

Microalbuminuria y su asociación con retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Eira del Carmen Cerón-Sánchez,* Anabel Bocanegra-Alonso,** Rosa Issel Acosta-González,**
Ricardo Rodríguez-Hernández,*** Nelda Mier****

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones son la primera causa de mortalidad en la población adulta de México. Sus complicaciones tienen una fisiopatología común relacionada a daño vascular severo, por lo que en este estudio se analiza la presencia de microalbuminuria como marcador de daño inflamatorio vascular y su asociación con retinopatía en una población de pacientes con diabetes, además de identificar otros parámetros de control metabólico y la hipertensión arterial. A los 101 pacientes diabéticos que participaron en el estudio, se les realizó examen clínico para obtener datos antropométricos, presión arterial y evaluación de fondo de ojo por medio de oftalmoscopia con lente de contacto Goldman. Asimismo, se les tomó una muestra de sangre bajo condiciones de ayuno para evaluar perfil de lípidos, glucosa sérica y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); además se muestreó la orina para cuantificar albúmina con el analizador químico de orina Clinitek® 50. La asociación entre la presencia de albuminuria y retinopatía fue realizada con la prueba estadística de chi cuadrada de Pearson, en el programa Statistica versión 6.0, demostrando diferencia estadísticamente significativa entre grupos cuando $p < 0.05$. Los pacientes con daño renal manifestado por micro o macroalbuminuria, mostraron también algún tipo de retinopatía (RD), retinopatía no proliferativa y normoalbuminuria 18.7% y retinopatía no proliferativa y microalbuminuria 81.2% ($p = 0.001$). Todos los pacientes con macroalbuminuria presentan retinopatía, aunque sólo es un subgrupo pequeño de pacientes. En ellos, esta asociación probablemente se relaciona a otros factores como el tiempo de diagnóstico de la enfermedad. Se concluye que la presencia de microal-

ABSTRACT

Type 2 diabetes and its complications are the leading cause of death among adults in Mexico. Furthermore, diabetes complications have a common physiopathology associated with severe renal damage. The purpose of this study was to investigate microalbuminuria as a marker of inflammatory vascular damage and its association with retinopathy in patients with diabetes, and to identify additional metabolic control parameters and hypertension. The sample of this study consisted of 101 patients with diabetes. The main outcome measure was retinopathy. A clinical examination of patients included anthropometric measures, hypertension level and a dilated fundus screening by direct ophthalmoscopy with Goldman contact lens. Additionally, a fasting blood sample was obtained from patients to assess the lipids profile and levels of serum glucose and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}). Urine samples were obtained for microalbuminuria determination using the fast strip kit Clinitek® 50. For statistical analyses, the Pearson chi square test was used. A p value < 0.05 was considered significant. Results show that patients with renal damage determined by micro or macroalbuminuria also had some type of retinopathy (DR), no proliferative diabetic retinopathy and normoalbuminuria 18.7% and no proliferative diabetic retinopathy and microalbuminuria 81.2%, ($p = 0.001$). All patients with macroalbuminuria had retinopathy, although it was a small subgroup of patients. Such association within this small subgroup of patients may be related to other factors such as time of diagnosis. We conclude that microalbuminuria is a strong predictor of retinal damage. Assessing microal-

* Médico general, Maestría en Análisis Clínicos y Catedrática de horario libre de la Unidad Académica Reynosa Aztlán.

** Profesoras-Investigadoras, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán.

*** Médico Oftalmólogo Certificado por el Consejo Nacional de Oftalmología.

**** Profesora-Investigadora Texas A&M, School of Rural Public Health.

Correspondencia:

Dra. Anabel Bocanegra Alonso

Universidad Autónoma de Tamaulipas, Departamento de Investigaciones Médicas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Calle 16 y Lago de Chapala s/n, Col. Aztlán, 88740 Cd. Reynosa, Tamaulipas. E-mail: abocanegra@uat.edu.mx

Fuente de apoyo: Agradecemos el apoyo económico otorgado por el Programa Integral de Fortalecimiento Institucional 3.3, a través del Promep, PIFI-2006-29-32-78, para la realización del presente trabajo.

Recibido: 04-02-2009

Aceptado: 25-07-2009

buminuria es un factor altamente frecuente en pacientes con DM2 y se asocia a daño retinal, por lo que evaluar su presencia en estos pacientes orientaría al diagnóstico temprano de daño en la retina.

Palabras clave: Microalbuminuria, retinopatía, diabetes tipo 2, hipertensión.

buminuria levels in patients with type 2 diabetes may result in the diagnosis of retinal damage at earlier stages of the disease.

Key words: Microalbuminuria, retinopathy, type 2 diabetes, hypertension.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la causa más frecuente de mortalidad en adultos en México.¹ La alta mortalidad es consecuencia de las complicaciones vasculares que se desarrollan en el transcurso de la enfermedad. La retinopatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes,² y la principal causa de ceguera en los adultos.³ Además, la mitad de los pacientes con diabetes en México cursan con algún grado de retinopatía,^{4,5} por lo que esta patología preocupa grandemente por sus repercusiones sociales, económicas y humanas.⁶

Las alteraciones microvasculares de la retina y del glomérulo renal tienen un mecanismo fisiopatológico similar,⁷ por lo que la presencia de microalbuminuria como marcador de daño renal en el diabético probablemente se asocia a la presencia de retinopatía. Se ha postulado a través de la hipótesis del Steno, que el aumento de la excreción urinaria de albúmina reflejaría un daño vascular generalizado.⁸ Klein y Gall,^{9,10} fueron los primeros en publicar que la microalbuminuria no sólo se asocia a retinopatía diabética (RD), sino que es también un indicador de daño retinal severo. Sin embargo, existen investigaciones¹¹⁻¹³ que no demuestran esta asociación, por lo que resultó de interés estudiar en nuestro medio la presencia de microalbuminuria y su relación con la retinopatía en diabéticos, así como la relación con otros factores tales como la hipertensión.

MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico descriptivo, observacional en 101 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, de ambos sexos, que acudieron a la consulta externa de un Centro de Salud en Reynosa, Tamaulipas, durante el período de febrero de 2006 a octubre de 2007.

Previo aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Evaluación en el Área de Salud de la Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y bajo consentimiento informado, se realizó una historia clínica completa identificando datos generales y propios

de la enfermedad como la edad, sexo, tipo de diabetes, tiempo de evolución de la enfermedad y patologías subyacentes. A través de la exploración física se obtuvo el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), medición de perímetro abdominal y perímetro de cadera y medición de la presión o tensión arterial (TA). A los pacientes se les clasificó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el manejo de la hipertensión arterial en normotensos a quienes tuvieron una TA sistólica ≤ 139 mmHg y diastólica ≤ 89 mmHg e hipertensos a aquellos con TA sistólica ≥ 140 mmHg y diastólica ≥ 90 mmHg.¹⁴

Para la medición del peso corporal, se colocó al paciente de pie, descalzo y en la parte central de la plataforma de la báscula, con prendas ligeras. Se obtuvo la talla, bajo las mismas condiciones, de espaldas al estadímetro y coincidiendo la línea media del cuerpo del paciente con la línea media del estadímetro. En ambas mediciones se utilizó una báscula clínica con estadímetro (Nuevo León, Rochester®, México), el IMC se calculó con la fórmula: $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ (kg/metros²).

El perímetro abdominal fue medido con una cinta métrica flexible a nivel del punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cresta iliaca, y el perímetro de cadera se midió a nivel de los trocánteres mayores.

Además, se realizó un examen oftalmológico por un oftalmólogo certificado, quien no tuvo acceso a los datos de laboratorio de los pacientes incluidos. Se evaluó el fondo de ojo por método directo por oftalmoscopia con lente de contacto Goldman con pupila dilatada previa aplicación de tetracaína, Ponti ofteno® y tropicamida y fenilefrina, T.P. ofteno®. Con este reporte se clasificó a los pacientes en cuatro grupos: 1) Sin retinopatía, 2) Retinopatía no proliferativa (si en la exploración de fondo de ojo se encontraron microaneurismas, hemorragias, edema y/o exudados retinianos, infartos de fibras nerviosas, tortuosidad vascular), 3) Retinopatía proliferativa (presencia de neovascularización, gliosis extensa, desprendimiento de retina en la exploración de fondo de ojo) y 4) Retinopatía mixta, si presentaban ambos tipos de retinopatía. Se incluyó una

exploración con biomicroscopio para exploración de membranas externas, cámara anterior, iris, cristalino y vítreo anterior; una tonometría para la medición de presión intraocular, y la gonioscopia para el estudio del ángulo iridocorneal mediante una lente de contacto Goldman, que permitió la indicación de dilatación pupilar, así como la clasificación del glaucoma.

Asimismo, a todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa periférica con jeringa y en condiciones de ayuno para determinar las concentraciones séricas de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol y triglicéridos mediante análisis óptico y con electrodo selectivo de iones con el equipo Spectrum Serie II (Abbott, USA) y una biometría hemática completa, la cual fue analizada con el equipo Celldyn 1700 (Abbott, USA). Se utilizaron controles normales y anormales y se determinó por duplicado cada prueba cuando los valores se encontraban fuera de rangos normales, en todos los casos los coeficientes de variación fueron inferiores a 4%. También de todos los pacientes se obtuvo una muestra de orina y a través de ella se determinó la presencia o ausencia de albúmina, creatinina y la relación albúmina/creatinina urinarias utilizando las tiras reactivas Clinitek® Microalbumin (Bayer, USA) que tienen dos áreas reactivas para analizar ambas sustancias y leídas con el analizador químico de orina Clinitek® 50 (Bayer, USA). De acuerdo con los resultados obtenidos de la relación albúmina/creatinina en orina, se dividió a los pacientes en grupos: normoalbuminuria < 30 mg/g, microalbuminuria, 30-300 mg/g y macroalbuminuria > 300 mg/g. La medición de HbA_{1c} se realizó a través del monitor A_{1c}Now® METRIKA (Bayer, USA) que utiliza tecnología química y de inmunoensayo MODM™ (Micro-Optical Detection Method) que incorpora la microelectrónica, la óptica, y tiras reactivas dentro de un monitor.

El control metabólico se determinó con base en las cifras de glucemia en ayunas, glucemia postprandial, HbA_{1c}, colesterol total, triglicéridos, presión arterial e IMC y se clasificó en bueno, regular y malo, de acuerdo con lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para el manejo de la diabetes mellitus.¹⁵ Por medio de la historia clínica se obtuvieron los factores de riesgo asociados con la retinopatía diabética como son: el tiempo de duración de la diabetes, género, edad, raza, factores hereditarios, control de glucemia, hipertensión arterial sistémica y factores oculares intrínsecos como la presencia de glaucoma y edema macular.

Análisis estadístico

Se obtuvieron la media y la desviación estándar como medidas descriptivas. La prueba *t* de Student para muestras independientes se utilizó para demostrar diferencias en los datos antropométricos y de laboratorio entre pacientes con y sin retinopatía. Para evaluar la relación entre la microalbuminuria y la retinopatía diabética, y la relación de retinopatía con el tiempo de evolución de la diabetes, se utilizó la prueba estadística χ^2 de Pearson con el Programa Statistica Versión 6.0, demostrando diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de $p < 0.05$. La influencia de las variables microalbuminuria e hipertensión sobre la retinopatía se demostró con el cálculo de la razón de momios (RM), para una estimación de riesgo.¹⁶

RESULTADOS

Los datos antropométricos, cifras de tensión arterial y edad entre pacientes con y sin retinopatía se presentan en el *cuadro I*. Se demuestra diferencia en la presión sistólica y el perímetro de la cadera entre grupos ($p < 0.05$). En el *cuadro II* se muestran los datos obtenidos por exámenes de laboratorio clínico. Se observa que la albuminuria, creatinina y relación de albúmina/creatinina en orina, así como creatinina, urea, nitrógeno ureico séricos muestran diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Asimismo, la media de las variables IMC, perímetro cintura, perímetro cadera, HbA_{1c}, glucosa, triglicéridos, en ambos grupos de pacientes se encontraron por arriba de los límites normales.

Se realizaron 101 exámenes oftalmológicos y en el 51.4% de los casos ($n = 52$) se diagnosticó algún tipo de retinopatía diabética.

Para realizar el análisis del grado de daño renal y la presencia de retinopatía proliferativa o no proliferativa, se dividió a los pacientes en tres grupos: con normoalbuminuria, microalbuminuria y macroalbuminuria, encontrando que la mayoría de los pacientes sin retinopatía, tampoco tenían pérdida de albúmina por la orina, no así los pacientes con daño renal (micro o macroalbuminuria), los cuales en su mayoría manifestaban retinopatía no proliferativa (RDNP), demostrando diferencia estadísticamente significativa entre grupos (retinopatía no proliferativa y normoalbuminuria 18.7%, retinopatía no proliferativa y microalbuminuria 81.2%, $p = 0.001$) (*Cuadro III*). Todos los pacientes con microalbuminuria mostraron RD. La manifestación de microalbuminuria es un factor de

Cuadro I. Diferencias entre las variables antropométricas, cifras de tensión arterial y edad entre pacientes con y sin retinopatía diabética.

Variable	Sin retinopatía (n = 49)	Con retinopatía (n = 52)
Edad (años)	56.08 ± 12.39	57.67 ± 11.17
Peso (kg)	75.38 ± 20.79	75.92 ± 15.06
Talla (m)	1.55 ± 0.10	1.59 ± 0.08
IMC (kg/m ²)	30.78 ± 7.79	29.91 ± 5.86
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	78.04 ± 5.61	76.88 ± 7.84
Frecuencia respiratoria (resp/min)	16.28 ± 0.70	16.03 ± 1.15
Tensión arterial sistólica (mmHg)	123.51 ± 17.61	132.73 ± 19.14*
Tensión arterial diastólica (mmHg)	77.40 ± 9.99	79.57 ± 11.24
Perímetro de cintura (cm)	98.48 ± 16.42	97.14 ± 11.00
Perímetro de cadera (cm)	105.22 ± 17.93	98.16 ± 12.83*

IMC: índice de masa corporal. *Prueba t de Student, $p < 0.05$.

Cuadro II. Datos de laboratorio en pacientes con y sin retinopatía diabética.

Variable	Sin retinopatía (n = 49)	Con retinopatía (n = 52)
HbA _{1c} (%)	8.62 ± 1.96	8.94 ± 2.26
Albuminuria (mg/L)	23.06 ± 28.15	281.05 ± 452.66*
Creatinina en orina (10-300 mg/dL)	125.71 ± 70.44	86.23 ± 76.97*
Relación A:C (30 mg de albúmina/g de creatinina)	21.63 ± 25.02	760.68 ± 1945.07*
Leucocitos (x10 ³)	7.19 ± 1.72	7.85 ± 2.05
Eritrocitos (x10 ⁶ /mm ³)	4.61 ± 0.54	4.62 ± 0.70
Hemoglobina (g/dL)	12.99 ± 1.52	12.66 ± 1.83
Hematócrito (%)	39.73 ± 3.92	37.95 ± 4.03*
Plaquetas (x10 ³)	246.06 ± 64.43	273.43 ± 74.58
Glucosa (mg/dL)	153.46 ± 60.63	164.03 ± 66.68
Creatinina (mg/dL)	0.74 ± 0.21	1.21 ± 0.60*
Ácido úrico (mg/dL)	4.78 ± 2.26	5.23 ± 1.89
Colesterol (mg/dL)	199.59 ± 44.95	198.08 ± 65.36
Triglicéridos (mg/dL)	207.79 ± 222.30	200.32 ± 126.53
Nitrógeno ureico (mg/dL)	12.67 ± 5.19	18.69 ± 11.09*
Urea (mg/dL)	26.12 ± 11.16	34.40 ± 18.02*

*Prueba t de Student, $p < 0.05$.

riesgo mayor para retinopatía (RM = 9.4, $p = 0.001$, IC 95% 3.42-25.70). En el *cuadro IV* se muestra la relación del tiempo de evolución de la diabetes con la presencia o ausencia de retinopatía. Se observó que el 84.6% (n = 44) de los pacientes con retinopatía manifestaron esta patología cuando el tiempo de evolución de la diabetes era mayor de 6 años ($p < 0.0001$).

Por otra parte, se analizan los datos de los pacientes, distribuidos en cuatro grupos de acuerdo a la presencia o no de microalbuminuria entre pacientes normotensos e hipertensos con o sin retinopatía (*Cuadro V*). Se encontró que el 51.4% de los pacientes son hipertensos. En ambos grupos de pacientes normo e hipertensos la presencia de microalbuminuria se asocia a retinopatía ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que la presencia de microalbuminuria se asocia significativamente con mayor frecuencia y severidad de la retinopatía. De los 68 casos con microalbuminuria, 46 pacientes (67.6%) presentaban algún tipo de retinopatía. Estos hallazgos confirman lo publicado por otros autores¹⁷⁻¹⁹ y además como lo demuestra Boelter y cols²⁰ todos los pacientes con retinopatía proliferativa manifiestan micro o macroalbuminuria.

Estacio y cols²¹ reportan que el tiempo de evolución de la diabetes es un factor determinante para la retinopatía, lo cual coincide con el alto porcentaje que se obtuvo en este estudio. El 84.6% de pacientes

Cuadro III. Asociación de normoalbuminuria y microalbuminuria con retinopatía no proliferativa.

Evolución de fondo de ojo	Retinopatía no proliferativa N (%)	Sin retinopatía N (%)	χ^2 10.595	<i>p</i> 0.001
Microalbuminuria (30-300 mg/g)	26 (81.25)	22 (49.9)		
Normoalbuminuria (< 30 mg/g)	6 (18.75)	27 (55.1)		
Total	32 (100)	49 (100)		

Cuadro IV. Prevalencia de retinopatía en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con el tiempo de evolución de diabetes mellitus.

Tiempo de diagnóstico	Pacientes sin retinopatía N (%)	Pacientes con retinopatía N (%)	χ^2 27.343	<i>p</i> < 0.0001
Menos de 1 año	7 (14.3)	2 (3.8)		
De 1 a 5 años	24 (48.9)	6 (11.5)		
De 6 a 10 años	8 (16.3)	12 (23.0)		
De 11 a 15 años	6 (12.2)	11 (21.1)		
Más de 15 años	4 (8.1)	21 (40.3)		
Total	49 (100)	52 (100)		

con diabetes mellitus tipo 2 de más de 6 años de diagnóstico presentaron algún grado de retinopatía.

La asociación entre retinopatía y microalbuminuria ocurre de manera similar entre pacientes normo e hipertensos, por lo que se considera que la hipertensión arterial sistémica no es un factor fuertemente asociado a la presencia de microalbuminuria como lo reporta Manaviat y cols.²² Sin embargo, Subasah y cols.²³ demuestran que la duración de la hipertensión es un factor de riesgo para microalbuminuria y retinopatía en hipertensos y diabéticos, pero excluyen los resultados obtenidos del grupo de pacientes diabéticos e hipertensos.

Por otra parte, es importante señalar que la mayoría de los pacientes evaluados no se encuentran dentro de las metas de control de acuerdo a los resultados de HbA_{1c}, glucosa sérica, colesterol total, triglicéridos, presión arterial e IMC, por lo que es indispensable llevar al paciente diabético tipo 2 con o sin microalbuminuria al mejor control metabólico posible a través de cambios en el estilo de vida, evitando el sedentarismo, promoviendo hábitos de alimentación saludable, una adecuada administración de medicamentos, así como evaluación periódica de los parámetros para control metabólico establecidos en la Norma Oficial Mexicana para el manejo de la diabetes mellitus.¹⁵ Una medida

Cuadro V. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia de microalbuminuria y retinopatía en pacientes normotensos e hipertensos.

Hipertensión arterial	Sin microalbuminuria N (%)	Con microalbuminuria N (%)	χ^2	<i>p</i>
Normotensos			10.431	0.001
Sin retinopatía	17 (89.4)	13 (43.3)		
Con retinopatía	2 (10.5)	17 (56.7)		
Total	19 (100)	30 (100)		
Hipertensos			10.057	0.001
Sin retinopatía	10 (71.4)	9 (23.7)		
Con retinopatía	4 (28.6)	29 (76.3)		
Total	14 (100)	38 (100)		

prudente será la valoración de fondo de ojo al momento del diagnóstico, con la finalidad de retardar la progresión o bien evitar la aparición de la retinopatía y con esto mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{5,24}

Durruty y cols.²⁵ demuestran en un estudio de seguimiento a dos años, que los pacientes con microalbuminuria tienen una evolución desfavorable para manifestar retinopatía, significativamente superior a los pacientes normoalbuminúricos (21.9% vs 5.3%, $p < 0.05$). En este estudio, se puede observar que la proporción de pacientes con microalbuminuria y retinopatía no proliferativa es mayor que la proporción de normoalbuminúricos con retinopatía no proliferativa (46% vs 18%, $p < 0.05$), pero se requiere realizar estudios longitudinales y de seguimiento para la evaluación de fondo de ojo de los pacientes diabéticos de reciente diagnóstico, con la finalidad de identificar en etapa inicial la retinopatía, para evitar así su progresión, mediante un adecuado control metabólico. Por otra parte, como lo demuestran Lunetta y cols.,²⁶ Savage y cols.²⁷ y Al-Maskari²⁸ la microalbuminuria también tiene una correlación positiva con la incidencia de enfermedades de arterias coronarias, lo cual indica daño vascular generalizado, por lo que es importante realizar un seguimiento estrecho a los pacientes diabéticos con microalbuminuria con el propósito de prevenir eventos cardiovasculares.

Se concluye que la microalbuminuria se asocia fuertemente con retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por lo que una evaluación no invasiva realizada en el laboratorio clínico para determinar la presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos diagnostica daño renal temprano y sugiere además la presencia de retinopatía diabética.

REFERENCIAS

1. Base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. *Dirección General de Información en Salud*. CONAPO. Proyecciones de la población de México, 2000-2050. 2000.
2. Hollinsworth DR. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Diabetes mellitus. En: *El manual MERCK*. 9ª. Ed. Barcelona: Editorial Mosby/Doyma Libros; 1992: 1235-1256.
3. Rull JA, Ríos JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Tapia R, Sepúlveda J. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. In: *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. Schwartz CJ, Born GVR, Eds. Londres, Current Science Ltd. 1995: 64-74.
4. *Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación*: Breviario estadístico sectorial (Boletín de información estadística No. 11; 1991). Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Secretaría de Salud, México, 1992.
5. González-Villalpando ME, González-Villalpando C, Arredondo-Pérez B, Stem MP. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. *Arch Med Res*. 1994; 25: 355-60.
6. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA. Oftalmopatía diabética en sistema de actualización médica diabetes. *Actualidades terapéuticas*. México; 2005.
7. The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25(1): S5-S20.
8. Deckert T, Feld-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jesen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989; 32: 219-26.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Prevalence of microalbuminuria in older onset diabetes. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1325-9.
10. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro and macro albuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patient. *Diabetologia*. 1991; 34: 655-61.
11. Romero-Aroca P, Salvat-Serra M, Méndez-Marin I, Martínez-Salcedo I. Is microalbuminuria a risk factor for diabetic retinopathy? *J Fr Ophthalmol*. 2003; 26: 680-4.
12. Erasmus RT, Oyenyinka G, Arije A. Microalbuminuria in non-insulin-dependent (type 2) Nigerian diabetics: relation to glycaemic control, blood pressure and retinopathy. *Postgrad Med J*. 1992; 68: 638-42.
13. Al-Zuabi H, Al-Tammar Y, Al-Moataz R, Al-Sabti K, Wani VB, Hamama F, et al. Retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2005; 14: 293-6.
14. *Diario Oficial de la Federación*. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. 9 octubre 2000.
15. *Diario Oficial de la Federación*. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. 16 octubre 2000.
16. Pérez-Martínez RA. *Metodología de la Investigación científica aplicada a la salud pública*. 2ª ed. Trillas; 2005.
17. Kim KS, Koh JM, Song KH, Nam-Gung IS, Kim MS, Park JY, et al. Incidence of overt proteinuria and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of microalbuminuria and retinopathy. *Diab Res Clin Pract*. 2004; 65: 159-65.
18. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chinese Med J*. 2006; 119: 822-6.
19. Al-Shaikh A. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetic clinic in King Abdulaziz University Hospital. *Pak J Med Sci*. 2007; 23: 223-6.
20. Boelter MC, Gross JL, Canani LH, Costa LA, Lisboa HR, Tres GS, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39: 1033-9.
21. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 947-53.
22. Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MS. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patient. *BMC Ophthalmology*. 2004; 4:9. <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/4/9>.
23. Subasah G, Bhaskar E, Kumar A, Sundaram V, Senghor A, Swaminathan P, et al. Accuracy of retinal changes in predicting microalbuminuria among elderly hypertensive patients: a cross-sectional study from a teaching hospital in South India. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41: 137-43.
24. Rodríguez VE, Ramírez BEJ, Cervantes AF, Vargas SE, Avalos MME. Incidencia y progresión de la retinopatía diabética en diabetes mellitus 2 a 6 años. *Diabet Hoy Med Sal*. 2004; 4: 1262-71.
25. Durruty P, Carpentier C, Krause P, Garcia de los Rios M. Evaluation of retinal involvement in type 2 diabetics with microalbuminuria. *Rev Med Chile*. 2000; 128: 1085-92.
26. Lunetta M, Infantone L, Calogero A, Infantone E. Increased urinary albumin excretion in a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; 40: 45-51.
27. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1243-8.
28. Al-Maskari F, El-Sadig M, Obineche E. Prevalence and determinants of microalbuminuria among diabetic patients in the United Arab Emirates. *BMC Nephrology*. 2008, 9:1. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/9/1>.