalbuminuria y el grado de atherosclerosis y ateromatosis coronaria mediante el método de Spearman. La determinación de microalbuminuria semicuantitativa se correlacionó con el índice de ateromatosis de Hamsten ($r = 0.50$, $p = 0.001$) y de Gensini ($r = 0.489$, $p = 0.002$), pero no con la concentración de proteína C reactiva ($r = 0.001$, $p = 0.888$) en el grupo de pacientes con microalbuminuria (cuadro 3).

Cuadro 3. distribución de las lesiones responsables del infarto agudo de miocardio en las principales arterias coronarias

Arteria principal responsable	Microalbuminuria positiva, n = 27	Microalbuminuria negativa, n = 10
Descendente anterior	59.30%	60%
Circunfleja	18.50%	10%
Coronaria derecha	32.20%	20%

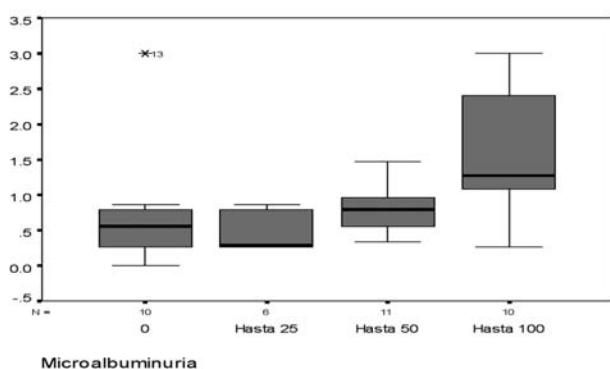


Figura 1. Correlación entre el índice de ateromatosis de Hamsten y la medición semicuantitativa de microalbuminuria.

DISCUSIÓN

Los aspectos más estudiados en la patogenia de la microalbuminuria se relacionan con el aumento de la permeabilidad vascular. Para que esto ocurra debe coexistir el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el cual se encuentra elevado en respuesta a la hipoxia o por productos avanzados de glucosilación, ambos coexisten en pacientes con diabetes mellitus. El VEGF tiene un efecto mitogénico en la célula endotelial influido por el factor-1- α . Se han detectado concentraciones elevadas de este último cuando el paciente manifiesta un síndrome coronario agudo; sin embargo, dicho factor no sólo se libera en el corazón, sino en cualquier órgano con isquemia.¹⁵

Los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales, como las elevadas concentraciones de inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), la trombomodulina, homocisteína, IL-6, IL-1 y resistencia a la insulina, se asocian con microalbuminuria en los pacientes con hipertensión y diabetes.¹⁶ Hace poco se comentó que dicha interacción la producían los productos avanzados de la glucosilación (AGE)¹⁷ y originaban un proceso inflamatorio al unirse con su receptor celular (RAGE) en las células endoteliales, los macrófagos y las células musculares vasculares. La unión con el receptor aumenta la permeabilidad vascular y funciona como factor quimiotáctico al liberar las citocinas secretadas por la transcripción intranuclear de los genes relacionados con la IL-1, IL-6, Fn-K β , y el VEGF¹⁷⁻¹⁸ en la microalbuminuria.¹⁹

En este estudio se demostró la correlación directamente proporcional entre la microalbuminuria, grado

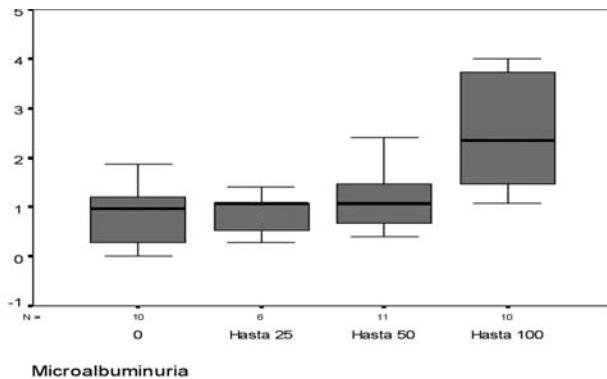


Figura 2. Correlación entre el índice de estenosis de Gensini y la medición semicuantitativa de microalbuminuria.

de ateromatosis y estenosis coronaria mediante un método semicuantitativo que coincidió con varias investigaciones en población anglosajona.²⁰ Esto demuestra la importancia de la microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular, tanto en las guías de hipertensión, síndrome metabólico y diabetes mellitus; sin embargo, es un marcador poco utilizado por los clínicos.

Los pacientes con microalbuminuria tuvieron más antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus y vasculares familiares. No obstante, las LDL y HDL fueron inesperadamente más bajas. Esto quizás se relacione con la microalbuminuria como factor pronóstico para eventos vasculares.²³

Los pacientes con microalbuminuria tuvieron mayor incidencia de estenosis de la arteria descendente anterior. Esta diferencia se relaciona, quizás, con mayor afectación del segmento miocárdico que origina la liberación de citocinas, permeabilidad vascular y pérdida de las proteínas, y una ateromatosis subclínica que ocasiona, al desestabilizarse una placa, mayor respuesta inflamatoria y manifestaciones más graves por la cantidad de albuminuria.

Los resultados demuestran una población variada con elevadas concentraciones de microalbuminuria, desde pacientes mayores con múltiples factores de riesgo coronario, hasta un joven sin factores de riesgo, con espasmo coronario y sin elevación de microalbuminuria.

Aunque la proteína C reactiva fue más elevada en el grupo con microalbuminuria, no se correlacionó estadísticamente con la medición semicuantitativa de esta última. Esto se explica, quizás, porque la elevación

de la proteína C se asocia con episodios vasculares de cualquier segmento. En cambio, la microalbuminuria es más específica de la enfermedad isquémica coronaria aguda.²¹ También se ha demostrado que la concentración de proteína C reactiva mayor de 6 ng/L aumenta el riesgo cardiovascular,²² pues en este estudio se encontró una mediana de 10 ng/L.

CONCLUSIONES

La determinación de la microalbuminuria, después de un infarto agudo de miocardio, se correlaciona con elevado riesgo de ateromatosis y estenosis coronaria mediante el método semicuantitativo. Esta técnica proporciona resultados rápidos, es de bajo costo y fácil de realizar. La proteína C reactiva, como marcador de inflamación, no se correlacionó con las concentraciones de microalbuminuria determinada por el método semicuantitativo.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y de Información Geográfica (INEGI). Dirección URL: <www.inegi.gob.mx> [consulta: 2 Junio 2006].
2. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Lawson MG, Beiser A, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20-24.
3. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Dahlén G, de Faire U. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1986;73:1097-110.
4. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004;350:1495-502.
6. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004;17:986-93.
7. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
8. Hillege H, Fidler V, Diercks G, van Gilst WH. Urinary excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
9. Jager A, Kostense P, Ruhe H, Heine RJ. 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.
10. Yudkin J, Forrest R, Jackson C. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey*. *Lancet* 1988;2:530-3.
11. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:3057-61.
12. Goslin P, Huges E, Reynolds T, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-13.
13. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
14. Ausen W, Edwards J, Frye R. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart. *Circulation* 1975;51:5-40.
15. Erdman E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2006;107:147-53.
16. Stenhöwer C, Gall M, Twisk J, Knudsen E. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157-65.
17. Stenhöwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2106-11.
18. Goldin A, Beckman J, Schmidt A, Creager MA. Advanced Glycation End Products Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
19. Costello M, Fiedel BA, Gewurz H. Inhibition of platelet aggregation by native and desialylated alpha-1 acid glycoprotein. *Nature* 1979;281:677-8.
20. Lekatsas I, Kranidis A, Ioannidis G, Kalofoutis C, et al. Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with and without microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2004;94:334-7.
21. Stuveling E, Bakker S, Hillege H, Burgerhof JG, et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their association with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis* 2004;172:107-14.
22. Blankenberg S, McQueen M, Smieja M, Pogue J, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the HOPE Study. *Circulation* 2006;114:201-8.