

PREVALENCIA DE ALBUMINURIA Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Valencio D¹

RESUMEN

La presencia de concentraciones elevadas de albúmina en orina se reconoce como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal y de la enfermedad cardiovascular por lo que su detección temprana ofrece la oportunidad de intervención terapéutica con el fin de evitar y/o reducir dichas complicaciones. **OBJETIVOS:** Estudiar la prevalencia de albuminuria en pacientes con diabetes (DB) tipo 2 y su asociación con factores de riesgo para su desarrollo. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico, que incluyó 202 pacientes con DB tipo 2 de entre 18 a 70 años. Mediante entrevista se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad, peso, altura, historia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y/o dislipidemia. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de creatinina, perfil lipídico y hemoglobina glicosilada; se solicitó la primera orina de la mañana para medir la relación albúmina/creatinina (RAC). Se excluyeron 14 pacientes debido a que las muestras de orinas no eran aptas para realizar la determinación del RAC. **RESULTADOS:** Se estudiaron 188 pacientes (85 masculinos y 103 femeninos). La edad media fue de 55 ± 8 años con un rango de entre 30 a 70 años. La prevalencia de $RAC \geq 30$ mg/g fue del 45%; su presentación se asoció con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), con el tiempo de evolución de la diabetes, con la presencia y tiempo de evolución de hipertensión arterial (HTA). Los factores de riesgo de presentación de $RAC \geq 30$ mg/g, fueron los niveles de $HbA1c > 8.0\%$, la presencia de HTA y ser diabético por más de 10 años. **CONCLUSIÓN:** En la población estudiada la prevalencia de albuminuria con $RAC \geq 30$ mg/g fue del 45%. Los factores de riesgo modificables que deben ser controlados estrictamente, son la hiperglucemia y la hipertensión arterial.

PALABRAS CLAVES: Albuminuria, Diabetes Tipo 2, Hipertensión Arterial, Enfermedad Renal, Enfermedad Cardiovascular.

¹Bioquímica - Laboratorio Central - Hospital Regional Ushuaia - Ushuaia – Tierra del Fuego - Argentina.

✉ Daniela Valencio
danielvalencio@icloud.com

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926)

INTRODUCCIÓN

La diabetes (DB) tipo 2 es una enfermedad crónica no transmisible con gran impacto en la salud de la población^{1,2}. Es la primera causa de falla renal, ceguera y amputaciones no traumáticas y se asocia con un incremento de 2 a 4 veces de enfermedad cardiovascular^{1,2}. En Argentina a partir de un proceso de vigilancia epidemiológica de enfermedades no transmisibles desarrollado por el Ministerio de Salud de la Nación, se estimó que la prevalencia de la DB está entre el 8,5 y el 11,9%, siendo más frecuente en el hombre que en la mujer³. En nuestro país, la

nefropatía diabética y la nefrosclerosis hipertensiva son las dos causas principales de ingreso a los programas de diálisis⁴. Actualmente, el interés en la enfermedad renal crónica (ERC) está focalizado en disminuir su incidencia, por lo tanto es fundamental la detección temprana del daño renal en las enfermedades que son mayormente responsables, es decir, la DB y la hipertensión arterial (HTA)⁴. Ambas son enfermedades que frecuentemente coexisten, la HTA en el individuo diabético aumenta marcadamente el riesgo y acelera el curso de las enfermedades cardíacas, enfermedad vascular periférica, infarto, retinopatía y nefropatía⁴. Las guías internacionales recomiendan que en los pacientes diabéticos y los hipertensos se debe realizar la determinación de albúmina en orina⁵. La presencia de albuminuria es a menudo, el primer signo de daño renal siendo la evidencia más temprana de la presencia de nefropatía asociada a diabetes, por lo tanto, su determinación puede usarse como un marcador y predictor de ERC en los pacientes de mayor riesgo^{6,7}. Existe evidencia de que ciertos tratamientos pueden retardar la progresión y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ERC, de ahí la necesidad de detectar sistemáticamente la presencia de albuminuria^{5,6,7}. En los pacientes con DB tipo 2, la albuminuria es un signo precoz que no sólo indica un daño vascular en el glomérulo sino que también, es un reflejo de enfermedad vascular en todo el organismo^{6,7}.

La albuminuria se define como la pérdida de pequeñas cantidades de albúmina en orina, que pueden ser cuantificadas a través de la relación albúmina/creatinina (RAC) en muestras de orinas tomadas al azar, preferentemente en la primera micción matinal⁸. En ausencia de causales que puedan alterar los resultados (estados febriles, actividad física intensa previa, deshidratación entre otros), es decir, en individuos en condiciones clínicas estables, la primera orina de la mañana en ayunas es la muestra más adecuada tanto para la búsqueda de albuminuria como para su monitorización⁸. Las guías aconsejan considerar las siguientes categorías para definir a RAC:

- Óptimo < 10 mg/g
- Normal – Alto: 10-29 mg/g
- Alto: 30 – 299 mg/g
- Muy alto > 300 mg/g^{8,9}

En el curso de la diabetes se producen fenómenos hemodinámicos y no hemodinámicos que

desembocan en el daño renal como ser, la pérdida de la autorregulación renal que desencadena el aumento de la presión intraglomerular, la lesión endotelial por depósitos de material hialino en el glomérulo (aumento de la matriz mesangial), la pérdida de las cargas negativas (heparansulfatos) y la glicosilación no enzimática de las proteínas de las hendiduras de la membrana basal glomerular¹⁰⁻¹². Es la acción conjunta de estos fenómenos lo que ocasiona el deterioro progresivo que lleva a la nefropatía diabética incipiente y manifiesta donde se hace presente la albuminuria que con el tiempo puede progresar a proteinuria¹⁰⁻¹².

Teniendo en cuenta que la albuminuria es una variable relacionada con el pronóstico renal y cardiovascular nos propusimos evaluar la prevalencia de albuminuria en una población de riesgo, como son los pacientes con DB tipo 2 y como objetivo secundario investigar la asociación de la presencia de albuminuria con factores de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico, aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación del Hospital Tránsito Cáceres de Allende, en el cual se incluyeron pacientes ambulatorios de ambos sexos, mayores de 18 años que asistieron regularmente al Servicio de Diabetología y Endocrinología durante el período diciembre de 2012 – abril de 2014. Todos los participantes recibieron información adecuada y se obtuvo el respectivo consentimiento informado, sólo aquellos pacientes que aceptaron fueron incluidos en el estudio.

Muestra

Se estudiaron 202 pacientes con DB tipo 2 de entre 18 a 70 años de ambos sexos sin enfermedades agudas al momento de la toma de la muestra, se excluyeron a aquellos pacientes con evidencia de enfermedad renal o enfermedad hepática, infecciones agudas, mujeres embarazadas, pacientes con hematuria, amputados, vegetarianos/veganos, pacientes con índice de masa corporal (IMC) menor a 18,5 kg/m² o aquellos que no cumplieron con las condiciones de preparación necesarias para llevar a cabo las determinaciones analíticas en sangre y en orina; teniendo en cuenta éstos criterios se

desestimaron 14 pacientes. Mediante una entrevista, se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad, peso, altura, historia de DB, HTA y dislipidemia. A los pacientes incluidos, se les solicitó asistir con 12 horas de ayuno y la primera orina de la mañana recolectada con las indicaciones para urocultivo.

Con los datos del peso y la altura se calculó el IMC [masa (Kg) / [talla (m)²]. Para la evaluación de la función renal se utilizó el valor de creatinina y con éste se estimó el índice de filtrado glomerular (IFG) por CKD – EPI. Un IFG estimado menor a 60 mL/min/1,73 m² se consideró como alterado; los pacientes con IFG alterado fueron excluidos de este estudio. Se consideró como hipertensos a aquellos pacientes que presentaron presión arterial sistólica > 140 mmHg/o presión arterial diastólica > 90 mmHg o aquellos en tratamiento farmacológico por HTA. Se definió como dislipidemia el estar recibiendo tratamiento con hipolipemiantes o aquellos que presentaron niveles de colesterol LDL \geq 100 mg/dL. El valor de RAC se utilizó para establecer dos grupos de pacientes, un grupo con valores de RAC \leq 29 mg/g que se consideró como óptimo – normal y el otro con valores \geq 30 mg/g se consideró como elevado.

Métodos

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de creatinina, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL) y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Para la determinación de creatinina y el perfil lipídico se utilizó una muestra de plasma, como anticoagulante se empleó heparina de sodio. Las muestras se centrifugaron inmediatamente por 10 minutos a 2500 r.p.m. La creatinina, tanto en plasma como en orina se midió por el método Jaffé cinético colorimétrico (con medición del blanco y compensado), colesterol total por método enzimático colorimétrico, colesterol HDL y LDL por método colorimétrico enzimático homogéneo, triglicéridos por método enzimático colorimétrico con blanco glicerol, HbA1c por inmunoensayo turbidimétrico de inhibición para sangre completa hemolizada y la determinación de albúmina en orina se realizó por inmunoturbidimetría. Todos los analitos fueron medidos en autoanalizador para química clínica Hitachi 902 utilizando reactivos de la marca comercial Roche/Hitachi. Las muestras de plasma y sangre entera fueron procesadas en el día, mientras que las muestras de orina se

conservaron refrigeradas a 4°C para luego ser procesadas juntas una vez por semana.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el empleo del software Infostat. Se determinaron las medidas descriptivas para las diferentes variables. La distribución normal de los datos, se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de las variables continuas con distribución normal se expresan con la media \pm desviación estándar; aquellas sin distribución normal se informan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, se emplearon las pruebas de chi – cuadrado para las variables categóricas y para las variables continuas, pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney U) y paramétricas (prueba t – de Student y análisis ANOVA) según la distribución de los datos de las variables en estudio.

El grado de asociación entre las variables se determinó mediante el coeficiente de correlación Spearman. También se realizó un análisis de regresión logística binaria y multivariada, considerando como variable dependiente a la albuminuria. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Este estudio incluyó a 188 pacientes con DB tipo 2, el 45% (85 pacientes) del sexo masculino y el 55% del sexo femenino (103 pacientes). La edad media los mismos, fue de 55 \pm 8 años con un rango de entre 30 a 70 años; el 45% de ellos presentaron RAC \geq 30 mg/g. En la Tabla 2, se resumen las características y los datos de laboratorio de los dos grupos estudiados. El análisis comparativo de los grupos, reveló que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos debidas al sexo, edad, IMC, tratamiento con hipoglucemiantes, dislipidemia y tratamiento con antihipertensivos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas debidas al tiempo de evolución de la diabetes, niveles de HbA1c, presencia y tiempo de evolución de HTA.

Tabla 2. Características y datos de laboratorio según relación albúmina/creatinina de los dos grupos estudiados.

	RAC<29mg/g (n=103)	RAC≥30mg/g (n=85)	Valor-p
Sexo, % (femenino/masculino)	58%/43%	54%/46%	p=0,532
Edad, años	55±8	56±9	p=0,425
IMC, Kg/m²	32,2±7,0	33,5±65	p=0,221
RAC, mg/g	8(3–11)	36(32–55)	p<0,0001
Diabetes, años	5±3	11±7	p<0,0001
Tratamiento con Hipoglucemiantes, %	91%	95%	p=0,308
HbA1c, %	7,5(7,1–7,7)	8,1(7,9–8,9)	p<0,0001
Dislipidemia	72%	71%	p=0,868
HTA, %	47%	63%	p=0,050
Hipertensos en Tratamiento, %	100%	100%	p=0,689
HTA, años	2(1–5)	10(6–15)	p<0,0001

Índice de masa corporal (IMC), Relación albúmina/creatinina (RAC), Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

El grado de asociación entre los niveles de RAC y de HbA1c se determinó con el coeficiente de correlación rho de Spearman, encontrándose una relación moderada y positiva estadísticamente significativa ($r_s=0,80$ $p<0,0001$). La correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes y la RAC≥30mg/g fue positiva y estadísticamente significativa ($r_s=0,42$ $p<0,0001$), es decir que RAC se incrementó a medida que aumenta el tiempo de evolución de DB. También se estableció una correlación positiva y significativa entre el tiempo de evolución de HTA y los niveles RAC≥30mg/g ($r_s=0,66$ $p<0,0001$). No se estableció asociación entre RAC y la edad de los pacientes estudiados. El análisis por Odds Ratio (OR) (Tabla 2) reveló que las posibilidades para presentar RAC≥30 mg/g fueron mayores en los pacientes cuyos niveles de HbA1c se encontraron por encima de 8.0%, en lo pacientes hipertensos y en aquellos que presentaron diabetes de más de 10 años evolución.

Tabla 2. Análisis Odds Ratio para relación albúmina/creatinina≥30 mg/g

	Odds Ratio	95% IC	Valor-p
Sexo (masculino)	0,83	0,46–1,48	p=0,532
HbA1c>8.0%	9,69	4,66–15,17	p<0,0001
HTA	1,99	1,10–3,58	p<0,050
Dislipidemia	0,95	0,50–1,79	p=0,868
IMC	1,42	0,78–2,57	p=0,251
Diabetes	11,05	5,27–22,03	p<0,0001

Intervalo de confianza (IC), Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Hipertensión arterial (HTA), Índice de masa corporal (IMC)

DISCUSIÓN

La prevalencia de RAC≥30mg/g entre los diabéticos tipo 2 estudiados fue del 45%; éste valor es similar a los reportados por otros estudios^{13,14-19}. Por ejemplo, en el estudio DEMAND (estudio de cohorte) que incluyó a pacientes con DB tipo 2 de 33 países diferentes, la prevalencia de albuminuria fue del 39%, siendo mayor para los pacientes de los países Asiáticos e Hispanos (55%) versus el 40.6% para los caucásicos ($p<0,0001$)¹⁸. Al igual que en otros trabajos, no se observó diferencia estadísticamente significativa debidas al sexo^{13,14-19}.

En este trabajo la elevada prevalencia obtenida puede ser el resultado de un control glucémico pobre por parte de los pacientes estudiados ya que ninguno de los pacientes con RAC≥30mg/g mantuvo un nivel de HbA1c≤7,0%. La asociación americana de diabetes recomienda éste valor para reducir complicaciones²⁰. Además este estudio reveló una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de la HbA1c del

grupo con $RAC \leq 29$ mg/g y la del grupo con $RAC \geq 30$ mg/g (7,5 vs 8,1 $p < 0,0001$). Otras líneas de trabajo también informaron diferencias significativas para el nivel de HbA1c de acuerdo a la ausencia o presencia de albuminuria; Ali y col.¹⁹ comunicaron una media de HbA1c para el grupo sin albuminuria de $7,3 \pm 1,6$ vs $7,7 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Aminiety col.²¹ documentaron una media estadísticamente significativa de HbA1c, $7,4 \pm 1,1$ vs. $8,9 \pm 1,1$ según ausencia o presencia de albuminuria, respectivamente ($p = 0,003$). Zaraniet y col.⁵ encontraron una media de $7,4 \pm 1,5$ para el grupo sin albuminuria vs $8,2 \pm 2,0$ para el grupo con albuminuria ($p = 0,002$). En este trabajo, también se encontró una correlación positiva y moderada entre los niveles de albuminuria y de HbA1c. Esta asociación también fue demostrada por Kondaveetiy col.⁴ quienes documentaron en su trabajo, una correlación menor pero también positiva y estadísticamente significativa.

El riesgo para presentar $RAC \geq 30$ mg/g se incrementó marcadamente con una HbA1c $\geq 8,0\%$. Información similar se ha descrito en otros trabajos de investigación, que establecieron que el riesgo $RAC \geq 30$ mg/g es mayor cuanto más deficiente es el control glucémico de los pacientes determinado por el nivel de HbA1c^{16,18,21-24}. A esto se suma, el tiempo de evolución de la diabetes; el riesgo de presentar $RAC \geq 30$ mg/g, fue 11 veces mayor para un diabético de diez o más años de evolución. Otros autores, también han podido documentar esta asociación²¹⁻²⁴.

En este trabajo un $IMC \geq 30$ Kg/m² no resultó ser un factor de riesgo estadísticamente significativo para la presencia de albuminuria. Zarinny col.⁵ al igual que Bose y col.²³ no establecieron asociación ni tampoco demostraron que el $IMC \geq 30$ Kg/m² sea un factor de riesgo para albuminuria. A diferencia de estos trabajos, Yan y col.²⁴ y Liuet y col.²⁵ demostraron que el incremento del IMC produce un aumento significativo en la prevalencia de albuminuria y una elevación del riesgo para su presentación. Debemos destacar, que la obesidad con niveles muy elevados de IMC se asocia con resistencia a la insulina, HTA, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica^{26,27}.

Con respecto a la dislipidemia, la prevalencia entre los individuos incluidos fue del 71% sin diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. En otros trabajos tampoco se comprobó la relación entre este factor y la albuminuria^{16,19,23,24}. Resultaría útil en estudios futuros, realizar un seguimiento por un período de tiempo mayor ya que la dislipidemia en el contexto

de ERC, suele manifestarse en estadios más avanzados de la enfermedad (estadio 4 – 5) o cuando el paciente presenta proteinuria.

La HTA se observa frecuentemente en el paciente diabético, siendo de 1.5 a 2 veces más frecuente que en la población general; además, la HTA en personas con diabetes incurre en mayores riesgos asociados y en eventos adversos²⁸. Un estudio multicéntrico realizado en 16 centros de Argentina, sobre un total de 1.119 pacientes diabéticos, el 49% de ellos presentó HTA, siendo el 63% pacientes con una $RAC \geq 30$ mg/g. En este trabajo se constató la asociación entre la presencia de $RAC \geq 30$ mg/g y la HTA. Además, se encontró una correlación positiva y significativa con el tiempo de evolución (en años) de la HTA del paciente. La media de duración de HTA en años para el grupo con $RAC \geq 30$ mg/g fue de 11 ± 7 ; estos hallazgos concuerdan con los encontrados en otros trabajos^{5,7,20,22,24,25}. Las diferentes guías sugieren que la presión arterial debe mantenerse por debajo de 130/80 mmHg en pacientes con DB tipo 2 o inclusive menor en pacientes con albuminuria o proteinuria^{21,22,28}.

Las limitaciones del presente estudio derivan de su diseño transversal. Se debe tener en cuenta la posible variabilidad temporal de los parámetros evaluados, en particular de la determinación de la RAC. Las guías aconsejan su medición en dos o más ocasiones durante un período igual o superior a 3 meses, en este caso se efectuó una única medición. Además los hallazgos descritos representan solo asociaciones y no implican causalidad.

La RAC se debe controlar al menos anualmente en los pacientes que poseen pocos factores de riesgo y con una mayor frecuencia en aquellos que presentan varios factores de riesgo asociados. Resulta indispensable hacer énfasis en la optimización del control glucémico, combinando modificaciones en el estilo de vida así como también mediante la adopción de medidas terapéuticas. También es fundamental mantener controlada la presión arterial, ya que su elevación favorece su presentación. Son éstos los factores de riesgo modificables que deben ser controlados estrictamente, de esta forma se puede retrasar y/o revertir la aparición de la albúmina en orina y evitar el desarrollo de la nefropatía diabética, que una vez que se manifiesta no puede ser revertida.

Agradecimientos

Se agradece al personal médico del servicio de Endocrinología del Hospital Tránsito Cáceres de Allende y al personal técnico y Bioquímicos del Laboratorio Central de Hospital Tránsito Cáceres, en especial Bioq. Especialista Batellino S. por haber colaborado en la realización y culminación de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Osuna Mónica, Rivera María Claudia, Bocanegra César de Jesús, Lancheros Andrés, Tovar Henry, Hernández José Ignacio col. Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta MedColomb.* [citado 13 Mar 2019]; 39(4):344-351. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000400007&lng=en.
- Alramadan MJ, Afroz A, Hussain SM, Batais MA, Almigbal TH, Al-Humrani HA, et al. Patient-Related Determinants of Glycaemic Control in People with Type 2 Diabetes in the Gulf Cooperation Council Countries: A Systematic Review. *J Diabetes Res Hindawi.* [cited 25 Feb 2018];93(8)92-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682584>
- Slimel, M. R., Coppolillo, F. E., Masi, J. D., Mendoza, S. M., & Tannuri, J. Epidemiología de la diabetes en Argentina. *AvancesEnDiabetología.* [2010]26(2):101–106. Disponible en: doi:10.1016/s1134-3230(10)62006-6.
- Kondaveeti SB, Mishra S, Kumar R A, Shaker IA. Evaluation of glycated albumin and microalbuminuria as early risk markers of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J ClinDiagn Res* [cited 01 Jul 2013];7(7):1280–1283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998045>
- Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int JNephrolRenovasc.* Dove Medical Press; [cited 3 Mar 2011];4:35–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694947>
- Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med.* [cited 1 Jul 2107]; 34(7):887–901. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.13324>
- Pasko N, Toti F, Strakosha A, Thengjilli E, Shehu A, Dedej T, et al. Prevalence of microalbuminuria and risk factor analysis in type 2 diabetes patients in Albania: the need for accurate and early diagnosis of diabetic nephropathy. *Society of Friends of Hippokratia Journal.* [2013];17(4):337–341. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031513>
- Inserra Felipe, Angerosa Margarita. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta bioquím. clín.latioam.* [citado 13 Mar 2019];47(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000300014&lng=es.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* Elsevier. [cited 1 Jul 2011];80(1):17–28. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>
- GalceranGui J. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. *Nefrología al día.* Septiembre 2012;4(1).
- Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LEXM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction;The Hoorn Study. *Kidney Int Elsevier.* [cited 1 Nov 2004];66:S42–44.

- Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09211.x>
12. Mair A, Oberhollenzer F, Willeit J, Seppi K, Furtner M, Weger S, et al. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J*. [cited 30 de Nov 2004];26(3):279–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi014>
 13. Chowta NK, Pant P, Chowta MN. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. *Indian J Nephrol*. Medknow Publications. [cited 19 Apr 2009];(2):53–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368924>
 14. Kondaveeti SB, D K, Mishra S, Kumar R A, Shaker IA. Evaluation of glycated albumin and microalbuminuria as early risk markers of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J ClinDiagn Res* [cited 01 Jul 2013];7(7):1280–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998045>
 15. Ghai R, P Verma N, Goel A, Bhatnagar M, Kapoor P, Vashishta A. Microalbuminuria in non insulin dependent diabetes and essential hypertension: a marker of severe disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1994;42:771-774.
 16. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int JNephrolRenovasc Dis*. Dove Medical Press; 2011 Mar 3;4:35–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694947>
 17. Acosta N, Acevedo A, Cabrera E, Delgado W, Piccardo R, Acosta C. Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2005;3(1): 37 – 42.
 18. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. Elsevier. 2006 Jun 1;69(11):2057–63. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000377>
 19. Ali A, Taj A, Amin MJ, Iqbal F, Iqbal Z. Correlation between Microalbuminuria and Hypertension in Type 2 Diabetic Patients. *Pakistan J Med Sci*. Professional Medical Publicaitons; 2014;30(3):511–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948969>
 20. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(1):S11 LP-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.abstract
 21. Amini M, Safaei H, Aminorroaya A. The incidence of microalbuminuria and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in isfahan, iran. *Rev Diabet Stud*. SBDR - Society for Biomedical Diabetes Research; 2007;4(4):242–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338078>
 22. Sheikh S, Baig JA, Iqbal T, Kazmi T, Baig M, Husain S. Prevalence of microalbuminuria with relation to glycemic control in type-2 diabetic patients in Karachi. Vol. 21, *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2009. 83-86 p.
 23. Bose S, Bombback AS, Mehta NN, Chen S-C, Li S, Whaley-Connell A, et al. Dysglycemia but not lipids is associated with abnormal urinary albumin excretion in diabetic kidney disease: a report from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *BMC Nephrol*. BioMed Central; 2012 Sep 7;13:104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958709>
 24. Yan L, Ma J, Guo X, Tang J, Zhang J, Lu Z, et al. Urinary albumin excretion and prevalence of microalbuminuria in a general Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. BioMed Central; 2014 Oct 13;15:165. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308236>
 25. Liu X, Liu Y, Chen Y, Li Y, Shao X, Liang Y, et al. Body mass index (BMI) is associated with microalbuminuria in Chinese hypertensive patients. *Int J Environ Res Public Health*. MDPI; 2015 Feb 10;12(2):1998–2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674785>
 26. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int*. Elsevier; 2009 Jul 2;76(2):145–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.137>

-
27. Campbell NRC, Gilbert RE, Leiter LA, Larochelle P, Tobe S, Chockalingam A, et al. Hypertension in people with type 2 diabetes: Update on pharmacologic management. *Can Fam Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2011 Sep;57(9):997-e353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918140>
 28. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff Jr DC, Grimm Jr RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 2010Apr 29;362(17):1575–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228401>