

Variaciones de la microalbuminuria y de la tensión arterial en diabéticos insulino dependientes y en controles en prueba de esfuerzo

F. Rivera *, A. Carro *, J. M. Gas *, A. Franco *, M. Mauri ** y C. Miralles **

Hospital de Alicante (Servicio Valenciano de la Salud). Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Alicante.

* Sección de Nefrología. ** Servicio de Análisis Clínicos.

RESUMEN

La microalbuminuria (MAL) es un marcador precoz de la nefropatía diabética y su relación con la tensión arterial no está claramente confirmada.

Hemos estudiado las variaciones de la tensión arterial media y de la MAL en siete pacientes diabéticos insulino dependientes (DMID) (seis varones, edad $24,42 \pm 3,37$ años, con duración de la diabetes $10,85 \pm 0,73$ años) y en siete controles sanos (seis varones, edad $25 \pm 0,75$ años) sometidos a una prueba de esfuerzo en un bicicloergómetro a 600 kpm/min durante 20 minutos. En ambos grupos la tensión arterial media de reposo era normal y no tenían insuficiencia renal ni proteinuria detectable por Albustix o sulfosalicílico. La microalbuminuria se cuantificó mediante RIA comercial de doble anticuerpo.

En los controles no apreciamos modificaciones significativas con el esfuerzo de la tensión arterial media (reposo, $83,81 \pm 2,77$, y esfuerzo, $89,19 \pm 5,46$ mmHg) ni de la MAL (reposo, $6,53 \pm 0,81$, y esfuerzo, $11,28 \pm 2,19$ ug/min) y tampoco existía correlación lineal entre el incremento de estas variables.

En los pacientes diabéticos no apreciamos aumento de la tensión media (reposo, $84,52 \pm 2,97$, y esfuerzo $89,57 \pm 8,07$ mmHg), pero la MAL se incrementó de forma significativa (reposo, $16,40 \pm 10,03$, y esfuerzo, $83,45 \pm 39,61$ ug/min; prueba de Wilcoxon, $p = 0,018$). Tampoco encontramos correlación lineal entre el incremento de la tensión arterial y de la microalbuminuria.

Estos datos sugieren que la MAL aumenta tras la prueba de esfuerzo en pacientes con DMID y no se modifica en los controles. Sin embargo, este incremento no guarda relación con las modificaciones de la tensión arterial sistémica. Concluimos que posiblemente los mecanismos de la MAL en prueba de esfuerzo en pacientes diabéticos no se asocian a las modificaciones de la tensión arterial sistémica.

Palabras clave: **Microalbuminuria. Hipertensión. Nefropatía diabética. Prueba de esfuerzo.**

Recibido: 12-VI-90.
En versión definitiva: 15-IX-90.
Aceptado: 1-X-90.

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera.
Universidad de Alicante.
Facultad de Medicina.
Departamento de Medicina Interna.
03550 San Juan (Alicante).

MICROALBUMINURIA AND BLOOD PRESSURE VARIATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC PATIENS AND CONTROLS AFTER AN EXERCISE TEST

SUMMARY

Microalbuminuria is an early marker of diabetic nephropathy and its relation with blood pressure is not well known. Although diabetic nephropathy is frequently associated with hypertension today there are few data about its interrelations cause-effect.

We have studied the variations of mean blood pressure and microalbuminuria in 7 diabetic IDDM patients (6 males, age 24.42 ± 3.37 years, diabetes of 10.85 ± 0.73 years evolution) and 7 normal controls (6 males, age 25 ± 0.75 years) induced by an exercise test (20' in bicicloergometer at 600 Kp/min). In both groups the basal blood pressure and renal function were normal. Also the proteinuria (Albustix) was negative. Microalbuminuria was determined by comercial RIA.

In controls, microalbuminuria and mean blood pressure were not significantly changed after the test (rest 6.53 ± 0.81 and post-exercise 11.28 ± 2.19 $\mu\text{g}/\text{min}$; rest 83.81 ± 2.77 and post-exercise 89.19 ± 5.46 mmHg, respectively) and there were not lineal correlation between the changes of both variables. However, in diabetic patients, microalbuminuria increased significantly (rest 16.40 ± 10.03 and post-exercise 83.45 ± 39.61 $\mu\text{g}/\text{min}$, Wilcoxon test $p = 0.018$) but blood pressure was not changed. There was not lineal correlation between the increments of these variables.

These results suggests that microalbuminuria increased in diabetic patients after exercise test but this modification is not related with systemic hypertension.

Key words: **Microalbuminuria. Hypertension. Diabetic nephropathy. Exercise test.**

Introducción

La eliminación urinaria de albúmina en cantidades no detectables por los métodos convencionales de laboratorio (Albustix o sulfosalicílico) es un marcador precoz para predecir la aparición de nefropatía clínica (proteinuria, hipertensión o insuficiencia renal) en los pacientes con diabetes mellitus insulinodependientes (DMID)^{1,2}. Cuando la tasa de eliminación de albúmina supera los 15 mcg/min (microalbuminuria o MAL) se incrementa notablemente el riesgo para desarrollar nefropatía al cabo de siete-catorce años^{1,2}, si bien más recientemente se aceptan niveles más elevados. En ocasiones, la MAL en situación basal es normal y sólo tras el ejercicio se eleva hasta valores patológicos³⁻⁶, de tal manera que algunos autores preconizan que la prueba de esfuerzo es un método útil para detectar anomalías incipientes de lesiones glomerulares^{3,5,7}; no obstante, un resultado patológico de esta prueba no indica necesariamente la aparición de nefropatía en un futuro⁸.

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente entre los pacientes con DMID y su aparición suele asociarse, aunque no de forma invariable, al desarrollo de nefropatía⁹. Incluso en estadios precoces de afectación renal las cifras tensionales son más elevadas en los pacientes con MAL patológica¹⁰. No obstante, el valor predictivo de la hipertensión para el desarrollo de nefropatía diabética clínica es inferior comparado con el aumento del filtrado glomerular o la MAL aislada⁸.

El objetivo de este trabajo consiste en estudiar las modificaciones de la MAL y de la tensión arterial sistémica en un grupo de pacientes con DMID sin hipertensión ni nefropatía clínica tras una prueba estándar de esfuerzo con intención de conocer si la elevación de la tensión arterial se asocia con un incremento de la MAL.

Material y métodos

El estudio se ha realizado en siete sujetos controles sanos seleccionados entre estudiantes de Medicina y médicos residentes y en siete pacientes diabéticos tipo I controlados en nuestro hospital. Todos fueron adecuadamente informados y dieron su consentimiento.

En ambos grupos se exigía como criterio de inclusión la presencia de tensión arterial normal (inferior a 140/90 mmHg) en, al menos, tres tomas, así como función renal normal (creatinina sérica inferior a 1,2 mg/dl) y ausencia de proteinuria patológica determinada por Albustix y por sulfosalicílico en orina de veinticuatro horas. También se exigió la presencia de sedimento urinario normal, urocultivo estéril y no estar tomando ningún fármaco, salvo la insulina en los diabéticos.

La retinopatía se valoró con estudio oftalmoscópico directo y se clasificó según Frank¹¹.

La hemoglobina glicosilada se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico (Bio-Rad).

La cuantificación de la microalbuminuria se realizó me-

diente radioinmunoensayo comercial de doble anticuerpo (Pharmacia), expresando los resultados en mcg/min. La sensibilidad del método fue de 0,4 mg/l y el rango de la curva 0,8-80 mg/l. El coeficiente de variación intraensayo fue del 2,71 %, y el coeficiente de variación interensayo, del 4,21 %.

Los controles y los diabéticos acudieron al hospital en ayunas de doce horas para realizar la prueba de esfuerzo. Permanecieron en reposo sesenta minutos (treinta minutos sentados y treinta minutos en decúbito) antes del ejercicio, permitiendo la toma de un litro de agua durante este tiempo. Se midió la tensión arterial con un esfignomómetro de mercurio en tres ocasiones en ambas posiciones, tomando como valor de reposo la media de estas determinaciones; la cifra de diastólica se midió con la desaparición del quinto ruido de Korotkoff. Se recogieron dos muestras de orina al final de este tiempo para la determinación de la microalbuminuria de reposo, calculando su valor medio. En ese momento se determinó la glucemia (Dextrostix) a los diabéticos; ninguno tenía hipoglucemia. Posteriormente los sujetos pedalearon en un bicicloergómetro mecánico (Bodyguard ergometer 990) a 600 kpm/min equivalentes a 100 W durante veinte minutos; para ello se incrementaron 30 W cada dos minutos hasta que se consiguió el 90 % de la máxima frecuencia cardíaca teórica; al finalizar la prueba se midieron las tensiones arteriales y se recogió una muestra de orina a los treinta minutos de finalizar el ejercicio. Las muestras de orina fueron congeladas a -20° C hasta su estudio.

La tensión arterial media (TAM) se ha calculado mediante la fórmula = TAD + [(TAS - TAD)/3]. Los resultados se expresan como media ± error estándar.

El análisis estadístico se ha realizado con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Wilcoxon y coeficiente r de Spearman) utilizando el programa SPSS/PC+. Se ha con-

siderado significación estadística cuando la p era < a 0,05 en prueba bilateral.

Resultados

En las tablas I y II se indican los datos clínicos y analíticos del grupo control y diabético. No existían diferencias estadísticas significativas entre las medias de la edad, peso, microalbuminuria y TAM de reposo entre ambos grupos (prueba Mann-Whitney).

1. Grupo control

El grupo control estaba constituido por seis varones y una hembra, cuya edad era 25,00 ± 0,75 años (mediana, 26,00 años), con un rango comprendido entre veintiuno y veintisiete años.

La microalbuminuria de reposo era 6,53 ± 0,81 mcg/min (mediana, 5,70 mcg/min), con rango entre 3,40 y 9,50 mcg/min, y tras el esfuerzo aumentó a 11,28 ± 2,19 mcg/min (mediana, 12,00 mcg/min). La media del incremento, en este grupo fue 4,74 ± 2,24 mcg/min (mediana, 2,50 mcg/min), y utilizando una prueba de medidas repetidas (Wilcoxon) no apreciamos una modificación estadísticamente significativa (p = 0,12) (tabla II y fig. 1).

La TAM de reposo era 83,81 ± 2,77 mmHg (mediana, 83,33) y su rango 73,33 y 93,33 mmHg. Tras el esfuerzo aumentó a 89,19 ± 5,46 mmHg (mediana, 96,33). La media del incremento de la TAM fue 5,38 ± 5,30 mmHg (mediana, 6,67). No apreciamos modificaciones estadísticamente significativas (prueba Wilcoxon, p = 0,17) tabla II y fig. 1).

No apreciamos una correlación lineal entre el incremento de la microalbuminuria y de la TAM ni tampoco

Tabla I. Datos clínicos

Caso	Grupo	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Duración de la diabetes (años)	Insulina (UI/día)	Grado retinop *	Hb A1C
1.....	C	26	V	63				
2.....	C	24	V	62				
3.....	C	26	V	66				
4.....	C	25	V	65				
5.....	C	26	V	49				
6.....	C	27	V	42				
7.....	C	21	H	66				
8.....	D	34	V	64	8	44	II	5,45
9.....	D	30	H	60	12	38	Normal	8,35
10.....	D	36	V	67	13	52	III	7,9
11.....	D	21	V	63	9	62	III	6,65
12.....	D	15	V	45	13	48	Normal	8,3
13.....	D	14	V	37	10	33	Normal	5,4
14.....	D	21	V	65	11	80	II	9,4

C: control. D: diabético. V: varón. H: hembra. * Según nota bibliográfica n.º 11.

Tabla II. Datos analíticos

Grupo	MAL en reposo (mcg/min)	MAL tras esfuerzo (mcg/min)	Incremento de MAL (mcg/min)	TAM reposo (mmHg)	TAM tras esfuerzo (mmHg)	Incremento de TAM (mmHg)
C.....	8,00	19,50	11,50	93,33	96,67	3,34
C.....	5,17	16,01	10,84	93,33	100,00	6,67
C.....	5,58	3,90	-1,68	83,33	88,33	5,00
C.....	8,40	9,40	1,00	79,00	88,33	9,33
C.....	5,70	4,42	-1,28	83,67	96,33	12,66
C.....	3,40	13,75	10,35	73,33	96,67	23,34
C.....	9,50	12,00	2,50	80,67	58,00	-22,67
D.....	2,43	5,20	2,77	83,33	85,00	1,67
D.....	16,32	153,00	136,68	91,67	120,00	28,33
D.....	5,32	18,05	12,73	80,00	95,00	15,00
D.....	9,38	29,70	20,32	96,67	85,00	-11,67
D.....	3,77	12,23	8,46	86,67	83,33	-3,34
D.....	2,10	76,00	73,90	73,33	52,00	-21,33
D.....	75,52	290,00	214,48	80,00	106,67	26,67

C: control. D: diabético. MAL: microalbuminuria. TAM: tensión arterial media [TAD + (TAS-TAD)/3].

entre el incremento de la microalbuminuria y la tensión arterial sistólica y diastólica postejercicio (coeficientes r de Spearman no significativos) (tabla III).

2. Grupo diabético

El grupo diabético estaba formado por seis varones y una hembra, cuya edad era $24,42 \pm 3,37$ años (mediana, veintiún años), con unos valores extremos de catorce y treinta y seis años. Todos eran insulino dependientes. La hemoglobina glicosilada media fue $7,3 \pm 1,54$ % (mediana, 7,9 %), con un rango comprendido entre 5,4 y 9,4 %.

La duración de la diabetes era $10,85 \pm 0,73$ años (mediana, 11,00 años). Tres pacientes no tenían retinopatía, en dos era de grado II y en los otros dos era de grado III (tabla I).

La microalbuminuria de reposo era $16,40 \pm 10,03$ mcg/min (mediana, 5,32 mcg/min), con un rango comprendido entre 2,10 y 75,52 mcg/min. Tras el esfuerzo, la microalbuminuria se incrementó hasta $83,45 \pm 39,61$ mcg/min (mediana 29,70 mcg/min). El incremento medio fue notable $67,04 \pm 30,60$ mcg/min (mediana, 20,32 mcg/min). Aplicando la prueba de Wilcoxon apreciamos un incremento significativo ($p = 0,018$) (tabla II y fig. 1).

La TAM en reposo fue $84,52 \pm 2,97$ mmHg (mediana,

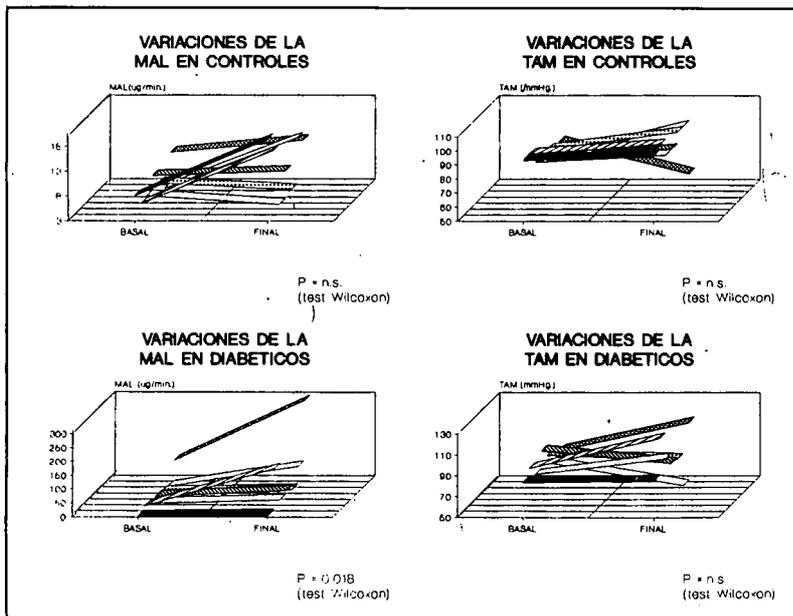


Fig. 1.—Variaciones de la microalbuminuria (MAL) y de la tensión arterial media (TAM) en controles y en diabéticos.

83,32 mmHg) y con rango 73,33 y 96,66 mmHg. Después del esfuerzo apenas hubo modificaciones de la TAM, ya que sus valores fueron $89,57 \pm 8,07$ mmHg (mediana 85). El incremento medio fue $5,04 \pm 7,18$ mmHg (mediana, 1,67), sin modificaciones al aplicar la prueba de Wilcoxon ($p = 0,49$) (fig. 1).

En este grupo diabético tampoco encontramos una correlación lineal entre los incrementos de la microalbuminuria y de la TAM. No existían, al igual que en el grupo control, correlaciones entre el incremento de la microalbuminuria y de la tensión arterial sistólica y diastólica postejercicio (fig. 1). Tampoco apreciamos relación entre la duración de la diabetes, la hemoglobina glicosilada y el incremento de la microalbuminuria (tabla III) (coeficientes r de Spearman no significativos).

Tabla III. Datos analíticos

Caso	Grupo	TAS/TAD inicial (mm/Hg)	TAS/TAD final (mm.Hg)	Incremento de mal (mcg/min)
1	C	120/80	140/75	11.50
2	C	120/80	140/80	10.84
3	C	120/65	135/65	- 1.68
4	C	125/56	155/55	1.00
5	C	99/76	149/70	- 1.28
6	C	100/60	130/80	10.35
7	C	98/72	82/46	2.50
8	D	110/70	135/60	2.77
9	D	135/70	160/100	136.68
10	D	100/70	145/70	12.73
11	D	130/80	145/55	20.32
12	D	100/80	130/60	8.46
13	D	100/60	96/30	73.90
14	D	100/70	160/80	214.48

C = Control
D = Diabético
TAS = Tensión arterial sistólica
TAD = Tensión arterial diastólica
MAL = Microalbuminuria

3. Variación de la microalbuminuria y la TAM en los grupos control y diabético (fig. 1)

Al comparar la media del incremento de la microalbuminuria entre ambos grupos comprobamos que existía una diferencia estadísticamente significativa (prueba Mann-Whitney, $p = 0,0181$).

Sin embargo, no apreciamos diferencias entre las medias del incremento de la TAM entre los grupos control y diabético (prueba Mann-Withney, $p = 0,94$).

Discusión

El estudio de los marcadores precoces de la nefropatía diabética en los pacientes con DMID tiene actualmente un gran interés, puesto que puede contribuir a preve-

nir o retrasar una de las complicaciones más graves de estos pacientes. Actualmente está bien documentado que los marcadores más fiables de la nefropatía diabética incipiente son el aumento del filtrado glomerular y la eliminación por orina de pequeñas cantidades de albúmina^{1,2}. Cuando la tasa de excreción urinaria de albúmina supera los 15 mcg/min y es inferior a 200 mcg/min se denomina microalbuminuria patológica (MAL) y su determinación se realiza mediante RIA o bien con nefelometría o ELISA. El ejercicio es una actividad fisiológica que aumenta la eliminación urinaria de proteínas en diabéticos y controles⁵. El pedalear un cicloergómetro a 600 kpm/min durante veinte minutos se considera como la carga discriminativa que produce una respuesta diferente entre diabéticos y controles en la eliminación urinaria de albúmina⁴.

En nuestro estudio observamos cómo en reposo sólo tenían MAL dos diabéticos (segundo y séptimo) en el rango de nefropatía diabética incipiente. Tras la prueba de esfuerzo en todos los diabéticos se incrementó la MAL, y en tres pacientes con valor basal normal ésta se hizo patológica, con diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, entre los controles sanos ninguno tenía MAL en reposo y en sólo dos se hizo patológica tras la prueba de esfuerzo. Este último resultado concuerda con el obtenido por Curci y cols.¹² al encontrar que en seis controles sobre 10 aumentaba la albuminuria tras el esfuerzo, para normalizarse en todos a las cuatro horas de finalizar el ejercicio; así concluían que la albuminuria es uno de los signos más importantes del síndrome postejercicio, incluso aunque ésta no aparezca en algunas ocasiones. Es necesario recordar que por el momento no se conoce el papel del incremento de la MAL inducido por el ejercicio en los diabéticos; es decir, que los pacientes con incrementos de MAL tras el esfuerzo no desarrollan obligatoriamente nefropatía diabética a lo largo de su evolución⁸. Nosotros no encontramos relación entre el incremento de la MAL y la duración de la diabetes, al igual que otros autores han señalado⁸.

El mecanismo responsable de la aparición de MAL es una alteración glomerular que permite el paso de albúmina a través de la membrana basal^{5,13}. No se ha encontrado un aumento paralelo de eliminación urinaria de β 2-microglobulina^{5,7,13}, razón por la que se asume que no existe disminución de la reabsorción tubular de proteínas⁴. Entre las posibles explicaciones de este hecho se ha especulado que podría existir un componente funcional debido a un aumento de la permeabilidad glomerular y/o un aumento de la presión de filtración³ que puede corregirse mediante la administración precoz de insulina⁵ o bien con el tratamiento antihipertensivo, especialmente con inhibidores del enzima de conversión^{13,14}. Por otro lado, también podría existir un daño estructural que determinaría una eliminación de albúmina de forma persistente. Aunque no se conoce con detalle cómo actúa el ejercicio, éste podría provocar una alteración glomerular de modo similar a la que se produce en las pri-

meras etapas de la nefropatía diabética a través de un incremento del filtrado glomerular y, por tanto, de hiperfiltración. De hecho, en nuestros pacientes con mayor tasa de eliminación de MAL el incremento después del ejercicio fue más acusado que en el resto, lo que indicaría que el ejercicio induce cambios hemodinámicos intrarrenales que actúan como facilitadores de la pérdida de albúmina a través de la membrana basal. Muy posiblemente en estos casos de nefropatía diabética incipiente existe una hiperfiltración glomerular.

Según nuestros resultados, nos parece que debe predominar una alteración funcional, puesto que pocos enfermos tenían MAL en reposo y, sin embargo, ésta se incrementaba notablemente tras el ejercicio; además no encontramos correlación entre la duración de la diabetes, la hemoglobina glicosilada y el incremento de la MAL.

Una hipótesis de trabajo atractiva, en la que intenta enmarcarse este trabajo, consiste en suponer que durante el ejercicio se producen alteraciones de la tensión arterial sistémica y que estas modificaciones se transmiten a los capilares glomerulares aumentando la presión de filtración y, en consecuencia, el paso de albúmina a través de la membrana basal. Al revisar los trabajos publicados en esta línea de investigación no se encuentran resultados concordantes. Así, Mogensen y cols.³ y Christensen y cols.⁶ encontraron correlación entre la elevación de la tensión arterial y la MAL postejercicio. De este modo, pequeños aumentos tensionales influirían negativamente en la evolución de la nefropatía⁷. Sin embargo, Viberti y cols.⁴ no encontraron relación entre la tensión arterial postejercicio y la MAL, algo similar a lo encontrado en nuestro trabajo, ya que la tensión arterial no se modificó en los controles ni en los diabéticos ni tampoco pudo relacionarse con los incrementos de las eliminaciones de MAL. En trabajos más recientes se ha comprobado que en diabéticos tipo II los cambios hemodinámicos intraglomerulares que modifican la fracción de filtración no juegan un papel en el aumento del índice de excreción urinaria de albúmina, por lo que predominaría un aumento en la permeabilidad para la misma¹⁵. No obstante, en la mayoría de los trabajos se valoran los cambios de la presión sistémica mediante algunas tomas, e intentar extrapolar estos resultados con las modificaciones de la hemodinámica intraglomerular es algo arriesgado. La incorporación del registro continuo de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo podrá despejar algunas de las contradicciones en este terreno. Así, Sanz y cols.¹⁶, al estudiar las correlaciones entre la presión arterial obtenida mediante registro ambulatorio no invasivo y la microalbuminuria en un grupo de pacientes hipertensos no

diabéticos y con función renal conservada, encontraron que la presión arterial medida por este método se correlacionaba mejor que empleando el método tradicional.

Concluimos que posiblemente los mecanismos de la MAL en prueba de esfuerzo en pacientes diabéticos no se asocian a las modificaciones de la tensión arterial sistémica.

Bibliografía

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U y Kenn H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1:1430-1432, 1982.
2. Mogensen CE y Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*, 311:89-93, 1984.
3. Mogensen CE y Vittinghus E: Urinary Albumin Excretion during Exercise in Juvenile Diabetes. A provocation Test for Early Abnormalities. *Scand J Clin Lab Invest*, 35:295-300, 1975.
4. Viberti GC, Jarret RJ, McCartney M y Keen H: Increased Glomerular Permeability to Albumin Induced by Exercise In Diabetic Subjects. *Diabetologia*, 14:293-300, 1978.
5. Vittinghus E y Mogensen CE: Graded exercise and protein excretion in diabetic man and the effect of insulin treatment. *Kidney Int*, 21:725-729, 1982.
6. Christensen CK: Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy induced by exercise. *Kidney Int*, 25:819-823, 1984.
7. Dahlquist G, Aperia A, Carlsson L, Linne T, Persson B, Thoren C y Wilton P: Effect of metabolic control and duration on exercise induced albuminuria in diabetic teen-agers. *Acta Paediatr Scand*, 72:895-902, 1983.
8. Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 31:673-689, 1987.
9. Anónimo: ¿Cuál es la causa de la insuficiencia renal diabética? *Lancet*, (ed. esp.) 13:311-312, 1988.
10. Rivera F, Seller G, Carro A, Mauri M, Santiago C y Olivares J: Microalbuminuria y tensión arterial en la diabetes mellitus insulino-dependiente. *Hipertensión*, vol. 5. Resúmenes de la X Reunión de la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Granada, 1988.
11. Frank R: Diabetic retinopathy: current concepts of evaluation and treatment. *Clin End Met*, 15:933-969, 1986.
12. Curzi G, Frassoldati A, Zioni F, Lasagni D, Malaguti R, Zaniol P y Piccinini L: Urinary albumin excretion during a moderate physical exercise in healthy subjects. *Panminerva Medica*, 30:42-44, 1988.
13. Viberti GC, Pickup JC, Jarrett RJ y Kenn H: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta₂ microglobulin in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 300:638-641, 1979.
14. Parving HH, Andersen AR, Smidt U, Frusberg B, Bonnevie-Nielsen V y Svendsen PA: The natural course of glomerular filtration rate, and the effect of antihypertensive treatment. *Acta Endocrinol (suppl.)*, 242:39-40, 1981.
15. Wiegman T, Herron K, MacDougall M, Savin M y Chonko A: Relationship between urinary albumin excretion rate and renal function in hypertensive type II diabetic men. *Kidney Int*, 37:285, 1990.
16. Sanz C, Redón J, Miralles A, Gutiérrez M, Alegre B, Gómez L, Marín P y Martínez F: Microalbuminuria y parámetros del registro ambulatorio no invasivo de presión arterial en hipertensión arterial esencial. *Hipertensión*, número extraordinario. XII Reunión Nacional de la Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión, 76, 1990.