

Isquemia retiniana como marcador temprano de insuficiencia renal en retinopatía no proliferativa

Retinal ischemia as an early marker of renal failure in non-proliferative retinopathy

Arturo Muñoz-Cornejo^{1a}, Gloria Paulina Trujillo-Sánchez^{1b}, Luis Miguel López-Montero^{2c}, Martha Alicia Hernández-González^{3d}

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presenta complicaciones como la retinopatía diabética (RD) y la nefropatía, ambas relacionadas con daño microvascular. La RD es la principal causa de ceguera prevenible en DM2. La isquemia retiniana, detectable mediante fluorangiografía (FAR), es un indicador temprano y su detección oportuna es crucial. La disfunción endotelial afecta los vasos en órganos como la retina y los riñones. La microalbuminuria (MA) es un signo temprano de nefropatía diabética (ND). Su detección precoz, junto con un control metabólico adecuado, puede retrasar la progresión hacia enfermedad renal terminal.

Objetivo: investigar la relación entre la isquemia retiniana, detectada por FAR, y la MA en pacientes con DM2 y RD no proliferativa en el Hospital de Especialidades No. 1 del Bajío, IMSS.

Material y métodos: estudio transversal, con aprobación ética. Se incluyeron pacientes diabéticos sin enfermedad renal previa ni RD proliferativa. La muestra de 66 pacientes fue evaluada mediante FAR y análisis de MA (> 30 mg/24 h). Se aplicaron pruebas de Chi-cuadrada y *t* de Student.

Resultados: los pacientes con isquemia retiniana eran mayores (62.73 ± 8.93 frente a 57.50 ± 14.14 años; $p = 0.05$) y tenían mayor prevalencia de MA (45 % frente a 0 %; $p = 0.01$). No se presentaron diferencias significativas en cuanto a sexo, severidad de la RD, HbA1c o creatinina.

Conclusiones: la isquemia retiniana se asocia con una mayor prevalencia de microalbuminuria en pacientes con DM2, lo que apoya la hipótesis del estudio.

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) presents complications such as diabetic retinopathy (DR) and nephropathy, both related to microvascular damage. DR is the leading cause of preventable blindness in T2DM. Retinal ischemia, detectable by fluorescein angiography (FA), is an early indicator, and its timely detection is crucial. Endothelial dysfunction affects vessels in organs such as the retina and kidneys. Microalbuminuria (MA) is an early sign of diabetic nephropathy (DN). Early detection, along with adequate metabolic control, can delay progression to end-stage renal disease.

Objective: To investigate the relationship between retinal ischemia, detected by FA, and MA in patients with T2DM and non-proliferative DR at the No. 1 Specialty Hospital of Bajío.

Material and methods: Cross-sectional study, with ethical approval. Diabetic patients without previous renal disease or proliferative DR were included. The sample of 66 patients was evaluated by FA and MA analysis (> 30 mg/24 h). Chi-square and Student's *t*-tests were applied.

Results: Patients with retinal ischemia were older (62.73 ± 8.93 vs. 57.50 ± 14.14 years; $p = 0.05$) and had a higher prevalence of MA (45% vs. 0%; $p = 0.01$). No significant differences were found in gender, DR severity, HbA1c, or creatinine levels.

Conclusions: Retinal ischemia is associated with a higher prevalence of microalbuminuria in T2DM patients, supporting the study hypothesis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica De Alta Especialidad No. 1 del Bajío, Servicio de Oftalmología. León, Guanajuato, México

²Centro de Investigaciones en óptica, Laboratorio de óptica de la visión. León, Guanajuato, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica De Alta Especialidad No. 1 del Bajío, Jefatura de División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

ORCID: 0009-0001-8959-4727^a, 0000-0002-1810-9587^b, 0000-0003-2826-6022^c, 0000-0002-6903-2233^d

Palabras clave

Retinopatía Diabética
Nefropatías Diabéticas
Diabetes Mellitus
Albuminuria
Isquemia Retiniana

Keywords

Diabetic Retinopathy
Diabetic Nephropathy
Diabetes Mellitus
Albuminuria
Retinal Ischemia

Fecha de recibido: 06/09/2024

Fecha de aceptado: 09/12/2024

Comunicación con:

Arturo Muñoz Cornejo

✉ arturocornejo26@gmail.com

☎ 477 730 6658

Cómo citar este artículo: Muñoz-Cornejo A, Trujillo-Sánchez GP, López-Montero LM *et al.* Isquemia retiniana como marcador temprano de insuficiencia renal en retinopatía no proliferativa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6434. doi: 10.5281/zenodo.14617022

Introducción

¿Existe asociación entre la presencia de isquemia retiniana y la presencia de microalbuminuria?

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto, representa entre el 90 y el 95% de todos los casos de diabetes.¹ Esta condición se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina y resistencia periférica a la misma. En la DM2, el cuerpo no utiliza eficientemente la insulina, o el páncreas no produce suficiente cantidad, lo que provoca un aumento en los niveles de azúcar en la sangre. A diferencia de la diabetes tipo 1, los pacientes con DM2 generalmente no requieren tratamiento con insulina de por vida en las etapas iniciales.¹

La DM2 es una enfermedad crónica que ha alcanzado proporciones alarmantes a nivel global. Según la Federación Internacional de Diabetes, en 1999 había 151 millones de adultos afectados por DM2 en todo el mundo. Para 2019, esta cifra había aumentado a 463 millones, lo que evidencia un notable incremento en la carga global de la enfermedad.² Este incremento no solo afecta la salud pública, sino también los costos económicos asociados. En 2007, los costos directos de atención médica por DM2 se estimaron en 232 mil millones de dólares, cifra que ascendió a 760 mil millones de dólares en 2019.²

Los efectos de la DM2 en la salud son graves, contribuyendo a la muerte prematura y reduciendo la productividad laboral. Aproximadamente, el 80% de los casos de DM2 se encuentran en países de ingresos bajos y medianos, donde se espera un aumento en la incidencia de la enfermedad en las próximas décadas. En México, se estimó que había 4 millones de personas con DM2 en 2014, con una prevalencia mayor en estados como Ciudad de México, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí, lo que resultó en un gasto anual de 3,430 millones de dólares en tratamiento y manejo de complicaciones asociadas.³

La diabetes es una enfermedad caracterizada por una secreción inadecuada de insulina por parte de las células beta del páncreas, resistencia a la insulina en los tejidos y una respuesta compensatoria insuficiente. A medida que la enfermedad avanza, la secreción de insulina se vuelve insuficiente para mantener la homeostasis de la glucosa, lo que resulta en hiperglucemia.⁴ Esta hiperglucemia prolongada puede causar daños en varios órganos, incluyendo enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía y enfermedades oculares, como la retinopatía diabética (RD), que puede llevar a la ceguera.⁵

Las complicaciones de la DM2 se dividen en macrovasculares (enfermedad cerebrovascular, coronaria y vascular periférica) y microvasculares (RD, neuropatía y nefropatía diabética).⁶ Las cataratas y la RD son las principales causas de deterioro visual y ceguera, ya que las personas diabéticas tienen 25 veces más probabilidades de quedar ciegas en comparación con la población general.⁷ En los países desarrollados, la RD es la principal causa de ceguera en adultos menores de 75 años.⁸

La RD se divide en retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa. La forma no proliferativa se caracteriza por daño capilar en la retina, provocando microaneurismas e isquemia, mientras que la forma proliferativa se desarrolla debido a la oclusión de los capilares retinianos, promoviendo neovascularización. El diagnóstico temprano de RD es crucial para su tratamiento, y la angiografía con fluoresceína (FAR) es una herramienta esencial para detectar daños microvasculares en etapas tempranas.⁹ La FAR también permite identificar isquemia retinal temprana, que puede predecir la progresión de la enfermedad y orientar la intervención temprana.¹⁰

La detección temprana de microalbuminuria (MA), un indicador de daño renal inicial, es crucial para identificar el inicio de la nefropatía diabética (ND) y aplicar intervenciones preventivas.¹¹ Aproximadamente, el 20% de los pacientes con MA desarrollan nefropatía en una década.¹² La detección regular de MA, junto con un control adecuado de la diabetes y modificaciones en el estilo de vida, es fundamental para prevenir o retrasar la progresión de la ND y reducir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal.^{13,14,15,16}

La presencia de microalbuminuria en pacientes con DM2 ha mostrado una fuerte correlación con el desarrollo de retinopatía diabética (RD), particularmente en las fases iniciales de la enfermedad. Diversos estudios han identificado la microalbuminuria como un predictor significativo del daño endotelial, lo que resalta su importancia en la vigilancia y el manejo de la RD.¹⁷ Además, las evidencias sugieren que una estrategia integral, que incluya tanto la detección de microalbuminuria como el seguimiento de la RD, puede resultar en una mejora sustancial de los resultados clínicos para estos pacientes.¹⁸

El monitoreo de la microalbuminuria y la retinopatía diabética en pacientes con DM2 revela que el control intensivo de la glucosa y la presión arterial puede reducir significativamente el riesgo de progresión de la RD y la nefropatía.^{19,20} La implementación de estrategias preventivas basadas en estos hallazgos puede tener un impacto importante en la salud ocular y renal de los pacientes con DM2. Por lo tanto, es crucial que los profesionales de la salud integren estas prácticas en la

atención diaria para optimizar el manejo de la diabetes y sus complicaciones.^{12,21,22}

Material y métodos

Para responder a nuestra pregunta de investigación, se llevó a cabo un estudio prospectivo, transversal y analítico en el servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades No. 1, Centro Médico Nacional del Bajío, IMSS. El objetivo fue investigar la asociación entre la isquemia retiniana y la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

La población de estudio incluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo II y retinopatía diabética no proliferativa que asistieron a la consulta externa de oftalmología. Los participantes, que firmaron un consentimiento informado, fueron seleccionados si cumplían con los criterios de inclusión, excluyéndose a pacientes con retinopatía diabética proliferativa, enfermedad renal diagnosticada previamente, embarazadas, menores de edad o aquellos que no aceptaron participar.

La muestra, calculada en 60 pacientes, se seleccionó intencionalmente, y los participantes fueron evaluados mediante fluorangiografía para detectar isquemia retiniana y análisis de orina de 24 horas para medir la microalbuminuria. Con fines de la investigación, se definió como isquemia retiniana la presencia de una o más áreas de cierre capilar/ ausencia de perfusión sanguínea evaluada por FAR, y se definió microalbuminuria como la presencia de MA en orina > 30 mg/24 h.

Los datos obtenidos se analizaron utilizando pruebas estadísticas, como el análisis de Chi cuadrada y la prueba *t* de Student, para determinar la asociación entre las variables. Se incluyó una carta de consentimiento informado para la recolección de datos, análisis de imágenes y recolección de muestras de orina de 24 horas para su análisis en laboratorio. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética con el número de folio SIRELCIS F-2023-1001-090. Registro R-2023-1001-090.

Resultados

En el estudio participaron 66 pacientes con un promedio de edad de 61.94 ± 9.88 años. La distribución por sexo fue más prevalente en las mujeres. La retinopatía diabética no proliferativa estuvo presente en el 94% de los pacientes (*n* = 62), con una distribución igual entre las formas leve, moderada y severa. Se observó isquemia en la fluorangiografía (FAR) en el 83% de los casos (*n* = 55), mientras que el 17% restante (*n* = 11) no presentó isquemia. La microalbuminuria se detectó en el 38% de los pacientes (*n* = 25), y el 62% restante (*n* = 41) no la presentó. Los niveles promedio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fueron de 7.90 ± 1.88%, y la creatinina sérica tuvo un promedio de 1.08 ± 2.15 mg/dL (cuadro I).

Al comparar a los pacientes con y sin isquemia retiniana, se encontró que aquellos con isquemia eran significativamente mayores (62.73 ± 8.93 años frente a 57.50 ± 14.14 años; *p* = 0.05). La microalbuminuria fue significativamente más frecuente en el grupo con isquemia

Cuadro I Características descriptivas de la población

Característica demográfica o clínica	Valor <i>n</i> = 66
Edad en años, promedio +- desviación estándar	61.94 +- 9.88
Sexo, frecuencia (porcentaje)	
Mujer (1)	41 (62)
Hombre (2)	25 (38)
Presencia de retinopatía diabética no proliferativa, frecuencia (porcentaje)	
Leve	62 (94)
Moderada	2 (3)
Severa	2 (3)
Isquemia en FAR, frecuencia (porcentaje)	
Sí (1)	55 (83)
No (0)	11 (17)
Microalbuminuria, frecuencia (porcentaje)	
Sí (1)	25 (38)
No (0)	41 (62)
HbA1C, promedio +- desviación estándar	7.90 +- 1.88
Creatinina, promedio +- desviación estándar	1.08 +- 2.15

FAR: fluorangiografía; HbA1C: hemoglobina glucosilada

(45% frente a 0%; $p = 0.01$). No se encontraron diferencias significativas en la distribución por género, ni en la severidad de la retinopatía, niveles de HbA1c o creatinina sérica entre los grupos con y sin isquemia (cuadro II).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una clara asociación entre la isquemia retiniana y la microalbuminuria en pacientes con DM2. Este hallazgo es consistente con nuestra hipótesis inicial, sugiriendo que la isquemia retiniana, detectada mediante fluorangiografía, podría ser un indicador temprano de daño microvascular en otros órganos, como los riñones. La detección de microalbuminuria en un 38% de los pacientes y su asociación significativa con la isquemia retiniana refuerzan la importancia de monitorear ambos marcadores en la evaluación integral de las complicaciones microvasculares en DM2.^{16,17}

El análisis estadístico reveló que la isquemia retiniana fue más prevalente en pacientes de mayor edad, en línea con la literatura que describe la progresión de la retinopatía diabética con el envejecimiento y la duración prolongada de la diabetes.^{23,24,25} Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la severidad de la retinopatía ni en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre los grupos con y sin isquemia. Esto sugiere que, aunque el control glucémico es fundamental, otros factores, posiblemente relacionados con la edad o la susceptibilidad individual, podrían estar influyendo en el desarrollo de la isquemia retiniana y su relación con la microalbuminuria.^{5,6}

La literatura actual respalda que la microalbuminuria es un marcador temprano de nefropatía diabética y un predictor

de complicaciones cardiovasculares.^{19,20} En este estudio, la correlación entre la microalbuminuria y la isquemia retiniana podría indicar un daño endotelial sistémico subyacente, afectando tanto a los capilares renales como a los retinianos.⁷ Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas, sugiriendo que la presencia de isquemia retiniana en pacientes con DM2 debería alertar a los médicos sobre la posible coexistencia de daño renal subclínico, incluso en ausencia de alteraciones significativas en los niveles de creatinina sérica.^{15,22}

Es importante destacar que el tamaño de la muestra fue limitado porque los pacientes fueron seleccionados en un tercer nivel de atención, donde predominan aquellos con retinopatía diabética en estadios avanzados. Esto dificulta el acceso a una población con estadios tempranos de la enfermedad y puede influir en la generalización de los resultados. Esta limitación refuerza la necesidad de realizar estudios con muestras más grandes y diversas.

Además, la alta prevalencia de retinopatía diabética no proliferativa en la muestra (94%) subraya la importancia del diagnóstico temprano y el manejo adecuado de esta condición.^{11,12} La fluorangiografía con fluoresceína (FAR) demostró ser una herramienta valiosa para identificar la isquemia retiniana, especialmente en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa. Estos resultados sugieren que la FAR debería considerarse en la evaluación rutinaria de pacientes con DM2, particularmente aquellos con factores de riesgo adicionales, como la edad avanzada o la duración prolongada de la enfermedad.^{13,18}

A pesar de estos hallazgos, la naturaleza transversal del estudio limita la posibilidad de establecer relaciones causales entre la isquemia retiniana y la microalbuminuria.

Cuadro II Análisis comparativo de las variables en pacientes con y sin isquemia retiniana

Característica demográfica o clínica	Con isquemia retiniana (1)	Sin isquemia retiniana (2)	Valor de p
Edad en años, promedio+-desviación estándar	62.73 +- 8.93	57.50 +- 14.14	0.05
Sexo, frecuencia (porcentaje)			0.51
Mujer (1)	33	8	
Hombre (2)	22	3	
Presencia de retinopatía diabética, frecuencia (porcentaje)			0.53
Leve	51	11	
Moderada	2	0	
Severa	2	0	
Microalbuminuria, frecuencia (porcentaje)			0.01
Si (1)	25	0	
No (0)	30	11	
HBA1C, promedio+-desviación estándar	7.92 +- 1.88	7.80 +- 2.10	0.48
Creatinina, promedio+-desviación estándar	1.17 +- 2.36	0.61 +- 0.20	0.28

*Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba χ^2 y las variables cuantitativas mediante la prueba de t de Student para muestras independientes. En ambos casos se consideró como significativos los valores p menores de 0.05

Factores no controlados, como la duración exacta de la diabetes o variaciones en el tratamiento, podrían haber influido en los resultados. Finalmente, el uso exclusivo de la FAR para detectar isquemia retiniana podría no haber captado todos los aspectos de la disfunción microvascular.

Conclusiones

En conclusión, nuestros hallazgos subrayan la interrelación entre las complicaciones microvasculares en la DM2, destacando la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de estos pacientes. La detección temprana de isquemia retiniana y microalbuminuria podría permitir intervenciones más oportunas para prevenir la progresión de la nefropatía diabética y otras complicaciones vasculares. Si bien la asociación observada entre la isquemia retiniana y la microalbuminuria fue estadísticamente significativa, es importante considerar las limitaciones de este estudio. El tamaño reducido de la muestra, determinado por la selección en un tercer nivel de atención, restringió la inclusión de pacientes en estadios iniciales de la enfermedad. Además, el diseño transversal limita la

fortaleza de los resultados. Se recomienda la realización de estudios longitudinales con muestras más amplias y diversas para confirmar y expandir estos resultados, así como para explorar los mecanismos subyacentes a esta asociación y determinar si intervenciones específicas pueden modificar el riesgo de progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes.^{12,21,23}

Agradecimientos

Agradecemos al equipo técnico del Servicio de Oftalmología y del Laboratorio Clínico de la UMAE HES No. 1 por su valioso apoyo en la realización de este estudio. Su dedicación y profesionalismo fueron clave para los estudios diagnósticos y análisis clínicos que hicieron posible este trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
2. Gil-Velázquez LE, Sil-Acosta MJ, Domínguez-Sánchez ER, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51(1):1-16.
3. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17): 6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
4. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet.* 2019;393(10189):22-36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31593-8.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
7. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909.
8. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre diabetes. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>. Consultado el 22 de junio de 2023.
9. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
10. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-2146. doi: 10.1001/jama.2015.15217.
11. Pandit S, Ho AC, Yonekawa Y. Recent advances in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2023;34(3):232-236. doi: 10.1097/ICU.0000000000000946.
12. Kusahara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes Metab J.* 2018;42(5):364. doi: 10.4093/dmj.2018.0182.
13. Ruia S, Tripathy K. Fluorescein Angiography. [Actualizado 2023 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576378/>.
14. Parravano M, Scarinci F, Giorno P, et al. Diabetic macular edema: Current and emerging therapies. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8(7-8):257-269. doi: 10.1080/21678707.2020.1791041.
15. Wang S, Zuo Y, Wang N, Tong B. Fundus fluorescein angiography in diagnosing diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci.* 2017; 33(6):1328-1332. doi: 10.12669/pjms.336.13405.
16. Morel JB, Fajnkuchen F, Amari F, Sritharan N, Bloch-Queyrat C, Giocanti-Aurégan A. Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography Assessment of Non-Perfusion in Patients with Diabetic Retinopathy Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(4):1365. doi: 10.3390/jcm12041365.
17. Mohite AA, Perais JA, McCullough P, Lois N. Retinal Ischaemia in Diabetic Retinopathy: Understanding and Overcoming a Therapeutic Challenge. *J Clin Med.* 2023;12(6):2406. doi: 10.3390/jcm12062406.

18. Vähätupa M, Järvinen TAH, Uusitalo-Järvinen H. Exploration of Oxygen-Induced Retinopathy Model to Discover New Therapeutic Drug Targets in Retinopathies. *Front Pharmacol.* 2020; 11:873. doi: 10.3389/fphar.2020.00873.
19. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated Inflammation Is Required for Pathological, but Not Physiological, Ischemia-induced Retinal Neovascularization. *J Exp Med.* 2003;198(3):483-489. doi: 10.1084/jem.20022027.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl_1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
21. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
22. Rosales-Gómez RC, López-Jiménez JJ, Núñez-Reveles NY, et al. Nefropatía por diabetes mellitus tipo 2: un rasgo multifactorial con umbral y su mapa mórbido cromosómico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(5):521-530.
23. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(Suppl 1):3-16. doi: 10.1111/dom.14007.
24. Shima AP, Adamis A. VEGF164-mediated Inflammation Is Required for Pathological, but Not Physiological, Ischemia-induced Retinal Neovascularization. *J Exp Med.* 2003;198(3):483-489. doi: 10.1084/jem.20022027.
25. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540-2553. doi: 10.2337/diacare.27.10.2540.