

DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA MEDIANTE LA RELACIÓN ALBÚMINA/CREATININA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

DETERMINATION OF MICROALBUMINURIA BY MEANS OF THE ALBUMIN/CREATININ RATIO IN DIABETES MELLITUS TYPE-2 PATIENTS

Myriam S. Silva M.¹
Alba L. Salamanca M.²
Martha Guerra de M.³
Milcíades Ibáñez P.⁴
Javier Silva M.⁵
Andrés Alvarado G.⁶

RESUMEN

Para establecer la importancia de la hemoglobina glicosilada (HbA1C), de la glicemia y del tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en la determinación de la microalbuminuria, como predictora de nefropatía renal incipiente, mediante el empleo de la relación albúmina/creatinina, se estudiaron 30 pacientes

de ambos sexos con DM tipo 2, 15 controlados y 15 no controlados y 30 individuos sanos, con proporción de sexo y edad similares. En ambos grupos, se efectuó glicemia basal, hemoglobina glicosilada en sangre y microalbuminuria en orina puntual en tres momentos diferentes. Los métodos empleados para su valoración fueron: glicemia (Trinder), HbA1C (Craine JE), creatinina (Benedict–Behre) y albúmina (inmunoturbidimetría). Mediante el análisis estadístico, se encontró una correlación directa entre la microalbuminuria, la glicemia, la hemoglobina glicosilada y el tiempo de evolución de la enfermedad, tanto en pacientes controlados como en no controlados, con un mayor nivel de significancia en este último grupo, lo que se puede correlacionar con la literatura referida, a pesar del tamaño de la muestra. En la progresión de la nefropatía diabética, medida en términos de microalbuminuria, hemoglobina glicosilada, glicemia y el tiempo de evolución de la enfermedad, se evidenció que son factores estrechamente relacionados, lo que los hace susceptibles de ser controlados clínicamente en favor del paciente DM tipo 2. Desde el punto de vista experimental y estadístico, la microalbuminuria, el control glicémico y la HbA1C y el tiempo de evolución de la enfermedad son indicadores de nefropatía renal incipiente.

¹ Bact. M.Sc. (A) Genética. Profesor Auxiliar, Unidad de Bioquímica. Instituto de Ciencias Básicas, Fac. Medicina, U. del Rosario msilva@urosario.edu.co

² Bact. Profesor auxiliar. Unidad de Bioquímica. Instituto de Ciencias Básicas, Fac. Medicina, U. del Rosario, asalaman@urosario.edu.co

³ Bact. Docente Investigador, Dir. Especialización Bioquímica Clínica. Instituto de Ciencias Básicas, Pontificia U. Javeriana. mguerra@ujaveriana.edu.co

⁴ Epidemiólogo. Docente Investigador. Instituto de Ciencias Básicas, Fac. Medicina, U. del Rosario, mippalad@yahoo.com

⁵ MD. Residente U.N. mdjsilva@yahoo.com

⁶ MD. Epidemiólogo. M.Sc (A) Genética. Dirección General de Sanidad Militar- Min. Defensa. Colombia, andresfernaudoalvarado@gmail.com

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, membrana basal glomerular, microalbuminuria, tasa de filtración glomerular, nefropatía.

SUMMARY

This research was carried out to establish the importance of glycolated hemoglobin (HbA1C), glycemia and the evolution time of diabetes mellitus (DM) type 2 in the determination of microalbuminuria as prediction factor of incipient renal nephropathy through the use of the albumin/creatinin ratio. Thirty patients of both sexes with controlled and uncontrolled DM type 2, as well as 30 healthy individuals, of similar age and sex proportion, were tested. Both groups were submitted during three weeks at three different moments to blood tests of basal glycemia and glycolated hemoglobin and microalbuminuria in punctual urine. The methods used for the evaluation were glycemia (Trinder), HbA1C (Craine JE), creatinin (Benedict-Behre) and albumin (immunoturbidimetria). Statistical analysis revealed a direct correlation between microalbuminuria, glycemia, glycolated hemoglobin and disease evolution time in both controlled and uncontrolled patients, with a mayor level of significance in the latter group. Within the progress of diabetes nephropathy, measured in terms of microalbuminuria, glycemia, glycolated hemoglobin and disease evolution time, their close relationship was made evident, which makes these factors susceptible to be clinically controlled in favor of DM type 2 patients. From the experimental and statistical point of view microalbuminuria, glyceamic control and the disease evolution time are indicators of incipient renal nephropathy.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, basal glomerular membrane (BMG), microalbuminuria, glomerular filtration rate, nephropathy.

INTRODUCCIÓN

La microalbuminuria fue descrita por Harry Keen en Londres, en los años 60, quien hizo referencia a la excreción elevada de albúmina por debajo del rango de proteinuria, que podría tener significación en la historia natural de la nefropatía diabética temprana. Recientemente se ha documentado que la microalbuminuria es un elemento predictivo de la evolución de la nefropatía diabética, lo que confirma la importancia de su control mediante el

tratamiento intensivo de la diabetes (Ruggenenti *et al.* 2004; Pijls *et al.* 2002).

Por otra parte, también ha sido demostrada la importancia de la variación de la microalbuminuria dentro del marco de la valoración de la eficacia del tratamiento antihipertensivo, así como en el retardo de la evolución de la enfermedad renal asociada a la diabetes (Wasen *et al.* 2004; Masoud *et al.* 2004). La hipertensión de los DM tipo 2, se puede descubrir antes o en el momento del diagnóstico o bien aparece después en relación con la nefropatía diabética (Wirta *et al.* 1999; Moran, 2004; Cederholm *et al.* 2005). La hipertensión ejerce un efecto nocivo sobre la velocidad de la aparición y la progresión de las complicaciones propias de la diabetes, como la nefropatía y la retinopatía (Moran *et al.* 2004; Muñoz *et al.* 1997; Krolewski *et al.* 1995). De igual manera, la hemoglobina glicosilada (HbA1C) permite acercarse a los valores promedios de glucosa sanguínea que el paciente ha mantenido a lo largo de la vida del eritrocito. Además de reflejar el control metabólico del paciente, la HbA1C posee la ventaja de que sus niveles no varían agudamente con la ingestión de alimentos, ni puede ser modificada de manera voluntaria por el paciente. Por lo tanto, la medición de la HbA1C da una información útil para el manejo del diabético, ya que su elevación refleja control metabólico deficiente de la glucosa sanguínea, que finalizará con una elevación de la microalbuminuria (Cederholm *et al.* 2005). La nefropatía diabética, se desarrolla en etapas caracterizadas por hiperfiltración, seguida de microalbuminuria y, eventualmente uremia. La duración media entre el diagnóstico de microalbuminuria y la nefropatía diabética tipo 2 ha sido reportado entre 7 y 9 años. La detección precoz de la nefropatía da la oportunidad de intervenir terapéuticamente para prevenir la falla renal y la morbilidad cardiovascular (Tam *et al.* 2004; Yoo *et al.* 2004). Desde el momento en que la protenuria clínicamente se manifiesta, se sabe que el estricto control glicémico durante más de dos años no produce cambios en el promedio de disminución de la filtración glomerular, de ahí la importancia del estricto control glicémico y la detección precoz de la complicación renal en sus estadios iniciales mediante la microalbuminuria (Segura *et al.* 2004; Weir, 2004; Wittmann *et al.* 2005).

En la evaluación de la microalbuminuria, se han utilizado diversas unidades de medida, lo que ha creado confusión en este campo. Según la convención Gento-

fle–Montecatini, cuando la tasa de excreción urinaria de albúmina (TEUA) en orina de 24 horas o en una orina recogida durante el día se encuentra dentro del rango de 30 – 300mg/24 h (20-200µg/min), se puede confirmar la existencia de microalbuminuria (Ruggenenti *et al.* 2004; Masoud *et al.* 2004; Moran *et al.* 2004; Muñoz *et al.* 1997).

De acuerdo con la literatura disponible, la microalbuminuria es una complicación frecuente en la población diabética, por cuanto está presente hasta en un 40% de los pacientes, bien sean diabéticos tipo 1 o diabéticos tipo 2, especialmente en aquellos con antecedentes de hipertensión, mal control glicémico y neuropatía (Masoud *et al.* 2004; Tam *et al.* 2004). Pero además, la microalbuminuria no es tan sólo una complicación microangiopática frecuente, sino también un marcador de tanto de enfermedad renal terminal como de enfermedad cardiovascular (Wasen *et al.* 2004; Wirta *et al.* 1999; Moran *et al.* 2004; Liu *et al.* 2002; Tam *et al.* 2004; Erdmann, 2006).

En el presente estudio fueron analizados 30 pacientes diabéticos tipo 2, con el fin de determinar microalbuminuria y la posible presencia de nefropatía renal incipiente en una población colombiana. Si se tiene en cuenta que hasta la fecha no se conocen publicaciones sobre el tema en nuestro país es pertinente el intento de identificar una entidad, como la nefropatía incipiente, dentro el grupo objeto de estudio, con base en la utilización de un método sencillo y práctico, como lo es la determinación de la microalbuminuria, mediante la relación albúmina/creatinina (Weir, 2004; Lane, 2004).

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio observacional o serie de casos analítico, se llevó a cabo en pacientes diabéticos tipo 2 (n=30), controlados y no controlados, con edades comprendidas entre 40 y 60 años, seleccionados en el servicio de consulta externa del Dispensario Ayacucho de la Policía Nacional de Bogotá, quienes mediante firma de consentimiento informado hicieron posible el presente estudio.

En forma simultánea, se estudió un grupo de individuos sanos, en igual proporción de sexo y de edad, sin patologías asociadas a las alteraciones descritas en el

grupo anterior, seleccionados también en la Clínica de la Policía Nacional.

La selección del grupo de pacientes con DM tipo 2, se hizo mediante valoración de su historia clínica, utilizando una encuesta donde se valoró, entre otras, tensión arterial y edad. Los pacientes considerados como controlados exhiben valores promedio de glicemia menor o igual a 130 mg/dL, HA1C menor o igual a 7,5% y una tensión arterial menor o igual a 130/80mmHg. Como condiciones preanalíticas, se indicó a los sujetos experimentales un ayuno no menor a 12 horas, así como evitar en lo posible el estrés y el ejercicio fuerte y bebidas alcohólicas.

Las muestras de sangre en ayunas para determinar glicemia y HA1C, se obtuvieron mediante venopunción. También fueron analizadas muestras de orina puntual, en el orden de tres muestras en el transcurso de tres meses (una por mes).

Los parámetros bioquímicos y los métodos utilizados en el presente estudio fueron: glicemia por el método de Trinder, hemoglobina glicosilada por el método de Craine J.E, creatinina por Benedict-Behre (Muñoz *et al.* 1997) y albúmina, por inmunoturbidimetría (Muñoz *et al.* 1997).

Los resultados obtenidos fueron analizados en términos de valores individuales, promedios y desviaciones estándar de glicemia, HbA1C y microalbuminuria.

La normalidad de los grupos fue evaluada con la prueba Kolmogorov-Smirnov, mientras que para medir la homogeneidad de las varianzas, se utilizó la prueba de Levene. En casos de heterogeneidad, se aplicó la prueba t-student. Para varianzas heterogéneas y sin cumplimiento de normalidad, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney asintótica. Idénticas pruebas estadísticas fueron aplicadas para la valoración de los resultados obtenidos, tanto en los grupos controlado y no controlado de los pacientes con DM tipo 2 como en el grupo control.

En el análisis estadístico de los resultados fueron aplicadas las pruebas t Student y el análisis de correlación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la finalidad de comparar la microalbuminuria en diferentes momentos, los resultados obtenidos fueron agrupados en cuatro categorías, de acuerdo a control o no control y a tiempo de evolución de la enfermedad:

- 1.- Controlado con 2 a 4 años de evolución; n= 10
- 2.- No controlado con 2 a 4 años de evolución; n= 9
- 3.- Controlado con 5 a 7 años de evolución; n= 5
- 4.- No controlado con 5 a 7 años de evolución; n= 6

En estos grupos fueron evaluados previamente los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Teniendo en cuenta la robustez para normalidad, se utilizó un análisis de covarianza, mediante un ajuste por edad para los valores de microalbuminuria, en los cinco grupos de estudio.

En otro modelo de análisis de covarianza por edad, se efectuó ajuste de glicemia, de hemoglobina y de tensión arterial. El nivel de significancia utilizado en la evaluación de las pruebas estadísticas fue de 5% ($p < 0,05$)

En el grupo de pacientes con DM tipo 2, el promedio de edad en años fue $51,2 \pm 5,0$ mayor en forma significativa que el promedio en años en el grupo control donde fue de $47,8 \pm 6,0$ ($p = 0,024$, t-Student). En cuanto a los promedios por género, en hombres fue 53,3% y en mujeres 46,7%.

Los valores de microalbuminuria medidos en el primer momento, tanto para el grupo de pacientes con y sin DM tipo 2, mostraron distribuciones diferentes a normal ($p < 0,05$). Al efectuar la comparación, se encontró en los pacientes diabéticos una mediana significativamente mayor a la de los pacientes sanos (11 vs 6) ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Medidas descriptivas de glicemia y hemoglobina, entre los grupos de estudio.

		No.	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Glicemia	Control (sin diabetes)	30	86,30	4,81	0,88	84,50	88,10	78	94
	Controlado 2-4	10	121,80	19,92	6,30	107,55	136,05	92	154
	No controlado 2-4	9	197,33	48,80	16,27	159,83	234,84	138	268
	Controlado 5-7	5	125,80	24,94	11,16	94,83	156,77	102	168
	No controlado 5-7	6	169,17	49,28	20,12	117,45	220,88	119	231
	Total	60	120,45	48,80	6,30	107,84	133,06	78	268
Hemoglobina glicada	Control (sin diabetes)	30	4,513	,181	3,313E-02	4,446	4,581	4,2	4,8
	Controlado 2-4	10	6,400	,625	0,198	5,953	6,847	5,3	7,5
	No controlado 2-4	9	9,244	1,207	0,402	8,316	10,173	7,8	11,2
	Controlado 5-7	5	6,160	,826	0,370	5,134	7,186	5,4	7,4
	No controlado 5-7	6	9,750	1,540	0,629	8,134	11,366	7,7	12,0
	Total	60	6,198	2,161	0,279	5,640	6,757	4,2	12,0

En la evaluación de la microalbuminuria en los pacientes diabéticos en los tres momentos la mediana del segundo aumentó con relación al primer y al tercer momento, con medianas iguales, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,559$). En el grupo con DM tipo 2, la mediana de la hemoglobina fue significativamente mayor que en el grupo de pacientes sanos ($p<0,001$).

Entre los dos subgrupos, uno controlado ($n=15$) y el otro no controlado ($n=15$) del grupo con DM tipo 2 no se encontraron diferencias por edad ($p=0,09$), tensión arterial diastólica ($p=0,285$), sistólica ($p=0,486$). Se

encontraron diferencias significativas siendo mayor el promedio en el grupo no controlado que en el controlado, en glicemia ($186,07\pm 49,31$ vs. $123,13\pm 20,90$, $p<0,001$) y en hemoglobina ($9,45\pm 1,32$ vs. $6,32\pm 0,68$; $p<0,001$). En la evaluación de las microalbuminurias (A/C) fueron mayores las medianas en los pacientes diabéticos no controlados que en los no controlados, siendo significativas estas diferencias en el tercer momento ($p=0,03$,) y muy cerca de mostrar diferencias en el primer ($p=0,0685$) y segundo momento ($p=0,063$) (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas descriptivas de microalbuminuria en tres momentos, entre los grupos de estudio.

		No.	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
A/C1	Control (sin diabetes)	30	5,83	1,97	0,36	5,10	6,57	3	10
	Controlado 2-4	10	9,20	7,97	2,52	3,50	14,90	3	30
	No controlado 2-4	9	12,11	7,03	2,34	6,71	17,51	5	26
	Controlado 5-7	5	22,60	16,04	7,17	2,68	42,52	4	43

El tiempo de evolución de los pacientes diabéticos varió entre 2 y 7 años, con un promedio de $4,1\pm 1,6$ años (mediana de 4 años) y no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes controlados y no controlados ($p=0,713$). En la comparación de los valores de microalbuminurias (A/C) entre los pacientes con DM tipo 2 fueron mayores las medianas en los pacientes con mayor tiempo de evolución de 5 a 7 años que en los pacientes entre 2 a 4 años, siendo significativas estas diferencias en el primer momento ($p=0,005$) y muy cerca de mostrar diferencias en el segundo momento ($p=0,056$) y tercer momento ($p=0,10$).

Teniendo en cuenta en los pacientes diabéticos si están siendo controlados y el tiempo de evolución, se conformaron cuatro grupos (1. Controlado, de 2 a 4 años; 2. No controlado, de 2 a 4 años; 3. Controlado,

de 5 a 7 años y 4. No controlado, de 5 a 7 años), para comparar los valores de microalbuminurias medidas en tres momentos, siendo significativas las diferencias en el primer momento (A/C1) ($p=0,014$), y cerca de mostrar diferencias en el segundo momento (A/C2) ($p=0,093$) y en el tercer momento ($p=0,0545$). En el primer momento, la microalbuminuria (A/C1) la mediana mayor fue en el grupo no controlado entre 5 y 7 años de evolución mostrando diferencias significativas con el grupo controlado y con 2 a 4 años de evolución y con el no controlado y con 2 a 4 años de evaluación; en los otros momentos se presentaron las mismas tendencia (Figuras 1, 2 ,3).

Se conformaron cinco grupos de comparación teniendo en cuenta el grupo de pacientes control o sin diabetes y se evaluó la microalbuminuria en el primer momento,

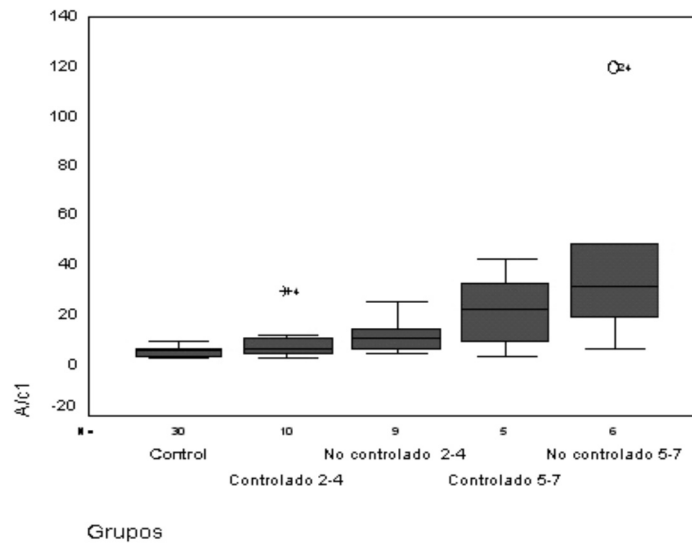


Figura 1. Distribución de microalbuminuria en el primer momento (A/C1), entre los grupos de estudio.

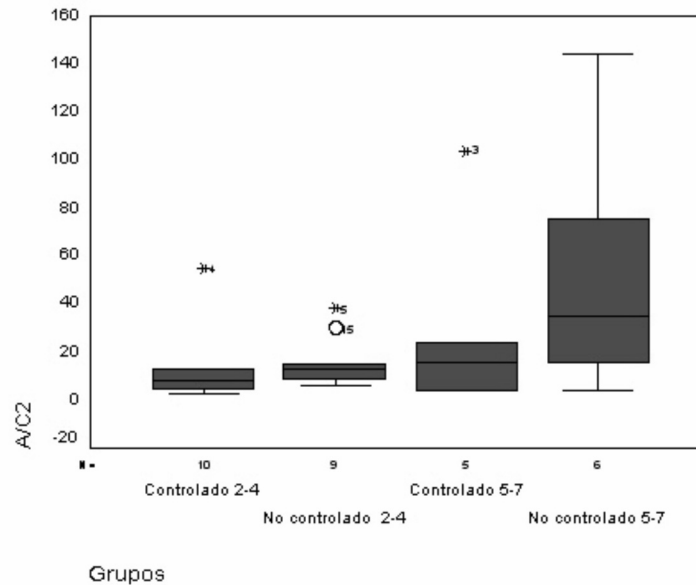


Figura 2. Distribución de microalbuminuria en el segundo momento (A/C2), entre los grupos de estudio.

donde se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,014$), la mediana fue mayor en el grupo no controlado y con 5 a 7 años de evolución significativamente con el grupo control, controlado y con 2 a 4 años y no controlado con 2 a 4 años (Figura 1).

En un modelo de análisis de covarianza ajustando por las diferencias por la edad de los pacientes, se encontraron

diferencias significativas, similar a las encontradas sin ajuste entre los grupos, en los valores de microalbuminuria en el primer momento (A/C1). También en un modelo ajustado por edad, tensión arterial sistólica, diastólica, glicemia y hemoglobina, las diferencias fueron significativas y, específicamente, en el grupo no controlado con 5 a 7 años de evolución que en los no controlados con 2 a 4 años de evolución (Figuras 1, 2, 3).

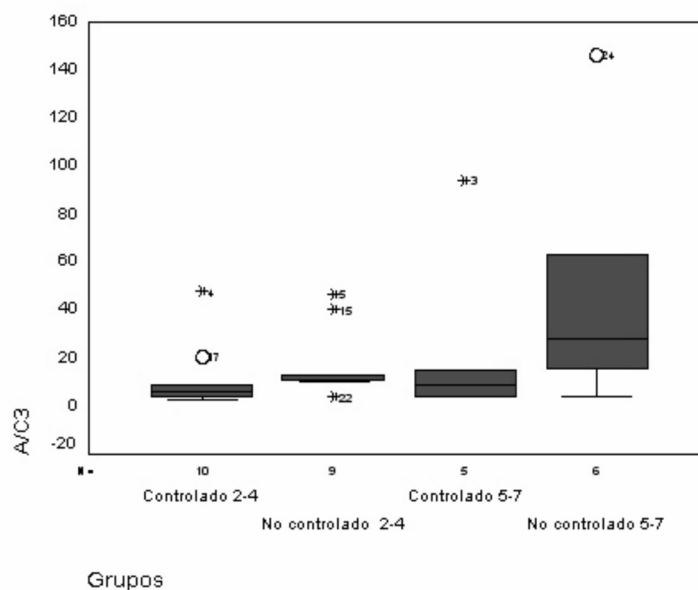


Figura 3. Distribución de microalbuminuria en el tercer momento (A/C3), entre los grupos de estudio.

El desarrollo de métodos sensibles y específicos por radioinmunoensayo para determinar la presencia de microalbúmina en orina permitió realizar el presente estudio, ya que las pruebas para proteinuria, como primer indicador de nefropatía diabética son muy insensibles, porque resultan positivos solo cuando la excreción de proteína en la orina es 3 o 4 veces la normal.

El objetivo fue detectar estadios subclínicos de excreción aumentada de proteínas, como indicativo de cambios iniciales en el riñón del diabético, se conoce que la albúmina es el principal componente del total de proteínas urinarias en la nefropatía diabética. Además, una de las principales causas de morbilidad en pacientes que presentan DM tipo 2, lo que obliga al personal médico a prevenir y buscar signos tempranos que demuestren la instauración de este tipo de daño, como la microalbuminuria y en un momento determinado, se puede apreciar una relación directa entre la presencia de microalbuminuria e hipertensión. Por otra parte, a la hora de la evolución del análisis del cuadro clínico, es recomendable evaluar el tipo de medicamentos que utiliza el paciente, ya que algunas de las sustancias farmacéuticas utilizadas en el manejo de la hipertensión arterial y de algunas arritmias, como los inhibidores de la enzimas convertidas de angiotensinas y betabloqueadores, pueden modificar la presentación del cuadro de microalbumi-

nuria en aquellos pacientes que las utilizan por razones no relacionadas de manera directa con la DM tipo 2, a pesar de llevar tiempo presentando nefropatía.

La medición de la HbA1C ha sido indicador del comportamiento de la diabetes, llegando a constituir más del 12% de la hemoglobina circulante en pacientes que presentan descompensación en sus niveles de glicemia. La vida media del eritrocito es de 120 días, pudiéndose extrapolar el comportamiento de los niveles de glucosa por un periodo hasta de cuatro meses, dando una perspectiva aproximada del manejo que ha tenido el paciente, respecto a su dieta y su medicación.

CONCLUSIONES

Se observa la presencia de microalbuminuria en aquellos pacientes que presentaron DM tipo 2, lo cual se puede relacionar, de acuerdo a lo explorado en la bibliografía, con el riesgo de desarrollar nefropatía clínicamente manifiesta.

La relación de albúmina/creatinina permite el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes diabéticos tipo 2, abriendo la posibilidad de reversión de la progresión de la enfermedad renal terminal.

Desde el punto de vista estadístico y experimental, el control glicémico, HbA1C y la microalbuminuria, permiten detectar nefropatía diabética temprana.

La presencia de microalbuminuria traduce una lesión de la MBG, esto es la presencia de enfermedad microangiopática, que sin duda en la DM tipo 2 esta estrechamente relacionada con el control glicémico y el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que obliga a ahondar en trabajos posteriores sobre el comportamiento nutricional del paciente en la presentación de microalbuminuria, recordando la relación existente entre dichos hábitos y el grado de daño tisular generado en el transcurso del tiempo sobre el riñón.

A pesar de no encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en los valores de edad dentro de la muestra, se debe recordar que la evaluación de la glicemia y la hemoglobina glicada entre pacientes controlados y no controlados relacionado con el control de microalbuminuria en diferentes momentos permite establecer que un pobre control glicémico y el desarrollo de microalbuminuria pueden ser tomados como factores susceptibles que juegan un importante papel en la progresión a enfermedad renal diabética.

El tiempo de evolución de la DM tipo 2 y los valores de microalbuminuria permiten relacionar estas dos con el favorecimiento a nefropatía diabética.

La determinación de microalbuminuria mediante la relación albúmina/creatinina es un método práctico, sencillo y sensible que se recomienda en la práctica clínica para el manejo y el control del paciente diabético.

AGRADECIMIENTOS

A aquellas personas que padecen de diabetes; este es nuestro aporte en procura de su bienestar.

BIBLIOGRAFÍA

- CEDERHOLM, J.; ELIASSON, B.; NILSSON, P.M.; WEISS, L.; GUDBJORNSDOTTIR. 2005. For the steering committee of the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Res Clin Pract.* 67:258-266.
- ERDMANN, E. 2006. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Internal J. Cardiology.* 107:147-153.
- KROLEWSKI, A.S.; LAFFEL, L.M.; KROLEWSKI, M.; QUINN, M.; WARAM, J.H. 1995. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 332(19):1251-1255.
- LANE, J.T. 2004. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 55(6):442-450.
- LIU, D.P.; MOLYNEAUX, L.; CHUA, E.; WANG, Y.Z.; WU, C.R.; JING, H.; HU, L.N.; LIU, Y.J.; XU, ZR.; YUE, D.K. 2002. Retinopathy in a Chinese population with type 2 diabetes: factors affecting the presence of this complication at diagnosis of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 56:125-131.
- MASOUD, R.; MOHAMMAD, A.; MOHAMMAD, R. 2004. Retinopathy and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 4: 9-13.
- MORAN, A.; PALMAS, W.; FIELD, L.; BHATTARAI, J.; SCHWARTZ, J.E.; WEINSTOCK, R.S.; SHEA, S. 2004. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27(4):972-977.
- MUÑOZ, G.D.; ACHIARDI, R.; DELGADO, J. 1997. Nefropatía Diabética. *Universitas Médica.* 38 (4):140-146.
- PIJLS, L.T.J.; DE VRIES, H.; TH, M.J.; DONKER, A.J.M. 2002. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur. J. Clin.* 56(12):1200-1207.
- RUGGENENTI, P.; FASSI, A.; ILIEVA, A.P.; BRUNO, S.; ILIEV, I.P.; BRUSEGAN, V.; RUBIS, N.; GHERARDI, G.; ARNOLDI, F.; GANEVA, M.; ENE-IORDACHE, B.; GASPARI, F.; PERNA, A.; BOSSI, A.; TREVISAN, R.; DODESINI, A.R.; REMUZZI, G.. 2004.

- Preventing microalbuminuria in Type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 351(19):1941-1951.
- SEGURA, J.; CAMPO, C.; RUILOPE, L.M. 2004. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Key Int.* 11(92):45-49
- TAM, T.K.; CHENG, L.P.; LAI, D.M.; LAI, T.C.; LAI, W.Y.; NG, K.K. NG, M.Y.; KONG, C.W.; TSANG, L.C. 2004. The prevalence of microalbuminuria among patients with type I diabetes mellitus in primary care setting: cross –sectional study. *Hong Kong Med. J.* 10(5):307-311.
- WASEN, E.; ISOAHO, R.; MATTILA, K.; VAHLBERG, T.; KIVELA, S.L.; IRJALA, K. 2004. Renal impairment associated with diabetes in the elderly. *Diabetes Care.* 27(11):2648-2653.
- WEIR, M.R. 2004. Albuminuria predicting outcome in diabetes. *Incidence of microalbuminuria in Asia-Pacific Rim. Kidney.* 92:45-49.
- WIRTA, O.; PASTERNAK, A.; MUSTONEN, J.; LAI-PPALA, P.; LAHDE, Y. 1999. Retinopathy is independently related to microalbuminuria in type 2 diabetes Mellitus. *Clin. Nephrol.* 51:329-334.
- WITTMANN, I.; MOLNÁR, G.; DEGRELL, P.; WAGNER, Z.; TAMASKÓ, M.; LACZY, B.; BRANSNYÓ, P.; WAGNER, L.; NAGY, J. 2005. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* S68:36-42.
- YOO, E.G.M.; CHOI, I.K.; KIM, D.H. 2004. Prevalence of microalbuminuria in young patients whit type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrin. Metab.* 17(10):1423-1427.

Recibido: Mayo 11 de 2006

Aceptado: Mayo 3 de 2007