

11213 11  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

## PREVALENCIA DE LA NEFROPATIA EN DMNID Y SU CORRELACION CON POSIBLES FACTORES DE RIESGO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN:  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
P R E S E N T A :  
DR. MAXIMO FERNANDO RUIZ VALERIANO

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN G.



ISSSTE



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## INDICE

	Pagina
Introducción.....	1
Objetivo del Estudio.....	4
Material y Metodos.....	5
Resultados.....	6
Discusión.....	8
Conclusiones.....	10
Cuadros.....	11
Gráficas.....	13
Tablas.....	17
Bibliografía.....	19

## INTRODUCCION.

Foco es coraza de la Historia Natural de la Nefropatia en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID), y esta es la principal causa de Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) (1), la cual se desarrolla en cerca del 5% de los pacientes con DMNID, por lo que es un importante problema (2). Además, la Nefropatia Diabética (ND), es la principal causa asociada con muerte de todas las complicaciones crónicas de la enfermedad (3).

El rango de mortalidad en sujetos mayores a 65 años es de 1.4 veces mas para sujetos diabéticos comparados con no diabéticos (4).

En los últimos años, se ha incrementado el número de pacientes con DMNID que requieren cuidados por haber presentado ERET, llegando para fines de 1905 a un incremento del 38% (5).

En décadas pasadas, de todos los pacientes con ERET, en promedio uno de cada cuatro tenía DMNID; actualmente se estima que aproximadamente el 50% de todos los pacientes que ingresan a un programa de diálisis y/o trasplante, son por Nefropatia Diabética, aunque en algunas otras series se han reportado porcentajes que varían del 32 al 90% (28).

La Nefropatia Diabética es un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente, hipertensión arterial, disminución de la tasa de filtración glomerular y anomalías de los lípidos plasmáticos. Esta enfermedad incluye dentro de su fisiopatología alteraciones estructurales y funcionales con importante decremento de la función renal que puede llegar a la insuficiencia renal (9).

La Nefropatia Clínica, definida como una persistente proteinuria detectable (mas de 500mg/24hrs) (10), ocurre con una prevalencia en un rango muy amplio, según diferentes series. (Cuadro Núm.1), llegando a ser hasta un 50% para los Japoneses y los Indios Fima en E.E.U.U., después de 20 años de DMNID. Las diferencias étnicas, en relación a la Prevalencia, al parecer tienen mucha influencia, ya que solo se ve el 12% de nefropatia después de los 10 años de DMNID en los caucasicos de la Clínica Malin; situación contraria a lo observado en las personas de raza negra que tienen 3.6 veces mas riesgo de desarrollar ERET, que los sujetos de raza blanca (17).

La Prevalencia de la Microalbuminuria (30 a 250mcg/24hrs) (8), ha sido reportada también en diferentes poblaciones de DMNID, mostrando entre un 12 y 50 % (Cuadro Núm.2).

En la DMNID, la frecuencia de desarrollar ERET oscila entre 3 y 15%. la razón para este rango relativamente bajo (comparado con el 30% en DMID), puede asociarse principalmente con la influencia de muertes por otras causas relacionadas con la edad avanzada.

El alto rango de EFET en Japon (15%), en los DMNID, se ha relacionado a la baja tasa de mortalidad por aterosclerosis comparado con poblaciones occidentales. Sin embargo, otra razón del rango bajo de ERET en la DMNID podría ser la lenta declinación del filtrado glomerular que se ha observado en esta (1.1ml/min/año), comparado con la DMID (2.4ml/min/año) (28).

En la Diabetes Mellitus Insulino Dependiente, se observa una elevación en la prevalencia de la nefropatía cuando se asocia a factores de riesgo, lo cual no parece suceder o por lo menos no ha sido aclarado en forma definitiva en la DMNID (4). En relación a los factores precipitantes de la Nefropatía Diabética se ha tratado de clasificarlos para facilitar su abordaje en dos grandes grupos: Los factores relacionados al control metabólico - los no relacionados al mismo. De este concepto, mencionamos los siguientes factores considerados como posibles predisponentes de Nefropatía Diabética (17):

- 1) Control Metabólico.
- 2) Respuesta individual del paciente al control metabólico.
- 3) Hiperlipidemia.
- 4) Edad del Paciente.
- 5) Edad del Diagnóstico de DM
- 6) Sexo masculino
- 7) Hipertension Arterial
- 8) Historia Familiar de Hipertension Arterial.
- 9) Tabaquismo
- 10) Raza-Origen Etnico
- 11) Dieta Alta en Proteínas
- 12) Medicos de Contraste
- 13) Infecciones Urinarias
- 14) Anticonceptivos Orales
- 15) Varios Medicamentos
- 16) Factores Desconocidos

Los tres primeros corresponden al grupo relacionado al control metabólico y el resto de factores son los no relacionados a este.

Algunos autores mencionan, que en los adultos la edad no parece relacionarse con la Excreción Renal de Albúmina (ERA), y que la glucosuria tampoco la afecta agudamente (10); por el contrario, otros argumentan haber encontrado que un control glucémico estricto reduce la ERA y previene un futuro riesgo (12). así como también la edad del paciente si es importante en su presentación, sobre todo cuando se asocia mayor edad del paciente con mayor tiempo de evolución de la DMNID.

Por otra parte, tanto en DMID como en DMNID, la microalbuminuria ha sido reportada con preponderancia en el sexo masculino (29). Y se ha mostrado la correlación de un incremento de la ERA, en presencia de niveles altos de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, produciendo disfunción renal y microalbuminuria (13); algunos estudios han mostrado que al normalizar la presión arterial se induce descenso de la microalbuminuria (14). Aunque generalmente se ha considerado que los aumentos de la tensión arterial son una consecuencia de la nefropatía, son posibles también otras interpretaciones. Por que la nefropatía es consecuencia de la Hipertensión arterial o que la hipertensión arterial y la nefropatía sean manifestaciones de la alteración de un mecanismo común. Lo antes expuesto sugiere que la relación entre hipertensión y la nefropatía diabética es más compleja de lo que se creía previamente (15).

También se ha observado que al progresar la Nefropatía Diabética, esta se acompaña de aumentos de las LDL, VLDL y Triglicéridos, así como una disminución de las HDL. Estas anomalías en los lípidos dentro del marco de la hiperpermeabilidad vascular, agravan aun más las lesiones histológicas renales y junto con la hipertensión contribuirán a la aterosclerosis acelerada de la Insuficiencia Renal Diabética. Esta secuencia de fenómenos desencadena un círculo vicioso de situaciones que dan lugar a una disminución de la función renal, más hipertensión, más proteinuria y una glomerulosclerosis más grave, que finalmente produce atrofia glomerular e Insuficiencia Renal (26).

Al parecer la combinación de varios factores precipitantes aumentará el riesgo de Nefropatía, aunque los mecanismos de asociación aún no estén claros.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

Conocer la Prevalencia de la Nefropatía en nuestros pacientes con Diabetes Mellitus no Insulina Dependiente, su relación con el tiempo de evolución, con la edad del paciente y con los posibles factores de riesgo conocidos, así como valorar su significancia estadística.

## MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se realizo en una forma observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Se estudiaron 100 pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente con edades entre 30 y 91 años y entre 1 y 35 años de evolución de la enfermedad, correspondiendo 55 pacientes al sexo femenino y 45 al masculino.

Con un Paso Talla, Índice de Masa Corporal y Superficie Corporal promedio de 65.6kgs, 156.0cm, 25.8, 1.7m<sup>2</sup> respectivamente (Tabla Num.1).

De los pacientes estudiados 5 se encontraban sin recibir tratamiento de ningún tipo, 15 se controlaban únicamente con dieta, 50 recibían manejo dietético e hipoglucemiantes orales y 24 se controlaban con dieta e insulina.

El periodo de estudio comprendió de julio de 1990 a octubre de 1991, el cual se realizó de la siguiente manera: Se tuvo una entrevista inicial con los pacientes en donde se elaboró Historia Clínica Completa, y se les solicitó exámenes de laboratorio que incluían Química Sanguínea, Examen General de Orina, Perfil de Lípidos, Hemoglobina Glucosilada, Depuración de Creatinina, Micro y/o Macroproteinuria en orina de 24 horas. En la segunda visita, se revisaron los resultados de los exámenes previamente solicitados y en caso de duda ante mala recolección de orina de 24hrs, infección urinaria y/o descontrol metabólico se solicitaban nuevamente dichos exámenes, para ser evaluados en una tercera entrevista.

Una vez que los 100 pacientes reunieron todos los requisitos del estudio, se procedió a corregir la depuración de creatinina a 1.73m<sup>2</sup> SD, decidiéndose que con un valor de Depuración de Creatinina  $\geq 10$  ml/min el paciente se encontraba en hiperfiltración; los valores  $\geq 70$  e  $\geq 130$  se consideraron como normales; entre valores  $\geq 30$  e  $\geq 65$  se consideró la nefropatía manifiesta y con valores  $\leq 25$  a la insuficiencia renal en Etapa Terminal.

Finalmente se realizaron los análisis estadísticos del estudio mediante la Prueba de Chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) y Coeficiente de regresión Lineal.



## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron los siguientes:

Encontramos en nuestra población estudiada de Diabéticos No Insulino Dependientes una Prevalencia General de Cualquier Nefropatía de 50%, correspondiéndole a la Enfermedad Renal en Etapa Terminal el 10% (Gráfica Num. 1). La Microalbuminuria se presentó en un 40% y la Macroalbuminuria en un 15% (Gráfica Num. 2).

Al hacer la Correlación entre la Prevalencia de la Nefropatía en DMNID contra el Tiempo de Evolución nuestros porcentajes fueron los siguientes: A los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 años se obtuvieron el 50%, 31%, 30%, 38%, 45% y 51% respectivamente, y en la misma forma al estudiar la Enfermedad Renal en Etapa Terminal contra el Tiempo de Evolución a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 años los resultados fueron del 3.3%, 0%, 11.7%, 23%, 18% y 11% respectivamente (Gráfica Num. 3 y 4).

Comparando la Microalbuminuria contra el Tiempo de Evolución encontramos una Prevalencia a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 años de 33.3%, 31.5%, 47%, 50%, 27% y 27.5% (Gráfica Num. 5).

Por otra parte, cuando correlacionamos la Prevalencia de la Nefropatía en DMNID contra la Edad de los Pacientes obtuvimos el siguiente porcentaje: En la 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a y 9a décadas de la vida correspondieron a 0%, 25%, 23%, 27%, 55%, 90% y 50% respectivamente. Y de igual forma lo comparamos para la Enfermedad Renal en Etapa Terminal con los siguientes resultados: En la 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a y 9a décadas de la vida se presentaron los siguientes porcentajes 0%, 0%, 8%, 11%, 14%, 0% y 0% respectivamente.

Al hacer el Análisis Estadístico mediante el Método de Regresión Lineal no encontramos significancia estadística entre la Nefropatía Diabética y el Tiempo de Evolución de la Enfermedad, pero por el contrario, sí hubo significancia estadística al hacer la correlación entre la Nefropatía Diabética y la Edad del Paciente (Gráficas Num. 7 y 8).

En relación a los factores de riesgo tuvimos mayor influencia del descontrol metabólico con un 36% y menor influencia de los Medicos de Contraste: 13% (Tabla Num. 1).

Al hacer el Análisis Estadístico de los posibles Factores de Riesgo para desarrollo de Nefropatía Diabética, mediante el Método Estadístico de Chi-cuadrada ( $\chi^2$ ), encontramos que estos factores de riesgo para presentación de Nefropatía Diabética no tienen significancia estadística (Tabla Num.3).

Al analizar las diferentes etapas de la Nefropatía en Diabéticos tomando como parámetro de base a la Depuración de Creatinina observamos que independientemente de este parámetro existe un elevado porcentaje de micro y macroproteinuria en las Etapas de Hiperfiltración ( $\geq 131$ ) y en la considerada como Normal ( $\geq 70$  e  $\leq 130$ ) contra la Nefropatía Manifiesta en donde prácticamente fueron los mismos porcentajes. Pero por otro lado si hubo una importante influencia de la Macroproteinuria de hasta el 70% en la Etapa de Enfermedad Renal Terminal contra el bajo porcentaje en el resto de las etapas. La Hipertensión Arterial se presentó en prácticamente igual porcentaje en todas las etapas (Tabla Num. 4).

## DISCUSION

Como se observó en los resultados presentados previamente, nuestra Prevalencia de Nefropatía en DMNID, después de 20 años de haber padecido la enfermedad es más baja (38%), comparada con las series reportadas en la literatura, en tanto que la microalbuminuria (40%) y la ERET (10%), es semejante a lo reportado por Swiss para la microalbuminuria y por Kralewski para la ERET (Cuadros Num. 1, 2 y 3).

Creemos que esto sea debido principalmente a la influencia Etnica por cada grupo de pacientes estudiados en las diferentes series, así como a la respuesta individual de cada paciente ante la presencia de Diabetes Mellitus frente al daño renal progresivo ya que como veremos más adelante parece no haber influencia directa de otros factores precipitantes para el daño renal en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, a diferencia de la DMID, en donde sí tienen poder estos factores.

Por otra parte, en relación a la Prevalencia de la Nefropatía contra el tiempo de evolución después de 5 años de la enfermedad nuestro porcentaje fue del 50% comparado contra el 10 y el 35% de los japoneses e indios Pima en E.E.U.U., hecho que creemos se deba al que el número de pacientes estudiados por esas series es mayor al nuestro.

Quando comparamos la prevalencia con la edad del paciente observamos una importante disminución de la Tasa de Filtración Glomerular entre los 30 y 50 años de edad con una receta en la quinta década de la vida para posteriormente a partir de los 60 años de edad en adelante continuar en su pendiente de declinación, lo que se traduce en un incremento del porcentaje de Quilobater Nefropatía conforme avanza la edad del paciente (Gráfica Num. 6), este hecho probablemente sea agravado por la DMNID y por la declinación natural de la tasa de filtración glomerular reportada para los pacientes No Diabéticos en los que se ha visto un decremento de la tasa de filtración glomerular aproximadamente de  $6ml/min/año$  a partir de los 40 años de edad; cifra a la que se le sumaría los  $1.1ml/min/año$  por el hecho de ser diabético (28).

En relación a la Historia Natural de la Nefropatía en Diabetes Mellitus, encontramos que la Tipo 2 es diferente a la Tipo 1 en base a lo que nosotros observamos comparandolo con lo reportado en la literatura, ya que según Mogensen en la Etapa de Hiperfiltración (Dep. Crea  $\Rightarrow$   $131\text{ml}/\text{min}$ ), y en la Silenciosa (con o sin Hiperfiltración), la presión arterial y la excreción urinaria de albúmina son normales, dato que nosotros encontramos totalmente diferente en los DMNID (Tabla Num. 4). Cuando correlacionados una Dep. de Crea.  $\Rightarrow$   $30$  e  $\Rightarrow$   $69$  con la microalbuminuria e hipertensión arterial nuestros pacientes con DMNID tuvieron semejanza con lo reportado con Mogensen para el Tipo 1 en relación a la proteinuria pero no para la Hipertensión Arterial, ya que el reporta que casi todos los pacientes la tienen en esta etapa y nosotros solo encontramos que un tercio de nuestros pacientes le presentaban. Así también, cuando en el tipo 1 según Mogensen se encuentra en etapa urémica menciona una disminución en la proteinuria siendo que nuestros pacientes con DMNID tienen un 20% de microproteinuria en esta etapa y hasta un 70% de macroproteinuria.

Por último, los factores de riesgo en nuestra población estudiada no tienen una influencia decisiva en la presentación de la Nefropatía Diabética en los pacientes con DMNID, por lo que estamos de acuerdo con la mayoría de los autores en este respecto.

## CONCLUSIONES

Con los resultados del presente estudio podemos concluir lo siguiente:

1.- Que la Prevalencia de la Nefropatía Diabética a los 20 años de haber padecido la enfermedad; en nuestra población estudiada es de 38% diferente a lo reportado en la literatura.

2.- Que la Prevalencia de la Enfermedad Renal en etapa Terminal (10%), es semejante a lo reportado por otras series.

3.- La Microproteinuria alcanza una Prevalencia en nuestra población del 40% semejante a lo reportado por Swiss (28), para los pacientes con DMNID, mayor a la reportada por Mogensen para los DMID.

4.- La Historia Natural de la Nefropatía en la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente es diferente a la Diabetes Mellitus Insulino Dependiente.

5.- Aparentemente no existe una correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presentación de la Nefropatía Diabética en el Tipo 2.

6.- Al parecer existe una correlación entre la edad del paciente y la presentación de la Nefropatía Diabética en el tipo 2.

7.- No se observa una influencia significativa de los Factores de Riesgo para la presentación de la Nefropatía en los DMNID.

8.- Son necesarios estudios mas profundos para conocer la Historia Natural de la Nefropatía Diabética en pacientes No Insulino Dependientes y su posible relación con factores de riesgo; y de esta manera proponer medidas profilácticas contra el deterioro de la Función Renal en los pacientes con DMNID.

**NEFROPATIA EN DMND**  
PREVALENCIA DE SERIES REPORTADAS

GRUPO	5ANOS	10ANOS	15ANOS	20ANOS
OSAKA	10%	25%	35%	50%
PIMA	35%	8%	21%	50%
3er MUNDO	22%	34%	43%	

CUADRO NUM 1

**NEFROPATIA EN DMND**  
PREVALENCIA DE MICROALBUMINURIA

SERIES REPORTADAS

GRUPO	PORCENTAJE
SWISS	40 a 50
SCHMITZ	12
MOGENSEN	12

CUADRO NUM 2

**NEFROPATIA EN DMNID**  
**PREVALENCIA DE ERET\***

**SERIES REPORTADAS**

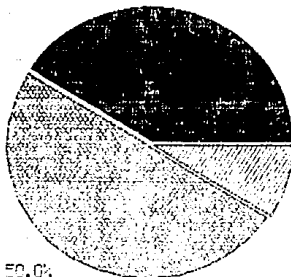
<b>GRUPO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>JAPON</b>	<b>15%</b>
<b>KRALEWSKI</b>	<b>8%</b>
<b>TUNG</b>	<b>5%</b>
<b>SCHMITZ</b>	<b>3%</b>

**\* ENFERMEDAD RENAL EN ETAPA TERMINAL**

**CUADRO NUM 3**

NEFROPATIA EN DIVID  
PREVALENCIA

41.0% NORMAL



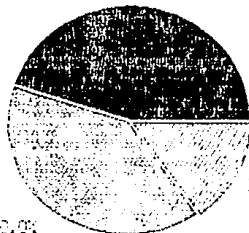
9.0% HIPERFILTRACION

NEFROPATIA 50.0%

GRAFICA NUM. 1

NEFROPATIA EN DIVID  
PREVALENCIA  
PROTEINURIA

45.0% PROTEINURIA NORMAL



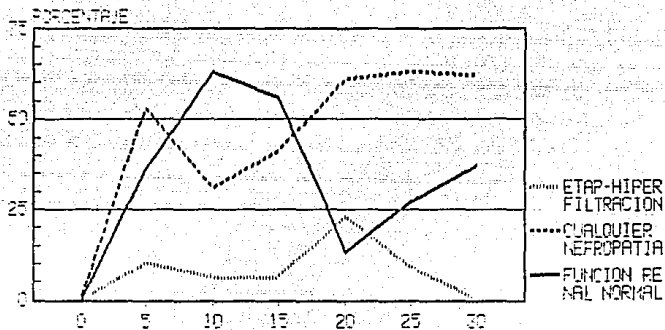
15.0% MICROPROTEINURIA

MICROPROTEINURIA 15.0%

GRAFICA NUM. 2



NEFROPATIA EN DANID  
PREVALENCIA VS TIEMPO DE EVOLUCION



GRAFICA NUM. 3

NEFROPATIA EN DANID  
PREVALENCIA VS TIEMPO DE EVOLUCION

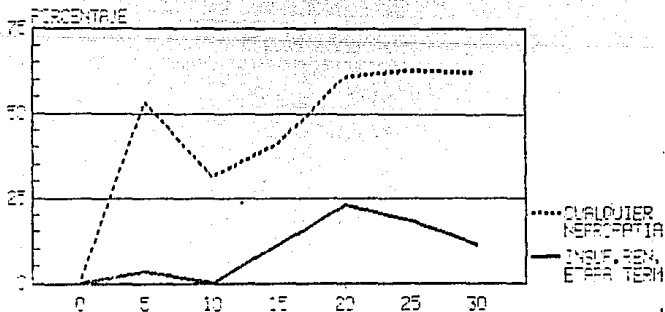
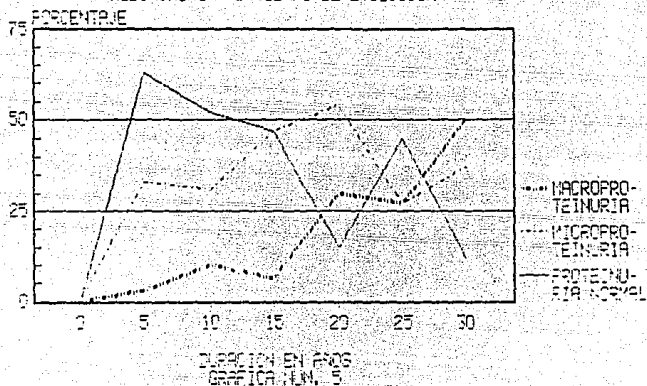
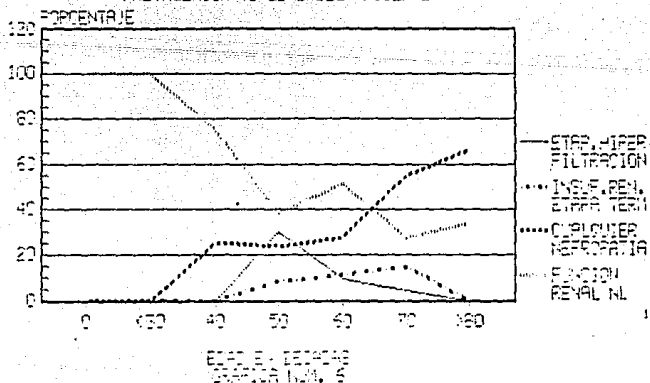


GRAFICO NUM. 2

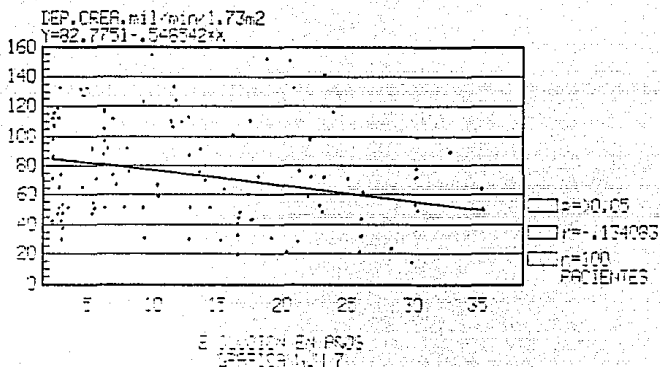
NEFROPATIA EN DIABIS  
ALBUMINURIA vs TIEMPO DE EVOLUCION



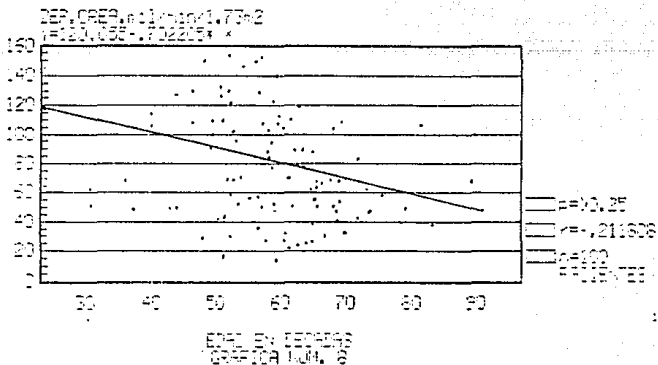
NEFROPATIA EN DIABIS  
PREVALENCIA vs EDAD DEL PACIENTE



NEFROPATIA EN DIABID  
PREVALENCIA vs TIEMPO DE EVOLUCION



NEFROPATIA EN DIABID  
PREVALENCIA vs EDAD DEL PACIENTE



**NEFROPATIA EN DMNID**  
**SOMATOMETRIA DE LOS PACIENTES**

	MAXIMA	MIN	MED	SD
PESO (Kg)	91.0	39.0	65.6	9.64
TALLA (CM)	179.0	139.0	159.0	8.89
IMC*	36.98	17.7	25.8	3.35
SC(m2)**	2.07	1.25	1.7	0.15

\*INDICE DE MASA CORPORAL

\*\*SUPERFICIE CORPORAL

**NEFROPATIA EN DMNID**  
**FACTORES DE RIESGO**

	PORCENTAJE
1) DESCONTROL METABOLICO	86
2) ANT.H.F. DE H.T.A.	27
3) HIPERTENSION ARTERIAL	33
4) H.T.A. PREVIA	16
5) TABAQUISMO	37
6) COLESTEROL TOTAL ALTO	29
7) HDL - COL BAJO	81
8) LDL - COL ALTO	16
9) TRIGLICERIDOS ALTOS	58
10) MEDIOS DE CONTRASTE	13

TABLA NUMER 1

**NEFROPATIA EN DMNID**  
FACTORES DE RIESGO/VALOR ESTADISTICO

FACTOR DE RIESGO	X <sup>2</sup>	p
-DESCONTROL META-BOLICO	.7476083	.3872682
-SEXO MASCULINO	1.464646	.2277999
-TABAQUISMO	0	1
-HTA PREVIA	7.440E-02	.7850289
-AHIZ DE HIPERTENSION	0	1
-HDL-COL BAJO	.6402661	.4236181
-MEDIOS DE CONTRASTE	0	1
-AMTICONCEPTIVOS ORALES	1.390544	.2383133

GRAFICA NUM.3

**NEFROPATIA EN DMNID**  
ALTERACIONES RENALES

GFR*	MICROALBU-MINURIA	MACROALBU-MINURIA	HIPERTENSION ARTERIAL
≥191	44.4%	11.1%	33.3%
≥70 <130	38.5%	9.7%	31.7%
≥30 <69	45.0%	15.0%	32.5%
<29	20.0%	70.0%	40.0%

\*ml/min/1.73m<sup>2</sup>

TABLA NUM.4

BIBLIOGRAFIA

1. Eunaelman CL, Knowler WC.: Incidencia of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Kidney-Int.* 1989 Feb, 35 (2), P (681-7).
2. Tung D, Levin SR.: Nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am-J-Med.* 1988-Nov 28, 85 (5A), P 131-6 (Review).
3. Tuttle ER, Stein JH, DeFranco RA.: The natural history of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*; 1990 May; 10(3):P184-93.
4. William H Herman, MD: Eye Disease and Nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care*, Vol 13, Suppl-2 feb 1990.
5. Egors FW: Effect of trasplantation on the medicare end stage renal disease program. *N Englan Med* 318:223-29, 1988.
6. Rette BS, Tentsh SM: The incidence of end stage renal disease in type I and type II diabetes mellitus. *Diabetic Nephrop* 3:26-27, 1989.
7. Mogensen CE, Schmitz G: The diabetic of kidney. *Clinics Medics of North Americ.* Vol 6 P (1585-1617), 1988.
8. Viberti GC, Hesn H: The patterns of proteinuria in diabetes mellitus: Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 33:686-92, 1984.
9. Rifkin H, MD, Forte D: *Diabetes Mellitus Theory and Practice* P (684-709), 1990.
10. Viberti GC, MD: Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *Diabetes Care*, Vol 11 No 10 Nov/Dic 1988.
11. Matlock MB, Keen H, Viberti GL: Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (NIDDM). *Diabetologia* 31:62-67, 1988.
12. The Euro collaborative study group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 31:365-72, 1984.
13. Viberti GC, Wazman MJ: The kidney in diabetics: Significance of the early abnormalities. *Clin Endocrinol Metab*; 15, 753-82 1984.
14. Marre M, Lablach CH: Converting enzyme inhibition and kidney function to normotensive diabetic patients, with persistent microalbuminuria. *Br Med J* 294:1448-52 1987.
15. Naver, SM, Steffen MW: *J Clinic Invest* 1984, 74:1143-1155.
16. Clinical and ethnical characteristics associated with urinary albumin excretion in non-insulin-dependent-diabetic subjects attending the Wellington hospital diabetes clinic *NZ Med J*; 1990 Apr-11; 103(981): P 147-148.
17. Features of non-insulin-dependent-diabetes mellitus in Sudan diabetes-*Res Clinic Pract*; 1991 Jan, 11(1):P 59-63.

19. Prevalence of over diabetic nephropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr-J-Med* 1991 mar 27 (3) P 124-30.
20. Chugh KS, Kumar R: Nephropathy in type 2 diabetes mellitus in third world countries-Chandigarh study *Int J Artif-Orgs-* 1989 May 12 (5) P 299-302.
21. Triviolet C; Ayzac L: Microalbuminuria and diabetic nephropathy detection and correlation with other degenerative complications- *Fresse Med*: 1990 Jun 9; 19 (23); P 1075-80.
22. Stephens GW, Gillaspay JD: Racial difference in the incidence of an stage renal disease in type I and type II diabetes mellitus. *A J Kidney Dis*: 1990 Jun 19 (6); P 562-7.
23. Verhoeven S; Van Ballegoie: The prevalence of late complications of type II diabetes mellitus (published erratum appears in *Med Tijd Schr Geneeskd* 1990 Mr 10; 134 (10)).
24. Sasaki A Horiuchi N: Persistent albuminuria as an index of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in Osaka. *Japan-incidence, risk factors, prognostic and causes of death Diabetes Res Clin Pract*: 1989 Nov 0;7 (4); P 299-306.
25. Soesutseva VG, Mamaova GG: early detection of nephropathy in patients with diabetes mellitus an approaches to its correction-*Ter Arkh*: 1989; 61 (6); P 67-9.
26. Moorhead JF, Chan MK: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial diseases. *Lancet* 1992;11: 1009-11.
27. Racial Differences in the incidence of end-stage renal disease in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*:1990 Jun; 15 (6): P 562-7.