

10

11.234 29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS
OFTALMOSCOPICOS Y LA PROTEINURIA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. LEOPOLDO MARTIN BAIZA DURAN



IMSS

ASESOR: DR. LUIS FERSEN PERERA QUINTERO

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1998

268535

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



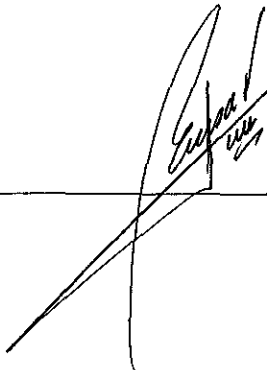

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

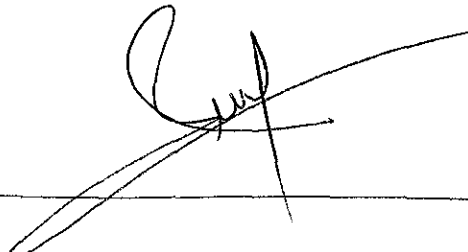
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA.
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

DR. LUIS FERSEN PERERA QUINTERO.
JEFE DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA
Y ASESOR DE TESIS.
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA" CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.



DEDICATORIA:

A MIS PADRES: Por todo el apoyo que me han brindado siempre, Dios los bendiga .

A MI ESPOSA JUDITH: Con todo mi amor, por la comprensión y el entusiasmo que he recibido de ti todos estos años. Mil gracias.

A MIS MAESTROS: Por sus enseñanzas que han forjado mi camino como medico y como ser humano.

A TI COMPAÑERO: Que hombro a hombro caminamos por el mismo sendero, mi mas sincero reconocimiento .

DR. NOÉ MÉNDEZ: Gracias por su amistad .y paciencia.

DRA. ANA MARÍA BEAUREGARD: Mi mas profundo respeto por su sinceridad.

RESUMEN

TITULO: Correlación entre los hallazgos oftalmoscópicos y la proteinuria en pacientes con diabetes mellitus.

OBJETIVO: Establecer la correlación entre los hallazgos oftalmoscópicos y la proteinuria en muestras de orina, de pacientes con Diabetes Mellitus.

TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo el presente estudio valorando a los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus que acudieron a la consulta externa del servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) Ayuno de 12 horas. b) No haber realizado ejercicio 24 horas previas al examen. c) No haber presentado hipertermia 24 horas previas al examen. d) No haber ingerido carnes rojas, pescado, mariscos ni huevo 24 horas antes del examen. e) Haber dormido por lo menos 12 horas continuas antes del examen. A estos pacientes se le realizó un examen de fondo de ojo con un oftalmoscopio directo, y un examen de la primera orina de la mañana con la tira reactiva BILLI-COMBUR-TEST. De este modo se determinaron las características oftalmoscópicas en el fondo del ojo, así como la presencia de proteínas, glucosa y cuerpos cetónicos en orina los cuales fueron consignados en una hoja de recolección de datos, y posteriormente se realizó un análisis estadístico descriptivo que incluyó frecuencias, promedios, desviación estándar y la correlación lineal entre los hallazgos oftalmoscópicos y la proteinuria, utilizando el programa de computadora EPI 5.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 233 pacientes, de los cuales 121 (51.9%) fueron mujeres y 112 (48.1%) hombres. El promedio de edad de los pacientes fue de 60.56 (Desviación estándar 13.09). 212 pacientes (91%) presentaron retinopatía diabética. 152 de estos pacientes con retinopatía diabética (71.6%) presentaron proteinuria significativa (Riesgo relativo 1.30). De los 212 pacientes con retinopatía diabética, 105 (49.52%) presentaron cifras de glucosa mayores de 100 mg, aunque el riesgo relativo fue de 0.87. Por otro lado, el 94.8% del total de pacientes presentó resultados negativos para cuerpos cetónicos en orina.

DISCUSIÓN: No se encontraron diferencias en cuanto a sexo y la presencia de Diabetes Mellitus. El promedio de edad de estos pacientes coincide con lo reportado por distintos autores. Destaca el hecho que de los 212 pacientes con retinopatía diabética, el 71.7% presentaron proteinuria, siendo el riesgo relativo de 1.30.

CONCLUSIONES: Los resultados del presente estudio confirman que la retinopatía diabética puede relacionarse en mayor proporción a la presencia de proteinuria que a las cifras de glucosa en orina.

ÍNDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	Pag. 6
OBJETIVO DEL ESTUDIO	Pag. 9
MATERIAL Y MÉTODOS	Pag. 10
RESULTADOS	Pag. 12
DISCUSIÓN	Pag. 13
CONCLUSIONES	Pag. 14
TABLAS	Pag. 15
BIBLIOGRAFÍA	Pag. 20

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS: La Diabetes Mellitus es el trastorno endocrino más frecuente; su diagnóstico requiere de un valor de glucosa en la sangre, en ayunas, mayor que 140 mg/dl en, por lo menos, dos ocasiones (1). El diagnóstico puede obtenerse también si la ingestión de 75 g de glucosa provoca el hallazgo, a las 2 horas, de un valor de glucosa en plasma venoso mayor que 11.1 mmol/l (200 mg/dl), y este valor se repite en por lo menos una determinación más. Los pacientes con Diabetes Mellitus insulino - dependientes desarrollan cetoacidosis en ausencia de insulina. Los no insulino-dependientes no la desarrollan y pueden tratarse con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina (1). La hiperglucemia causa habitualmente: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso; pero la cetoacidosis y el coma hiperosmolar no cetónico pueden también presentarse

Las complicaciones a largo plazo son las responsables de la morbilidad y mortalidad tan importantes (1,2,3,4). La arteriosclerosis periférica puede provocar claudicación intermitente, gangrena, cardiopatía isquémica e ictus (1). La miocardiopatía puede causar insuficiencia cardíaca, aunque el paciente tenga arterias coronarias angiográficamente normales. La nefropatía es la causa en muchos casos de muerte e invalidez (1,2,3,4,5,6). Los riñones están inicialmente agrandados, debido a la hiperfiltración a que son sometidos, como consecuencia de la hiperosmolaridad del filtrado glomerular. Después, aparece microalbuminuria con excreción de albúmina de 20 a 200 mg/día (1). Una vez que inicia la macroalbuminuria (mayor que 200 mg/día) la tasa de filtración glomerular decrece a un ritmo aproximado de 1 ml/minuto, por mes. De ordinario la hiperazoemia comienza a los diez o doce años del inicio de la diabetes y en ocasiones puede ser precedida de un síndrome nefrótico (1). No se dispone de tratamiento específico para evitar el daño renal, pero la tasa de progresión de la nefropatía puede disminuir, utilizando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Por otro lado, se ha observado una asociación estrecha entre la retinopatía diabética y la presencia de HLA-DR4 y DR3 en pacientes con Diabetes Mellitus (7,8,9), incluso se ha demostrado la asociación entre el tabaquismo y la progresión de la retinopatía y la nefropatía (10).

Los estudios epidemiológicos de la retinopatía, han establecido diversas hipótesis para explicar la patogenia de esta enfermedad (7). La hiperglicemia prolongada ha sido considerada el principal mecanismo etiológico en algunas de las anomalías anatómicas y funcionales

presentes en la Diabetes Mellitus, tales como la pérdida de pericitos intramurales y la formación de microaneurismas. Estudios en perros con diabetes inducida muestran que, un control cuidadoso del nivel de glucosa, *disminuye considerablemente, o elimina, la severidad de las lesiones en la retina* (7,8,9,10). Por otra parte, se ha considerado que la vía del sorbitol (nombre dado a la secuencia de reacciones que involucran a la aldosa-reductasa y a la sorbitol deshidrogenasa en la reducción de algunos azúcares) está implicada también en la génesis de las alteraciones que ocurren en la retinopatía diabética. Esto debido a que algunos azúcares pueden ser oxidados a cetoazúcares por la sorbitol deshidrogenasa; en particular, la glucosa puede ser reducida a sorbitol, el cual a su vez, puede ser oxidado a fructosa. El sorbitol en concentraciones mayores que 200 mg/dl en sangre resulta ser una sustancia citotóxica, generadora de cambios estructurales y anatómicos en la retina, tales como la ruptura de la barrera hemato-retiniana y la pérdida de pericitos intramurales, ambos observados aún en etapas tempranas de la retinopatía diabética (7,11).

Otro de los mecanismos, propuesto como responsable de los cambios ocurridos en la retinopatía diabética, es la glucosilación no enzimática de las proteínas. Esta fue reconocida por incrementarse en la diabetes, y por la elevación posterior de la hemoglobina glucosilada en el estado diabético, aunque el mecanismo en la génesis de complicaciones en la retinopatía diabética no sea aún muy claro (7,12).

A pesar de que las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus son responsables, en gran parte, de la mortalidad y morbilidad asociadas, la correlación entre nefropatía y retinopatía no ha sido aún completamente explicada (3,8). Se sabe que en pacientes con nefropatía diabética, la retinopatía proliferativa se presenta en un gran porcentaje de los casos (13). La retinopatía tiende a progresar paralelamente con el desarrollo de la falla renal, particularmente en pacientes con presión sanguínea pobremente controlada y con fallas en el tratamiento de la misma diabetes (13,14,15,16,17,18,19). Uno de los mecanismos bioquímicos que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de las alteraciones tanto del riñón como de la retina es el engrosamiento de las membranas basales. La colágena de la membrana basal está muy glucosilada, y esto puede ser alterado cuantitativa o cualitativamente por procesos enzimáticos o no enzimáticos (1,9). Aunque la colágena tipo IV es el mayor componente de la membrana basal, otros tipos de colágena pueden estar presentes. La estructura de la membrana basal parece ser alterada por la variación en las cantidades, tanto de los componentes químicos, como de la colágena y otras macromoléculas. En estudios llevados a cabo en ratones hechos diabéticos y con la presencia de un tumor que produce grandes cantidades de material de la membrana basal, se ha encontrado una importante

alteración bioquímica de la membrana, con una marcada disminución en la producción de heparan-sulfato, así como una sobreproducción secundaria de colágena de la membrana basal, tanto en el riñón como en la retina (9,11,12,16). Sin embargo, de los pacientes con Diabetes Mellitus y retinopatía proliferativa, el 35% de los insulino-dependientes y el 20% de los no insulino-dependientes carecen de signos de nefropatía diabética, lo cual sugiere que tanto las alteraciones renales como las de la retina se suceden por mecanismos etiopatogénicos diferentes (2,20).

Se ha dado en los párrafos anteriores un bosquejo del estado actual de la literatura en lo que se refiere a la retinopatía asociada con las lesiones renales, en pacientes con Diabetes Mellitus. Esos datos serán tomados como la base del presente trabajo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Establecer la correlación entre los hallazgos oftalmoscópicos y el grado de proteinuria en muestras de orina, de pacientes con Diabetes Mellitus. Este trabajo será realizado en el Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo el presente estudio en la consulta externa del servicio de Oftalmología del Hospital General del Centro Medico Nacional La Raza en pacientes con diagnostico de Diabetes Mellitus.

TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes de la consulta externa del Servicio de Oftalmología con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I o II, que cuenten con los siguientes requisitos al momento del examen:

a) Ayuno de 12 horas.

b) No haber realizado ejercicio 24 horas antes del examen.

c) No haber presentado hipertermia 24 horas antes del examen.

No haber ingerido carnes rojas, pescado, mariscos, ni huevo, 24 horas antes del examen.

Haber dormido por lo menos 12 horas continuas antes del examen.

2.- Pacientes que otorguen su consentimiento para participar en el presente estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con daño renal, de origen distinto a la Diabetes.

- Pacientes con lesiones en la retina, de origen distinto a la Diabetes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con opacidad de los medios (v.g. leucoma corneal, hipema, catarata), en los que no es posible realizar el examen del fondo del ojo.

METODOLOGÍA:

A los pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Oftalmología, del Centro Médico Nacional “La Raza”, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I o II, se les realizó un examen del fondo del ojo,

con un oftalmoscopio directo, y un examen en la muestra de la primera orina de la mañana, con la tira reactiva BILLI-COMBUR-TEST. Así se les determinaron las características oftalmoscópicas y las proteínas, la glucosa y los cuerpos cetónicos presentes en la orina. Los datos anteriores se anotaron en una hoja de recolección de datos y posteriormente se incluyeron en una base de datos para su proceso estadístico. Éste se llevó a efecto utilizando el programa de computadora EPI 5.

RESULTADOS:

Se revisaron a un total de 233 pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus, de los cuales 121 (51.9%) fueron mujeres y 112 (48.1%) hombres (Tabla No. 1). El promedio de edad de estos pacientes fue de 60.56 con una Desviación estándar de 13.09, correspondiendo el 35.2% (82 pacientes) al grupo comprendido entre los 60 a 69 años (Tabla No. 2). 212 pacientes (91%) presentaron retinopatía diabética (Tabla No. 3), y 154 pacientes (66.1%) presentaron proteinuria (Tabla No. 4). Pero es de destacarse el hecho de que en el grupo de pacientes con retinopatía diabética, 152 pacientes (71.7%) presentaron proteinuria en el examen con tira reactiva, siendo el riesgo relativo de 1.30, con un valor de P menor de 0.001 (Tabla No. 5).

De los pacientes que presentaron retinopatía diabética, 105 (49.52%) presentaron cifras de glucosa mayores de 100 mg en la muestra de orina (Riesgo relativo de 0.87 y valor de P menor de 0.001) (Tabla No. 6).

Por otro lado, del total de pacientes revisados, 146 (62.7%) contaron con el antecedente de un familiar diabético; sin embargo, del grupo de pacientes con retinopatía diabética, 137 (64.6%) presentaron este antecedente, siendo el riesgo relativo de 1.09, con un valor de P de 0.05 para este último grupo (Tablas No. 7 y No. 8).

Finalmente, en solo 12 pacientes (5.1%) se detectó la presencia de cuerpos cetónicos en orina (Tabla No. 9).

DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos en el presente trabajo en cuanto a los grupos de edad predominantes coincide con los distintos autores revisados, así como la distribución por sexos de la Diabetes Mellitus, en la cual no existen diferencias significativas.

El dato mas importante y objeto del presente estudio, lo constituye el hecho de que en el grupo de pacientes con retinopatía diabética se encontraron 152 pacientes con proteinuria (Con un riesgo relativo alto) lo cual indica que la presencia de lesiones en la retina por la Diabetes Mellitus guarda una estrecha relación con la existencia de daño renal manifestado como proteinuria, a diferencia de la presencia de cifras altas de glucosa, que si bien aparece en prácticamente la mitad de la población con retinopatía diabética, el riesgo relativo no es tan alto (0.87).

Finalmente, aunque el 62.7% de la población estudiada en este trabajo cuenta con antecedente de familiares diabéticos, la cifra aumenta a 64.6% en el grupo de pacientes con datos de retinopatía diabética , con un riesgo relativo de 1.09 y valor de p menor de 0.05.

CONCLUSIONES:

Con los resultados aquí expuestos, concluimos que no existen diferencias significativas por sexo en cuanto a la presencia de Diabetes Mellitus se refiere, siendo el grupo de edad más afectado el comprendido entre los 60 a 69 años. Así mismo, observamos que la mayoría de los pacientes (137) con retinopatía diabética refirieron la existencia de un familiar diabético, siendo el riesgo relativo de 1.09 ($p= 0.05$).

Por otro lado, la retinopatía diabética en el presente estudio se relacionó fuertemente (Riesgo relativo 1.30) con la presencia de proteinuria detectada con la tira reactiva y no así las cifras altas de glucosa en orina (Riesgo relativo de 0.87) lo cual sugiere que el daño renal y las alteraciones en retina por la diabetes mellitus podrían efectuarse por mecanismos similares aun no estudiados, y que aun faltan estudios para conocer el papel que juegan las cifras altas de glucosa en el desarrollo de lesiones en la retina a causa de la Diabetes Mellitus.

TABLA No. 1

SEXO	NO.DE PACIENTES	PORCENTAJE
MUJERES	121	51.9%
HOMBRES	112	48.1%
TOTAL	233	100%

TABLA No. 2

GRUPO DE EDAD	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
10 a 39 años	12	5.2%
40 a 49 años	24	10.3%
50 a 50 años	64	27.5%
60 a 69 años	82	35.2%
70 a 79 años	39	16.7%
80 ó mas años	12	5.2%
TOTAL	233	100%

*MEDIA: 60.56

*DESVIACIÓN ESTÁNDAR: 13.09

TABLA No. 3

HALLAZGOS OFTALMOSCÓPICOS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
SIN LESIONES	21	9%
RETINOPATIA DIABÉTICA	212	91%
TOTAL	233	100%

TABLA No. 4

PROTEINURIA	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
NEGATIVO	79	33.9%
POSITIVO	154	66.1%
TOTAL	233	100%

TABLA No. 5

PROTEINURIA	No. DE PACIENTES CON RETINOPATIA	PORCENTAJE
NEGATIVA	60	28.3%
POSITIVA	152	71.7%
TOTAL	212	100%

*RIESGO RELATIVO 1.30

*p= MENOR A 0.001

TABLA No. 6

GLUCOSA EN ORINA	No. DE PACIENTES CON RETINOPATIA	PORCENTAJE
MENOR DE 100 MG	107	50.47%
MAYOR DE 100 MG	105	49.52%
TOTAL	212	100%

*RIESGO RELATIVO 0.87

*p= MENOR DE 0.001

TABLA No. 7

ANTECEDENTE DE FAMILIAR DIABÉTICO	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
SI	146	62.7%
NO	87	37.3%
TOTAL	233	100%

TABLA No. 8

ANTECEDENTE DE FAMILIAR DIABÉTICO	No. DE PACIENTES CON RETINOPATIA	PORCENTAJE
SI	137	64.6%
NO	75	35.4%
TOTAL	212	100%

*RIESGO RELATIVO 1.09

*p= 0.05

TABLA No. 9

CUERPOS CETONICOS ORINA	EN	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
NEGATIVO		221	94.8%
POSITIVO		12	5.2%
TOTAL		233	100%

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFÍA

1. -Harrison. Principios de Medicina Interna. (Compendio) 12ava. edición. México: Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1992:431.
2. -Lovestam, A. Agardh, E. The incidence of Nephropathy in type I diabetics patients with proliferative retinopathy: A 10-year follow-up study. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1998; 39:11-17.
3. -Seaquist, E.R. Microvascular complications of diabetes. Strategies for managing retinopathy, nephropathy, and neuropathy. *Postgrad. Med.* 1998; 103: 61-63, 66-68.
4. -Zoorob, R.J. Hagen, M.D. Guidelines on the care of diabetic nephropathy and fot disease. *Am. Fam. Physician.* 1997; 56: 2021-28.
5. -Zolog, Y. Crisan, S. Clinical correlations between the incidence of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Oftalmologia.* 1997; 41 : 300-2.
6. -Agardh, C. D. Agardh, E. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 Diabetes Mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1997; 35: 113-21.
7. -Ryan, S. *Retina.* 2a. edición. Estados Unidos de Norteamérica. Editorial Mosby, 1994: 1243.
8. -Bloomgarden, Z. The 32nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Treatment of Type I diabetes, hypoglycemia, retinopathy, nephropathy, and the genetics of complications. *Diabetes Care.* 1997; 20: 902-4.
9. -Chen, J. W. Hansen, P. M. Genetic variation of a collagen IV alpha 1-chain gene polymorphism in Danish insulin-dependent Diabetes Mellitus patients: lack of association to nephropathy and proliferative retinopathy. *Diabet. Med.* 1997; 14: 143-7.
10. -Muhlhausen, Y. Bender, R. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type I diabetes. *Diabet. Med.* 1996; 13: 536-43.
11. -Kordonouri, O. Danne, T. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin dependent Diabetes Mellitus?. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 43-8.
12. -Evgrafov, V. Y. Mamaeva, G. G. Clinical and epidemiological aspects of diabetic retinopathy and its relationship with diabetic nephropathy. *Vestn. Oftalmol.* 1996; 112: 40-3.

BIBLIOGRAFÍA

1. -Harrison. Principios de Medicina Interna. (Compendio) 12ava. edición. México: Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1992:431.
2. -Lovestam, A. Agardh, E. The incidence of Nephropathy in type I diabetics patients with proliferative retinopathy: A 10-year follow-up study. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1998; 39:11-17.
3. -Seaquist, E.R. Microvascular complications of diabetes. Strategies for managing retinopathy, nephropathy, and neuropathy. *Postgrad. Med.* 1998; 103: 61-63, 66-68.
4. -Zoorob, R.J. Hagen, M.D. Guidelines on the care of diabetic nephropathy and fot disease. *Am. Fam. Physician.* 1997; 56: 2021-28.
5. -Zolog, Y. Crisan, S. Clinical correlations between the incidence of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Oftalmologia.* 1997; 41 : 300-2.
6. -Agardh, C. D. Agardh, E. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 Diabetes Mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1997; 35: 113-21.
7. -Ryan, S. *Retina.* 2a. edición. Estados Unidos de Norteamérica. Editorial Mosby, 1994: 1243.
8. -Bloomgarden, Z. The 32nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Treatment of Type I diabetes, hypoglycemia, retinopathy, nephropathy, and the genetics of complications. *Diabetes Care.* 1997; 20: 902-4.
9. -Chen, J. W. Hansen, P. M. Genetic variation of a collagen IV alpha 1-chain gene polymorphism in Danish insulin-dependent Diabetes Mellitus patients: lack of association to nephropathy and proliferative retinopathy. *Diabet. Med.* 1997; 14: 143-7.
10. -Muhlhausen, Y. Bender, R. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type I diabetes. *Diabet. Med.* 1996; 13: 536-43.
11. -Kordonouri, O. Danne, T. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin dependent Diabetes Mellitus?. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 43-8.
12. -Evgrafov, V. Y. Mamaeva, G. G. Clinical and epidemiological aspects of diabetic retinopathy and its relationship with diabetic nephropathy. *Vestn. Oftalmol.* 1996; 112: 40-3.

13. -Leys, A. M. Eye fundus of the diabetic patient with nephropathy and hypertensive retinopathy. Macriangiopathic complications. Bull. Soc. Belge. Ophthalmol. 1995; 256: 49-59.
14. -Collins, V. R. Dowse, G. K. High prevalence of diabetic retinopathy and nephropathy in Polynesians of Western Samoa. Diabetes Care. 1995; 18: 1140-9.
15. -Fujisawa, T. Ikegami, H. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. Diabetes Care. 1995; 18: 983-85.
16. -Munana, K. R. Long-term complications of Diabetes Mellitus, Part Y: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 1995; 25: 715-30.
17. -Verroti, A. Lobefalo, L. Chiarelli, F. Diabetic retinopathy. Relationship with nephropathy in pediatric age. Panminerva. Med. 1994; 36: 179-83.
18. -Schmechel, H. Heinrich, U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulin-treated diabetic patients in relation to the type of diabetes. Diabete. Metab. 1993; 19: 138-42.
19. -Dyck, P. J. Kratz, K. M. Karnes, J. L. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology (published erratum). 1993; 43: 817-24.
20. -Jensen, T. Deckert, T. Diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. Generalized vascular damage in insulin-dependent diabetic patients. Horm. Metab. Res. Suppl. 1992; 26: 68-70.