

76
2ej

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"

SERVICIO: MEDICINA INTERNA

TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA DE LA PROTEINURIA EN EL PACIENTE DIABETICO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
DR. RENE RODRIGUEZ MARTINEZ



ISSSTE

MEXICO D.F.

259065

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

HOSPITAL GENERAL

DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO ISSSTE.

**TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE
MEDICINA INTERNA**

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO

**COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA**

DR. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ VIRUEL

ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER RANGEL ROJO

**JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION**

DR. JOSE LUIS FERNANDEZ FERNANDEZ

AUTOR

DR. RENE RODRIGUEZ MARTINEZ

I. S. S. T. E.
SUB-DIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL



★ NOV. 25 1995 ★

Dr. Dario Fernández F.
JEFATURA DE ENSEÑANZA

**CON TODO CARIÑO PARA MI ESPOSA ANGELICA Y MIS HIJOS DANIEL Y
ANGELICA QUIENES ME HAN APOYADO PARA REALIZAR ESTE NUEVO
ESFUERZO EN MI VIDA PROFESIONAL.**

**A MIS PADRES AURORA Y RAÚL CON PROFUNDO RECONOCIMIENTO POR EL
ESFUERZO REALIZADO Y SU GUIA DURANTE MI VIDA, GRACIAS.**

**A MIS HERMANOS GABRIEL , RAÚL, AURORA, AMPARO Y JESÚS QUIENES CON
SU EJEMPLO ME HAN MOTIVADO PARA CONTINUAR PREPARANDOME.**

INDICE

RESUMEN

I. TITULO DE LA INVESTIGACION.....	1
II. MARCO TEORICO.....	1
1. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	1
2. ANTECEDENTES.....	1
3. JUSTIFICACION.....	4
4. HIPOTESIS.....	5
5. OBJETIVO GENERAL.....	5
6. OBJETIVO ESPECIFICO.....	5
7. DISEÑO.....	5
8. DEFINICION DEL UNIVERSO.....	6
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	6
10. DEFINICION DE LOS SUJETOS EN OBSERVACION.....	7
11. DEFINICION DEL GRUPO CONTROL.....	7
12. CRITERIOS DE INCLUSION.....	7
13. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	7
14. CRITERIOS DE ELIMINACION.....	7
15. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.....	8
16. DEFINICION DEL PLAN.....	11
17. TIPO DE INVESTIGACION.....	11
18. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.....	12
19. RIESGO DE LA INVESTIGACION.....	12
20. MEDICIONES Y RESULTADOS PRINCIPALES	13
21. DISCUSION.....	14
22. CONCLUSIONES.....	16

GRAFICAS

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

OBJETIVO. DETERMINAR LA EFICACIA DE LA PRAVASTATINA, EN EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA DEL DIABETICO.

DISEÑO. ES UN PROTOCOLOGO DE ESTUDIO DE TIPO EXPERIMENTAL, ENSAYO CLINICO CONTROLADO, DIRECCIONAL, PROSPECTIVO, LA RECOLECCION DE DATOS ES DE TIPO PROLECTIVO Y LA MEDICION ES LONGITUDINAL, CON DOS FASES, UNA BASAL Y OTRA AL FINAL DEL ESTUDIO (CON 30 DIAS DE DIFERENCIA). SE MIDIERON LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE COLESTEROL, ALBUMINA, MICROALBUMINURIA, ALBUMINA EN ORINA DE 24 HRS. Y DEPURACION DE CREATININA.

LUGAR. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO (ISSSTE).

PACIENTES. INICIAMOS EL ESTUDIO CON 50 PACIENTES, PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TANTO INSULINO DEPENDIENTES COMO MANEJADOS CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES, CON MAS DE CINCO AÑOS DE CONOCERSE CON DIABETES. FINALIZARON EL ESTUDIO 23 PACIENTES (13 NO ACUDIERON A LOS ESTUDIOS FINALES, 8 PRESENTARON DESCONTROL METABOLICO U UROSEPSIS, 6 REFIRIERON INTOLERANCIA AL FARMACO).

INTERVENCIONES. LA PRAVASTATINA SE ADMINISTRO EN DOSIS DE 10 MG. CADA 12 HRS. DURANTE UN MES. EL MANEJO DE BASE DE LA DIABETES (INSULINA O HIPOGLUCEMIANTE ORAL O FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS) NO SE SUSPENDIO.

MEDICIONES Y RESULTADOS PRINCIPALES.

DISTRIBUCION POR SEXO:

MUJERES 54.5%, HOMBRES 45.5%, EDAD $X=64.32$ AÑOS D.S 2.62 AÑOS.

MICROALBUMINURIA:

ANTES $X=1394$ D.S 1312 N=16, DESPUES $X= 1002$ D.S=947 N=16 P=0.330.

MICROALBUMINURIA ANTES N=6 $X=8.14$ D.S=3.69. DESPUES N=6 $X=2.71$ D.S=1.87 P=0.016.

ALBUMINA SERICA:

ANTES N=16 X=4 D.S=0.76, DESPUES X=4.43 D.S=0.88 P=0.286.

COLESTEROL:

N=22 ANTES X=281 D.S=97.7, DESPUES X=174.5 D.S.=35 P=0.001.

DEPURACION DE CREATININA :

ML-MIN N=16 X=56.36 D.S=21.77, DESPUES X=52.64 D.S=21.7 P=0.633.

CONCLUSIONES. EL USO DE LA PRAVASTATINA ES SEGURO Y PUEDE SER DENTRO DEL TRATAMIENTO GLOBAL DE LA NEFROPATIA DIABETICA UN FARMACO UTIL, YA QUE EL MEJORAMIENTO DE LA MICROALBUMINURIA FUE SIGNIFICATIVO. Y LA MACROALBUMINURIA SU TENDENCIA FUE HACIA LA MEJORIA AUNQUE SIN SINGNIFICANCIA ESTADISTICA, LO QUE PUDO ESTAR CONDICIONADO POR POCO TIEMPO DE TRATAMIENTO Y UNA MUESTRA PEQUEÑA. EL COLESTEROL DISMINUYO EN PLASMA CONFIRMANDO EL EFECTO HIPOCOLESTEROMIANTE DE LA PRAVASTATINA. LA FUNCION RENAL NO MOSTRO ALTERACION Y LA ALBUMINA PLASMATICA NO TUBO ALTERACION SIGNIFICATIVA.

SUMMARY

OBJETIVE. TO DETERMINE PRAVATATINE ... EFFECTINESS IN THE TREATMENT OF DIABETIC PROTEINURIA.

DESING. THIS IS AN EXPERIMENTAL, CONTROLLED CLINICAL ASSAYED, DIRECTIONAL AND PROSPECTIVE TYPE STUDY. THE DATA RECOLECTION WAS A PROLECTIVE TYPE AND A LONGITUDINAL MEASURMENT WAS MADE IN TWO FASES.

1.- A BASAL ONE .

2.- AT THE END OF THE STUDY (WITHIN THIRTY DAYS DIFFERENCE) WE MEASURED PLASMATIC CHOLESTEROL PLASMATIC, ALBUMINE, MICROALBUMINE CONCENTRATIONS, AND 24HR URINARY ALBUMINE AND CREATININE DEPLETATION.

PLACE. INTERNAL MEDICINE SERVICE AT H. G. DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO (ISSSTE).

PATIENTS. WE STWRTWD WITH 50 PATIENTS INSULINE DEPENDANT AND NO - INSULINE DEPENDANT, DIAGNOSED OVER MORE THAN FIVE YEARS OF EVOLUTION RANGE . WE FINISHED WITH 23 PATIENTS, CASUALTIES WERE: 13 DID NOT FOLLOW THE FINAL STUDIES, 8 HAD UROSEPSIS OR METHABOLIC DIS-CONTROL AND 6 HAD DRUG INTOLERANCE.

INTERVENTION. WE USED PRAVASTATINE IN DOSAGES OF 10MG EVERY TWELVE HOURS DURING A MONTH BESIDES THE CURRENT DIABETIC TREATMENT USED BY THE PATIENT (INSULINE, OR ANTIHIPERTENSION DRUG, OR TOLBUTAMIDE EITHER GLYBURIDE).

RESULTS IN MEASURMENTS.

SEX DISTRIBUTION.

FEMALS 54.5%, MEALS 45.5% . AGE RANGE = 64.32 YEARS, S.D 2.62 YEARS

MACROALBUMINURIA .

BEFORE: RANGE 1394 S.D.=1312 N=16

AFFTER: RANGE 1002 S.D.=947 N=16

P=0.016

MICROALBUMINURIA.

BEFORE: RANGE 8.14 S.D.=3.69 N=6

AFFTER: RANGE 2.71 S.D.=1.87 N=6

P=0.00

SERUM ALBUMINE.

BEFORE: RANGE 4 S.D.=0.76 N=16

AFFTER: RANGE 4.43 S.D.=0.88 N=16

P=0.286

CHOLESTEROL.

BEFORE: RANGE 281, S.D.=97.7 N=22

AFFTER: RANGE 174.5, S.D.=35 N=22

P=0.001

CREATININE DEPLETION.

BEFORE: RANGE 56.36, S.D.=21.77 N=16

AFFTER: RANGE 52.64, S.D.=21.7 N=16

P=0.633

CONCLUSIONS

WE FOUND THAT PRAVASTATINE IS A USEFUL DRUG TO BE USED IN THE OVER ALL TREATMENT O THE DIABETIC NEPHROPATY, BECAUSE THE MICROALBUMINURIE CLEARNESS WAS SIGNIFICATIVE AND THE MACROALBUMINURIE TENDENCIES WERE TO DECREASE ITS URINARY RATES, WITHOUT ESTADISTIC SIGNIFICANCE WHICH MIGHT HAD BEEN DUE TO THE SHORT TIME TREATMENT AND THE SMALL SAMPLE.

THE PLASMATIC CHOLESTEROL LEVELS DECREASED, CONFIRMING THE PRAVASTATINE HIPOCHOLESTEROLEMIANT EFFECT. THE RENAL FUNCTION DID NOT SHOWED CHANGES, AND THE PLASMATIC ALBUMINE DID NOT SHOWED SIGNIFICANT CHANGES EITHER.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

NOMBRE DE LA DELEGACION: ZONA SUR.

NOMBRE DE LA UNIDAD MEDICA: HOSPITAL DR. DARIO
FERNÁNDEZ FIERRO.

I. TITULO DE LA INVESTIGACION:

TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA DE LA PROTEINURIA EN LA DIABETES
MELLITUS.

II. MARCO TEORICO

1. DEFINICION DEL PROBLEMA

PUEDE LA PRAVASTATINA MEJORAR LA PROTEINURIA DEL PACIENTE
DIABETICO.

2. ANTECEDENTES

LA DIABETES MELLITUS AFECTA LA ESTRUCTURA Y FUNCION DEL RIÑON DE
MUCHAS FORMAS. EL TERMINO NEFROPATIA DIABETICA INCLUYE A TODAS
LAS LESIONES QUE SE PRODUCEN EN LOS RIÑONES DE PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS.

LA NEFROPATIA DIABETICA SE ASOCIA CON DIVERSOS SINDROMES CLINICOS
COMO LA PROTEINURIA SINTOMATICA LEVE, EL SINDROME NEFROTICO, LA
INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA Y LA HIPERTENSION ARTERIAL.

LA PRINCIPAL MANIFESTACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR
DIABETICA ES LA PROTEINURIA (1). UN ADULTO NORMAL PUEDE

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

NOMBRE DE LA DELEGACION: ZONA SUR.

NOMBRE DE LA UNIDAD MEDICA: HOSPITAL DR. DARIO
FERNÁNDEZ FIERRO.

I. TITULO DE LA INVESTIGACION:

TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA DE LA PROTEINURIA EN LA DIABETES
MELLITUS.

II. MARCO TEORICO

1. DEFINICION DEL PROBLEMA

PUEDE LA PRAVASTATINA MEJORAR LA PROTEINURIA DEL PACIENTE
DIABETICO.

2. ANTECEDENTES

LA DIABETES MELLITUS AFECTA LA ESTRUCTURA Y FUNCION DEL RIÑON DE
MUCHAS FORMAS. EL TERMINO NEFROPATIA DIABETICA INCLUYE A TODAS
LAS LESIONES QUE SE PRODUCEN EN LOS RIÑONES DE PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS.

LA NEFROPATIA DIABETICA SE ASOCIA CON DIVERSOS SINDROMES CLINICOS
COMO LA PROTEINURIA SINTOMATICA LEVE, EL SINDROME NEFROTICO. LA
INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA Y LA HIPERTENSION ARTERIAL.

LA PRINCIPAL MANIFESTACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR
DIABETICA ES LA PROTEINURIA (1). UN ADULTO NORMAL PUEDE

EXCRETAR HASTA 150 MG. DE PROTEINAS DIARIO, DE ESTA TAN SOLO 5 - 15 MG. ES ALBUMINA. EL RESTO ESTA COMPUESTO DE MAS DE 30 PROTEINAS PLASMATICAS DIFERENTES. LA EXCRECION DIARIA DE MAS DE 150 MG. DE PROTEINA SE CONOCE COMO PROTEINURIA PATOLOGICA, UNA EXCRECION DE PROTEINA SUPERIOR A 3.5 GR. EN 24 HRS. SE DENOMINA PROTEINURIA MASIVA.

LA PERDIDA URINARIA DE ALBUMINA HACE DESCENDER LA CONCENTRACION SERICA DE LA MISMA Y EL CONSIGUIENTE DESCENSO DE LA PRESION ONCOTICA INTRACAPILAR FAVORECE LA ACUMULACION DE EDEMA TISULAR (2) Y (3).

EL SINDROME NEFROTICO COMPRENDE PROTEINURIA, EDEMA, ALBUMINURIA, HIPOALBUMINEMIA E HIPERLIPIDEMIA. ALGUNAS DE ESTAS MANIFESTACIONES ESTAN PRESENTES A TRAVÉS DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA. LA HIPERLIPIDEMIA ES UNA DE LAS MAS DRAMATICAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE ESTE SINDROME, PERO NO HA SIDO TAN RELEVANTE EN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL. AUNQUE RECIENTEMENTE SE HA INCREMENTADO SU IMPORTANCIA POR EL DESCUBRIMIENTO DE ANORMALIDADES EN LOS LIPIDOS DE PACIENTES CON PROTEINURIA PERSISTENTE.

EN 1982 FUE PROPUESTO QUE LAS LIPOPROTEINAS PRODUCIDAS POR EL HIGADO EN RESPUESTA A LA PERDIDA DE ALBUMINA, PODRIAN CAUSAR ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA.

LA PRESENCIA DE LIPIDOS EN EL GLOMERULO EN EL 75% DE LOS DIABETICOS CON ESCLEROSIS RENAL, FUE REPORTADO POR HARTROFT, QUIEN SUGIRIO QUE ESTE PRIMER PASO EN EL AUMENTO DE LA PRESION INTRAGLOMERULAR CONTRIBUYE A LA LESION GLOMERULAR.

LA PROTEINURIA ES LA CLAVE PRINCIPAL DE ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA Y A MENUDO ES USADA COMO UN PARAMETRO DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO O EXPERIMENTO, EXISTIENDO UNA FUERTE RELACION ENTRE PROTEINURIA Y LA CONCENTRACION PLASMATICA DE COLESTEROL (3).

WARWICK Y COLABORADORES DESCUBRIERON QUE LA SINTESIS DE LDL, PRESENTA UNA GRAN CORRELACION CON PROTEINURIA. SE HA DOCUMENTADO UNA ESTRECHA RELACION ENTRE PROTEINURIA Y DETERIORO DE LA FUNCION RENAL (4).

SE HA DETECTADO UN GRADIENTE ELEVADO DE Na^+-H^+ LEUCOCITARIO (EL CUAL ES UN TRANSPORTADOR QUE NORMALMENTE INTERCAMBIA EL Na^+ EXTERNO POR HIDROGENO INTERNO Y REGULA ENTONCES EL PH CELULAR Y EL VOLUMEN CELULAR) EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y NEFROPATIA.

LA ACTIVIDAD DEL GRADIENTE CELULAR DE Na^+-H^+ DEPENDE DE DOS PROCESOS DE LA GLICOSILACION ENZIMATICA Y DE LA FOSFORILACION. LA GLICOSILACION ENZIMATICA ES MUY DEPENDIENTE DEL DOLICOL, EL CUAL ES UN ISOPRENOIDE QUE SIRVE COMO ACARREADOR DE LAS CADENAS CRECIENTES DE OLIGOSACARIDOS, EL DOLICOL POR SI MISMO ES UN PRODUCTO DE LA 3-HIDROXI-3 METIL GLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA, LA CUAL ES LA ENZIMA LIMITANTE PROMEDIO PARA LA SINTESIS DE COLESTEROL ENDOGENO.

LOS EFECTOS DE LA PRAVASTATINA ES EL DE UN POTENTE INHIBIDOR DE LA HMGCOA REDUCTASA Y CONSECUENTEMENTE INHIBIENDO LA ACTIVIDAD DE TRANSPORTE DE MEMBRANA DEL GRADIENTE Na^+-H^+ GLICOPROTEINA. LA MODULACION DE LA ACTIVIDAD DE ESTE TRANSPORTADOR PUEDE SER DE POTENCIAL BENEFICIO EN LA DISMINUCION DE LA PROGRESION DE LA NEFROPATIA DIABETICA.

SE HA FUNDAMENTADO QUE LA REDUCCION DEL COLESTEROL PLASMATICO CON LA ADMINISTRACION DEL (INHIBIDOR DE HMGCOA REDUCTASA), SE ASOCIA CON REMISION PARCIAL DEL SINDROME NEFROTICO. ESTOS RESULTADOS SUGIEREN QUE EXISTE RELACION MUY ESTRECHA ENTRE LA HIPERLIPIDEMIA Y LA LESION RENAL.

LOS PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA E HIPERLIPIDEMIA SE CARACTERIZAN POR LA RETENCION ANORMAL DE ACIDO ARAQUIDONICO, LO CUAL DEPENDE DE LA SINTESIS DE EICOSANOIDES, LA CUAL PUEDE

ESTAR FAVORECIDA EN LOS PACIENTES CON NEFROPATIA E HIPERLIPIDEMIA. ADICIONALMENTE HA SIDO REPORTADO QUE LAS LDL ESTIMULAN LA PRODUCCION DE EICOSANOIDES. KEANE Y COLABORADORES REPORTARON QUE LA HIPERCOLESTEROLEMIA REDUCE LA PRODUCCION VASCULAR DE VASODILATADORES TALES COMO: LA PROSTACICLINA Y EL FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO; MIENTRAS QUE ESTO ESTIMULA LA PRODUCCION DE VASOCONSTRICTORES TALES COMO EL TROMBOXANO A2 Y LA ENDOTELINA, OCACIONANDO A NIVEL RENAL VASOCONSTRICION POR LA ELEVADA PRODUCCION GLOMERULAR DE TROMBOXANO A 2, EL MISMO QUE PUEDE CONTRIBUIR EN LA ALTERACION DE LA PERMEABILIDAD GLOMERULAR PROTEICA EN LA NEFROSIS (6), (7) Y (8).

SE HA REPORTADO QUE ENSANCHAMIENTO GLOMERULAR, EXPANSION DEL MESANGIO E HIPERCELULARIDAD, ASÍ, COMO ALBUMINURIA, PRECEDEN AL DESARROLLO DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA (9).

ESTA REPORTADO QUE LA HIPERCOLESTEROLEMIA REDUCE LA PRODUCCION VASCULAR DE SUSTANCIAS VASODILADORAS, TALES COMO LA PROSTACICLINA Y FACTOR RELAJANTE DERIVADO DEL ENDOTELIO; MIENTRAS QUE REALZA LA PRODUCCION DE SUSTANCIAS VASOCONSTRICORAS, TALES COMO EL TROMBOXANO A2 Y ENDOTELINA (5) Y (10).

3. JUSTIFICACION

DEMOSTRAR QUE LA PRAVASTATINA TIENE COMO EFECTO BENEFICO LA DISMINUCION DE LA PROTEINURIA EN EL PACIENTE DIABETICO, YA QUE ESTA ALTERACION (PROTEINURIA), PROVOCA EL DESQUILIBRIO IMPORTANTE EN EL MANTENIMIENTO DE LA PRESION ONCOTICA INTRACAPILAR Y CON LA CONSECUENTE FORMACION DE EDEMA. ASÍ, MISMO DETENER O DISMINUIR LA PROGRESION DE DAÑO RENAL, DE LOGRARSE ESTE FIN, EL BENEFICIO PARA EL PACIENTE ES ENORME, PUES SE DETIENE SU DETERIORO CORPORAL, MEJORANDO SU CALIDAD DE VIDA.

4. HIPOTESIS

- A) DE NULIDAD: LA PROTEINURIA NO MEJORA CON LA PRAVASTATINA.
- B) ALTERNATIVA: LA PRAVASTATINA DISMINUYE LA PROTEINURIA EN EL PACIENTE DIABETICO Y PUEDE MEJORAR LA FUNCION RENAL.

5. OBJETIVO GENERAL

VALORAR EL EFECTO QUE EJERCE LA PRAVASTATINA SOBRE LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO.

6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

DETERMINAR LOS VALORES DE PROTEINURIA GR/DL ANTES Y DESPUES DEL MANEJO CON PRAVASTATINA DE ORINA DE 24 HRS. DESPUES DE CUATRO SEMANAS DE TRATAMIENTO.

MATERIAL Y METODOS

7. DISEÑO

SE TRATA DE UN PROTOCOLOGO EXPERIMENTAL DEL TIPO ENSAYO CLINICO CONTROLADO.

OPERACIONALMENTE ES DE TIPO DIRECCIONAL PROSPECTIVO.

EL METODO DE RECOLECCION DE DATOS ES DE TIPO PROLECTIVO.

TIPO DE MEDICION, ESTA ES DE TIPO LONGITUDINAL. SE REALIZARAN DOS MEDICIONES, UNA BASAL Y OTRA AL FINAL DEL ESTUDIO (30 DÍAS DE DIFERENCIA).

ESTUDIAREMOS PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS LOS CUALES PRESENTEN MICROALBUMINURIA O MACROALBUMINURIA.

AL MISMO TIEMPO SE MEDIRA GLUCOSA ALBUMINA COLESTEROL TRIGLICERIDOS SERICOS.

REALIZAREMOS DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HRS. Y ESTRATIFICAREMOS EN BASE A LA CLASIFICACION DE MOGENSEN.

DURANTE CUATRO SEMANAS ADMINISTRAREMOS PRAVASTATINA A DOSIS DE 10 MG . CADA 12 HRS. VIA ORAL Y AL FINAL DE ESTE TIEMPO REPETIREMOS ESTUDIOS BASALES.

LA DETERMINACION DE GLUCOSA COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS SE REALIZARA EN EQUIPO AUTOMATIZADO HITACHI 920.

MEDIREMOS MICROALBUMINURIA EN EQUIPO AUTOMATIZADO BECKMAN 360 SYSTEM.

LA MEDICION DE ALBUMINA EN ORINA DE 24 HRS. SE REALIZARA CON TECNICA DE PROTEINAS UTILIZANDO ACIDO SULFOSALICILICO Y MEDICION POR ESPECTROFOTOMETRIA.

LA DEPURACION DE CREATININA SE REALIZARA POR ESPECTROFOTOMETRIA.

8. DEFINICION DEL UNIVERSO

SE ESTUDIARAN PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS CON EXCRECION DE MICRO Y MACRO ALBUMINURIA EN ORINA.

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

ESTUDIAREMOS 50 PACIENTES.

10. DEFINICION DE LOS SUJETOS EN OBSERVACION.

PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS CON MICROALBUMINURIA
Y MACROALBUMINURIA.

11. DEFINICION DEL GRUPO CONTROL

VALORAREMOS SI LA PRAVASTATINA EN ADMINISTRACION ORAL A
DOSIS DE
20 MG. POR DÍA, MODIFICA EN EL PACIENTE DIABETICO LA EXCRECION DE
ALBUMINA EN ORINA, SIENDO LOS MISMOS PACIENTES SUS PROPIOS
CONTROLES.

12. CRITERIOS DE INCLUSION

TODOS LOS PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS EN QUIENES SE
DETECTE MICRO O MACRO ALBUMINURIA.

13. CRITERIOS DE EXCLUSION

PACIENTES QUE EN SUS ESTUDIOS INICIALES DE FUNCION RENAL SE
ENCUENTREN EN UNA ETAPA V DE MOGENSEN, O QUE SU NIVEL DE
GLUCEMIA EXCEDA 200MG/DI O AQUELLOS CON UROSEPSIS.

14. CRITERIOS DE ELIMINACION

- A) QUE DESARROLLEN UREMIA.
- B) QUE PRESENTEN HIPERSENSIBILIDAD AL FARMACO
- C) QUE NO SEAN CONSTANTES EN LA ADMINISTRACION DEL FARMACO
(REFERIDO EN INTERROGATORIO).
- D) QUE NO PUEDAN ACUDIR A REALIZAR SUS EXAMENES.

15. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

A) VARIABLE DEPENDIENTE: PROTEINURIA.

DEFINIDA COMO LA EXCRECION URINARIA DE PROTEINAS, SE ACEPTA COMO NORMAL LA EXCRECION HASTA 150 MG. EN 24 HRS. SIENDO DE ESTAS 5 A 15 MG. DE ALBUMINA Y EL RESTO ESTA COMPUESTO DE MAS DE 30 PROTEINAS PLASMATICAS DIFERENTES. TOMANDO COMO PARAMETRO NORMAL PARA NUESTRO ESTUDIO HASTA 2.0 MG/DI DE MICROALBUMINA

VARIABLE OPERACIONAL:

LA DETECTAREMOS COMO MICROALBUMINURIA A PARTIR DE 2.0 MG/DI O POR ALBUMINURIA MANIFIESTA EN EXAMEN GENERAL DE ORINA Y AL DETECTAR ESTO MEDIREMOS SU CONCENTRACION EN ORINA DE 24 HRS.

ESCALA DE MEDICION:

SERÁ UNA VARIABLE CUANTITATIVA DE TIPO CONTINUADO (FRACCIONADA).

INDICADORES:

MIS INDICADORES SERÁN EN LA UNIDAD DE MILIGRAMOS POR VOLUMEN EN EL CASO DE LA DETECCION EN ORINA DE 24 HRS Y MILIGRAMOS POR DECILITRO EN EL CASO DE LA MICROALBUMINURIA.

B) VARIABLE INDEPENDIENTE: PRAVASTATINA.

CONCEPTO; ES UN INHIBIDOR DE LA REDUCTASA DE HMG-COA SU PRINCIPAL ACCION ES LA DE TIPO HIPOLIPEMIANTE. Y LOS ULTIMOS ESTUDIOS HAN REPORTADO RESULTADOS ALENTADORES EN LA DISMINUCION DE LA PROTEINURIA EN EL PACIENTE DIABETICO.

VARIABLE OPERACIONAL:

LO ADMINISTRAREMOS EN DOSIS DE 10 MG. CADA 12 HRS POR VIA ORAL.

ESCALA DE MEDICION:

SE TRATA DE UNA VARIABLE CUANTITATIVA DE TIPO CONTINUO.

INDICADOR:

SERÁ DE 10 MG POR TABLETA YA ESPECIFICADOS POR EL LABORATORIO FABRICANTE.

C) EDAD

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL:

ES EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL NACIMIENTO, LA CUAL ESTABLECEMOS A TRAVÉS DEL INTERROGATORIO.

ESCALA DE MEDICION:

ES UNA VARIABLE CUANTITATIVA DISCRETA.

INDICADOR:

SERÁ EN AÑOS CUMPLIDOS DE LOS 20 A LOS 60 AÑOS.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA 9

D) SEXO

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL:

AHORA CONOCIDO COMO GENERO, ES LA CONDICION ORGANICA QUE DISTINGUE AL MACHO DE LA HEMBRA.

ESCALA DE MEDICION:

SE TRATA DE UNA VARIABLE CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA.

INDICADOR:

ES EN HOMBRE O MUJER.

E) TIPO DE DIABETES MELLITUS

VARIABLE CONCEPTUAL Y OPERACIONAL:

ES UN SINDROME CON ALTERACIONES EN EL METABOLISMO O CUYA CARACTERISTICA PRINCIPAL ES LA HIPERGLUCEMIA INADECUADA, OCASIONADO POR CARENCIA, LIMITACION O INCAPACIDAD PARA LA SECRECION DE INSULINA O POR DISMINUCION DE SU EFICACIA BIOLOGICA.

ESCALA DE MEDICION:

SE TRATA DE UNA VARIABLE CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA.

INDICADOR:

USO DE INSULINA PARENTERAL (S.C) O HIPOGLUCEMIANTE ORAL.

F) TIEMPO DE DIABETES MELLITUS

VARIABLE CONCEPTUAL Y OPERACIONAL:

ESTUDIAREMOS PACIENTES CON EVOLUCION DE MAS DE 5 AÑOS DESDE EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

ESCALA DE MEDICION:

SERÁ CUALITATIVA NOMINAL POLITOMICA.

INDICADOR:

SERÁ EN AÑOS:

5 A 9 AÑOS
10 A 14 AÑOS
15 A 19 AÑOS

16. DEFINICION DEL PLAN

PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION:

SE RECOLECTARAN LAS VARIABLES EN FORMATO IMPRESO. EN EL MANEJO ESTADISTICO SE TRATARA DE UTILIZAR ANALISIS DE VARIANCIA PARA LAS VARIABLES CONTINUAS Y PARA LAS DISCONTINUAS PRUEBA EXACTA DE FISHER Y ANALISIS DE PROPORCIONES, O LA T DE STUDENT PARA LA SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

17. TIPO DE INVESTIGACION

- A) APLICADA
- B) COMPARATIVA
- C) CLINICA
- D) LONGITUDINAL
- E) PROSPECTIVO
- F) ABIERTO

18. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

NOMBRE

SEXO

EDAD

TIPO DE DIABETES MELLITUS:

INSULINODEPENDIENTE _____
NO INSULINODEPENDIENTE TIEMPO DE DIABETES MELLITUS _____

MANEJO PARA CONTROL GLUCEMICO DE UN AÑO A LA
FECHA _____

LABORATORIO: MEDICION BASAL
MEDICION FINAL

GLUCOSA

COLESTEROL

TRIGLICERIDOS

ALBUMINA

DEPURACION DE CREATININA

MICROALBUMINURIA

ALBUMINA ORINA 24 HRS.

PRIMERA DOSIS (FECHA) ULTIMAS DOSIS (FECHA)

PRAVASTATINA:

19. RIESGO DE LA INVESTIGACION:

SIN RIESGO

MEDICIONES Y RESULTADOS PRINCIPALES.

EN NUESTRO ESTUDIO CONTAMOS AL FINAL CON 23 PACIENTES, DE LOS CUALES EL 54.5% FUE DEL SEXO FEMENINO Y EL 45.5% DEL SEXO MASCULINO. EN CUANTO A LA DISTRIBUCION POR EDAD, LA EDAD PROMEDIO FUE DE $X = 64.32$ CON UNA D. ST. 2.62 AÑOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO, EN CUANTO A SU OBJETIVO DE ANALIZAR SI EXISTIAN MODIFICACIONES EN LA PROTEINURIA DEL DIABETICO CON EL TRATAMIENTO DE PRAVASTATINA, NO FUERON DEL TODO SATISFATORIOS YA QUE AUNQUE SE OBSERVO UNA TENDENCIA A LA DISMINUCION DE LA PROTEINURIA, NO HUBO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA LA ALBUMINURIA EN ORINA DE 24 HRS, LA MEDIA ANTES DEL TRATAMIENTO FUE DE $X = 1394$ D. ST 1312 $N = 16$. POSTERIOR AL TRATAMIENTO $X = 1002$ D. ST 947 $N = 16$ $P = 0.330$ LO CUAL NO REPRESENTO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

EN CUANTO A LA MICRO-ALBUMINURIA, ANTES DEL ESTUDIO $X = 8.14$, D. ST. 3.69 $N = 7$ DESPUES DEL TRATAMIENTO $X = 2.71$, D. ST = 1.87, $P = 0.016$, LO CUAL SI PRESENTO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

EN CUANTO A LA ALBUMINA SERICA, ESTA AUMENTA DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA DD. ANTES $X = 4$, D. ST. 0.76, $N = 16$, DESPUES DEL TRATAMIENTO $X = 4.43$ D. ST = 0.88, LA DIFERENCIA ENTRE LAS MEDIDAS ES DE, $P = 0.286$ LO CUAL NO TIENE SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.

EN CUANTO A LAS MEDICIONES DE COLESTEROL, SI ENCONTRAMOS SIGNIFICANCIA ESTADISTICA EN RELACION A SU DESCENSO PLASMATICO, CON LOS SIGUIENTES RESULTADOS ANTES $X = 281.18$, D. ST 97.7, $N = 22$, DESPUES $X = 174.5$, D. ST 35, $P = 0.001$.

EL ANALISIS DE LOS RESULTADOS LO REALIZAMOS UTILIZANDO LA T DE STUDENT DE DATOS PAREADOS (YA QUE CADA PACIENTE ERA SU PROPIO CONTROL).

DISCUSION.

RESULTADOS DE ESTUDIOS CON DIETAS LIPOGENICAS Y PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA ENDOGENA, EVIDENCIARON EL EFECTO ADVERSO DE LA HIPERLIPIDEMIA SOBRE LA PROGRESION DEL DAÑO RENAL Y EL EFECTO POSITIVO DEL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA EN EL MEJORAMIENTO DE LA FUNCION RENAL Y PROTEINURIA (6).

EN NUESTRO ESTUDIO, LOS PACIENTES QUE DETECTAMOS CON MICROALBUMINURIA LOS RESULTADOS FUERON DE SIGNIFICANCIA ESTADISTICA. EL RESULTADO DE LA MICROALBUMINURIA FUE DE $X=8.14$ ANTES DEL TRATAMIENTO Y $X=2.71$ POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON $P=0.016$ (SIGNIFICATIVO).

LA MACROALBUMINURIA MEDIDA EN ORINA DE 24 HRS., OBSERVAMOS UNA TENDENCIA IMPORTANTE A SU DISMINUCION CON $X=1394$ ANTES DEL ESTUDIO Y $X=1002$ DESPUES DEL TRATAMIENTO DE PRAVASTATINA, AUNQUE NUESTRA MUESTRA EN FORMA ESTADISTICA NO PRESENTO SIGNIFICANCIA YA QUE $P=0.330$.

COMPARANDO LOS RESULTADOS DEL AUTOR CON LOS OBTENIDOS EN NUESTRO ESTUDIO, LA DIFERENCIA DE RESULTADOS PUEDE SER POR EL TIEMPO MAS PROLONGADO DEL ESTUDIO REALIZADO POR EL AUTOR, EL CUAL FUE DE 12 MESES CONTRA UN MES DE NUESTRO ESTUDIO.

EN CUANTO A LA FUNCION RENAL VALORADA COMO PARAMETRO CON LA DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HRS., SE PRESENTO TENDENCIA LEVE A LA DISMINUCION DE LA DEPURACION CON $X=901.6$ ANTES DEL ESTUDIO Y $X=842.3$ POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA, PERO SIN SIGNIFICANCIA ESTADISTICA PUES $P=0.633$.

SE A REPORTADO QUE LA EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA ES EL MAYOR DETERMINANTE DE LOS NIVELES DE ALBUMINA PLASMATICA, EN UN ESTUDIO REALIZADO EN 48 SEMANAS CON 7 PACIENTES DONDE EL 85.7% FUERON

NOSOTROS DETECTAMOS EN NUESTRO ESTUDIO UNA TENDENCIA LEVE A LA ELEVACION DE LA ALBUMINA PLASMATICA CON $X=4$ ANTES DEL ESTUDIO, Y $X=4.43$ DESPUES DEL ESTUDIO. PERO SIN SIGNIFICANCIA ESTADISTICA DE LA MUESTRA PUES $P=0.286$.

NUESTROS RESULTADOS DIFIEREN DE LOS DEL AUTOR, AUNQUE NUESTRA MUESTRA FUE MAS GRANDE, PERO EL LAPSO DE TIEMPO DE SU ESTUDIO FUE MAS PROLONGADO, REPORTANDO ELLOS AUMENTO DE LA ALBUMINA PLASMATICA TRAS EL MANEJO CON PRAVASTATINA, CREO QUE NUESTROS ESTUDIOS HUBIERAN SIDO EQUIPARABLES SI EL LAPSO DE TIEMPO HUBIERA SIDO SEMEJANTE.

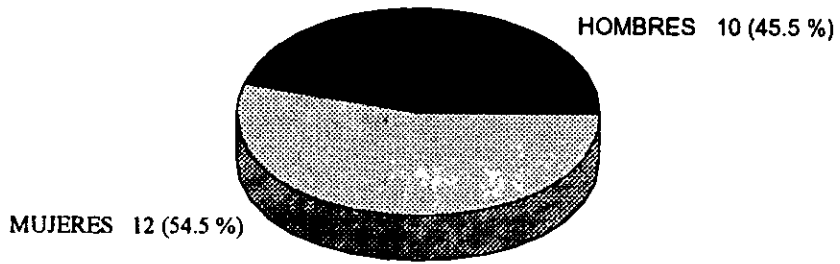
ENCONTRAMOS REPORTES QUE AFIRMABAN QUE LOS NIVELES DE COLESTEROL POR ARRIBA DE 270 MG/DL. OCASIONABAN UNA DECLINACION DE LA FUNCION RENAL ESTIMADA EN 0.7ML. POR MES, ESTO ESTUDIADO DURANTE 18 MESES TRAS EL MANEJO CON HIPOCOLESTEROMIANTE REPORTARON DISMINUCION DEL COLESTEROL A MENOS DE 270 MG/DL Y EL GRADO DE LA DECLINACION DE LA FUNCION RENAL ES MAS BAJO, SOLAMENTE 0.2 ML POR MES (5).

EN NUESTRO ESTUDIO SI ENCONTRAMOS SIGNIFICANCIA ESTADISTICA EN CUANTO A LA DISMINUCION DEL COLESTEROL PLASMATICO CON $X=281$ ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA, Y $X=174.5$ DESPUES DEL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA, CON $P=0.001$ (SIGNIFICATIVA). LO QUE NO FUE SIGNIFICATIVO FUE EL MEJORAMIENTO DE LA FUNCION RENAL, AUNQUE SE PRESENTA EN EL ESTUDIO UNA TENDENCIA LEVE A DISMINUIR LA DEPURACION DE CREATININA, DIFERIMOS EN CUANTO AL ESTUDIO DEL AUTOR EN EL LAPSO DE TIEMPO DE LOS ESTUDIOS, Y AUN ASI NUESTRO ESTUDIO FUE SIGNIFICATIVO LO CUAL HABLA DEL IMPORTANTE EFECTO HIPOCOLESTEROMIANTE DE LA PRAVASTATINA.

CONCLUSIONES

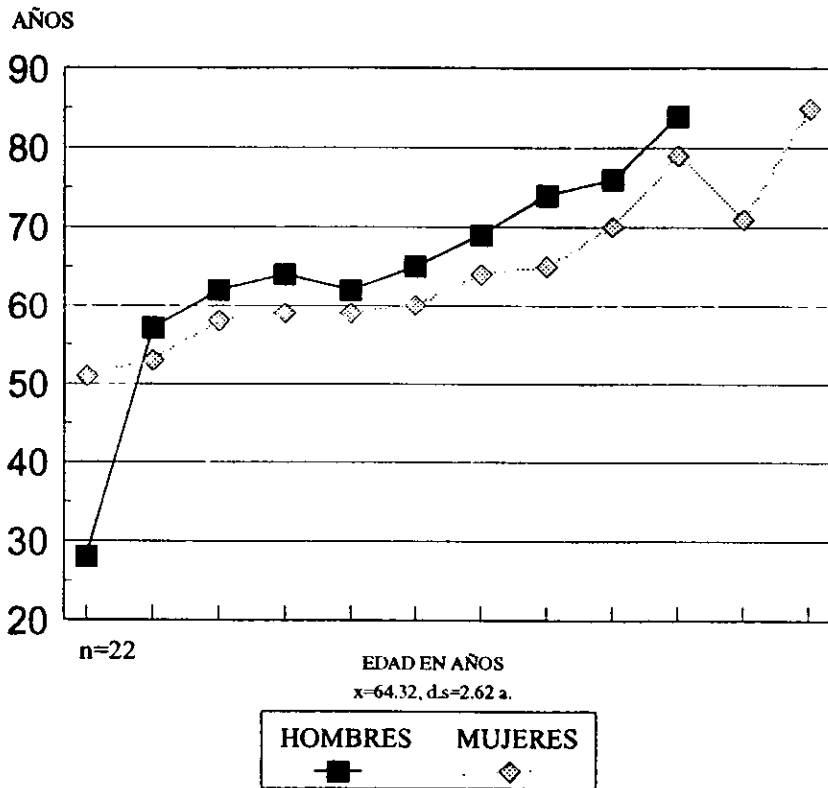
1. LA MACROALBUMINURIA DISMINUYE CON EL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA PERO SIN SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.
2. LA MICROALBUMINURIA SI PRESENTO UNA SIGNIFICANCIA ESTADISTICA EN CUANTO A SU DISMINUCION TRADUCIENDO UN IMPORTANTE EFECTO BENEFICO EN SU CONTROL CON LA UTILIZACION DE PRAVASTATINA.
3. LA FUNCION RENAL NO SE DETERIORA CON EL TRATAMIENTO CON PRAVASTATINA.
4. LA ALBUMINA PLASMATICA, CON TENDENCIA EN NUESTRO ESTUDIO HACIA LA ELEVACION, PERO SIN SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.
5. EL COLESTEROL PLASMATICO PRESENTO UNA DISMINUCION IMPORTANTE CON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA POR LO QUE CONFIRMAMOS QUE LA PRAVASTATINA SI PRESENTA UN EFECTO HIPOCOLESTEROMIANTE.
6. AL DISMINUIR LA ALBUMINURIA Y DISMINUIR LA HIPERCOLESTEROLEMIA, SE ESPERA EVITAR LA PROGRESION DEL DAÑO RENAL.
7. EL USO DE LA PRAVASTATINA ES SEGURO Y PUEDE SER DENTRO DEL TRATAMIENTO GLOBAL DE LA NEFROPATIA DEL DIABETICO UN FARMACO UTIL.

**PRAVASTATINA EN LA PROTEINURIA DEL
PACIENTE DIABETICO**



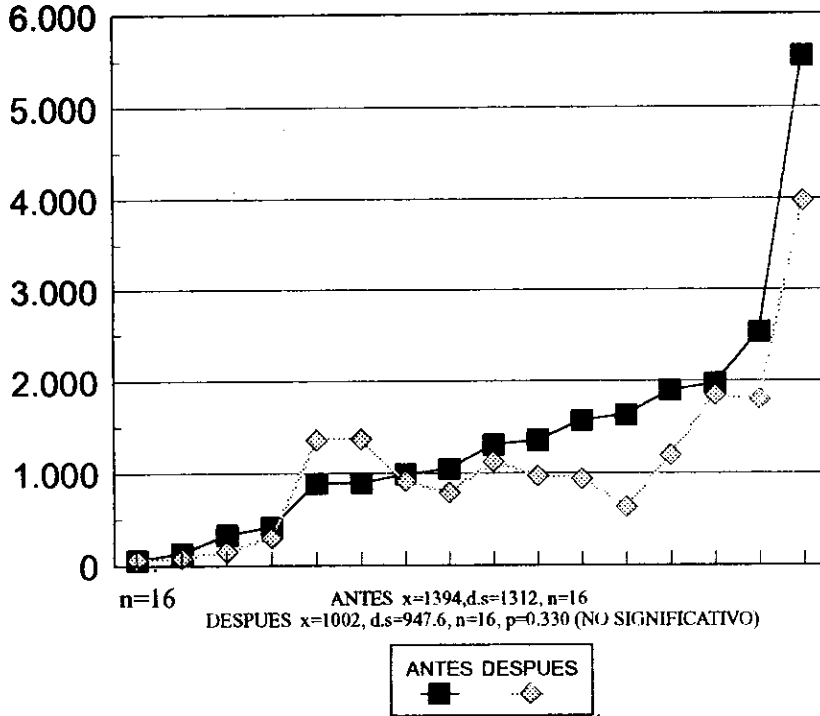
DISTRIBUCION POR SEXO

PRAVASTATINA EN LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO



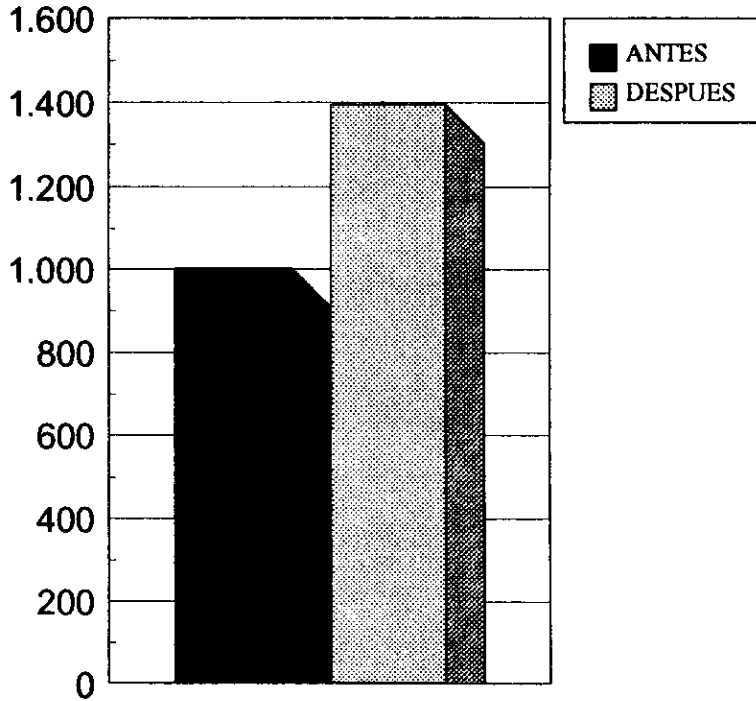
PRAVASTATINA EN LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO

ALBUMINURIA EN ORINA
(MGRS/LT)



PRAVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO

DIFERENCIA ENTRE LAS MEDIAS
(MG/DL)

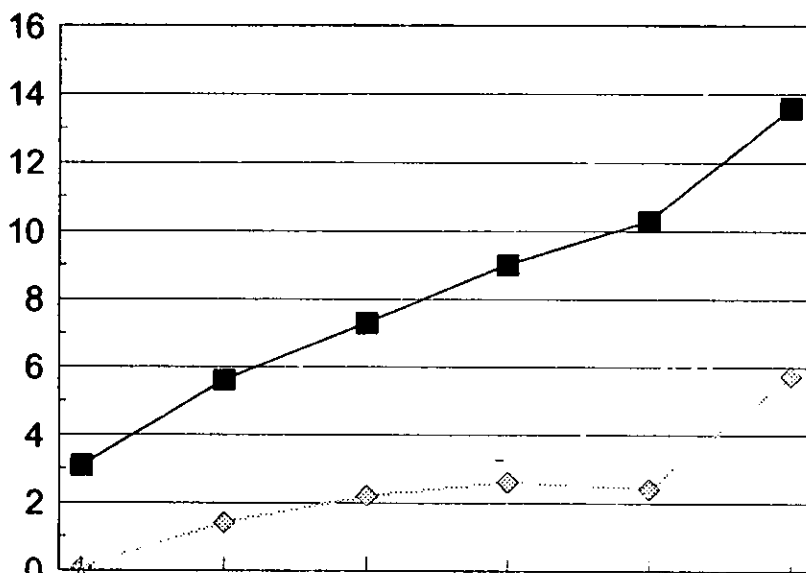


n=16

ANTES $\bar{x}=1394.5$, $n=16$, $d.s.=1312$
DESPUES $\bar{x}=1002.07$, $d.s.=947$, $n=16$,
 $p=0.330$ (NO SIGNIFICATIVO)

PRAVASTATINA EN LA ALBUMINURIA DEL PACIENTE DIABETICO

MICROALBUMINURIA
(MG/DL.)



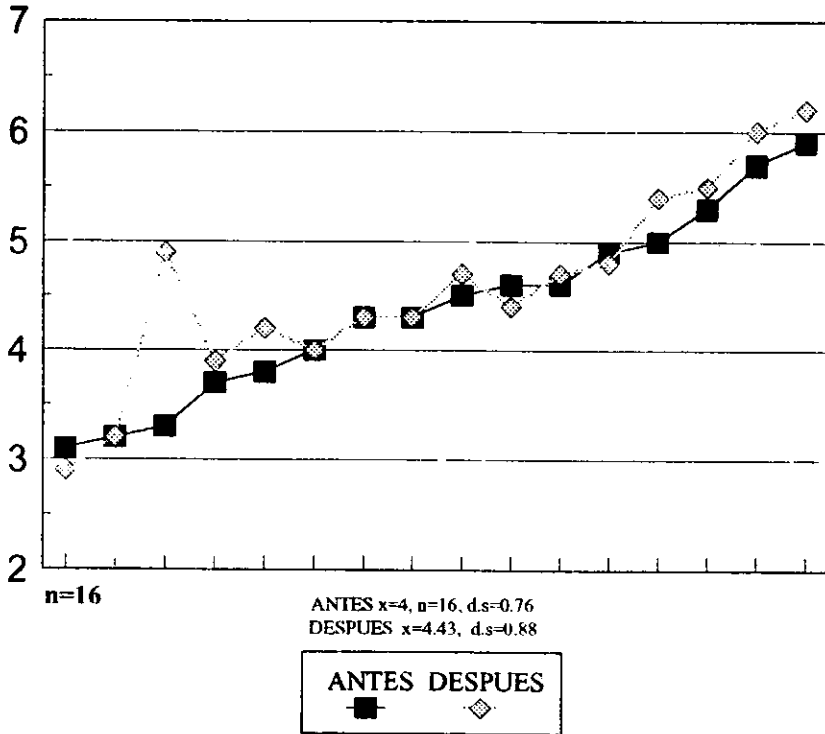
n=6

ANTES $\bar{x}=8.14$, $d.s.=3.69$
DESPUES $\bar{x}=2.71$, $d.s.=1.87$,
 $p=0.016$ (SIGNIFICATIVO)

ANTES DESPUES
■ ◆

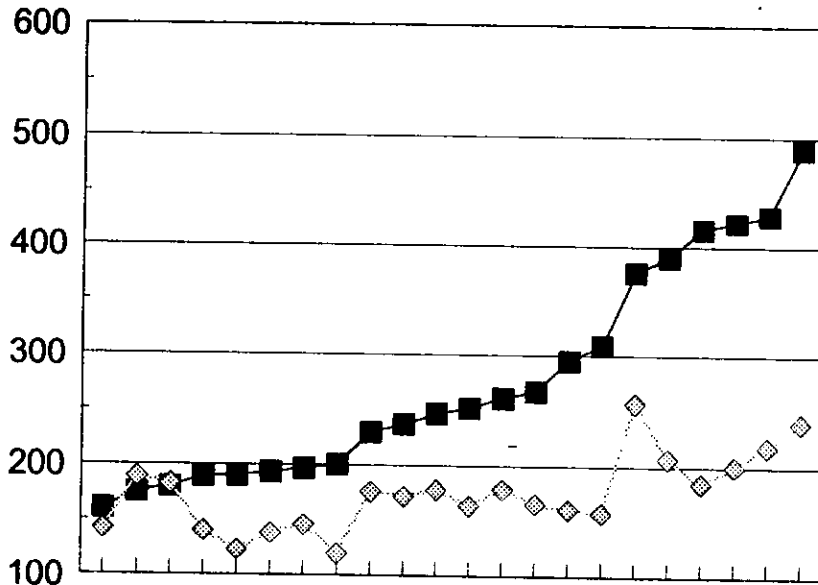
PRAVASTATINA EN LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO

ALBUMINA SERICA
(MG/DL)



PRAVASTATINA EN LA PROTEINURIA DEL PACIENTE DIABETICO

COLESTEROL TOTAL
(MG/DL)



n=22

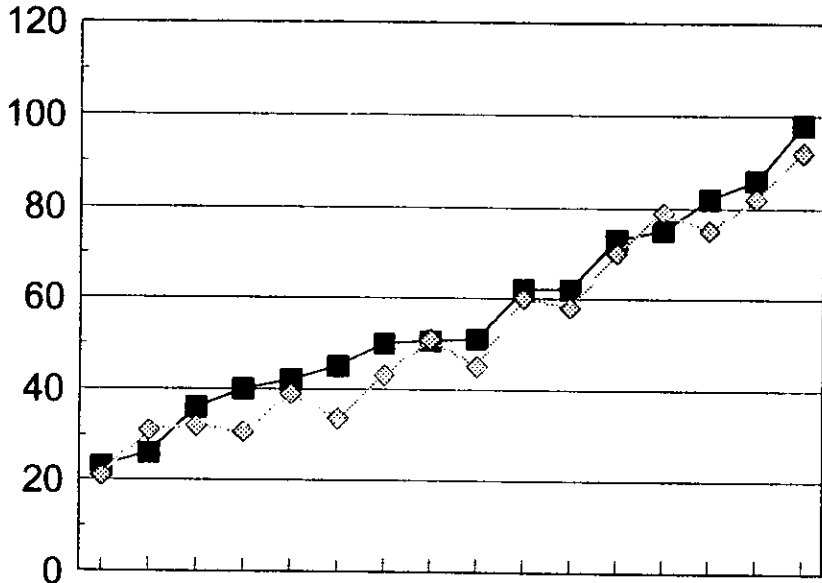
ANTES n=22, x=281.18, ds=97.7

DESPUES n=22, x=174.5, ds=35, p=0.001(SIGNIFICATIVO)

ANTES DESPUES
■ ◇

TRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA EN EL DIABETICO CON PRAVASTATINA

DEPURACION DE CREATININA
(MLTRS/MIN)



n=16

GRUPO 1 n=16 MEAN=56.36 DEV ST=21.77

GRUPO 2 n=16 MEAN=52.64 DEV ST=21.70

P= 0.633 (NO SIGNIFICATIVO)



BIBLIOGRAFIA

1. SECONDARY GLOMERULAR DISEASES, IN THE KIDNEY GLASSOCK RJ, ET AL. BM BRENNER 4TH ED 1991 PP 1280-1368.
2. PROTEINURIA; DIAGNOSIS PRINCIPLES AND PROCEDURES. ABUELO JC. ANN INTERN MED 1983; 98:186.
3. LIPIDS AND PROGRESIVE KIDNEY DISEASE, JOHN F. MOORHEAD, KIDNEY INTERN 1991; 39 SUPPL 31: S35-S40.
4. LOW DENSITY LIPOPROTEIN METABOLISM IN THE NEPHROTIC SYNDOME. WARWICK GL METABOLISM 1990; 39: 187-192.
5. HYPERLIPIDEMIA AN PROGRESSIVE RENAL DISEASE. WILLIAM F. KEANE. KIDNEY INTERNATIONAL 1991; 31: S42-S48.
6. TREATMENT WHIT A COMBINATION OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN APHARESIS AND PRAVASTATIN OF A PATIENT WITH DRUG RESISTANT NEPHROTIC SINDROME DUE TO FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOESCLEROSIS. MOTOSHI HATTORI. PEDIATR NEPHROL 1993; 7: 196-198.
7. LIPIDS AN CELLULAR NA/H ANTIPORT ACTIVITY IN DIABETIC NEPHROPATHY. LEONG L NG ET AL. KIDNEY INTERNACIONAL 1992; 41:872-876.
8. THE PREVENTIVE EFFECT OF PRAVASTATIN, HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR, ON DIABETIC NEPHROPATHY . K. UTSUNOMIYA. H. URATA. NIPPON-JINZO-GAKKAI-SHI.1993 NOV; 35(11): 1243-1248.
9. PREVALENCE AND CAUSES OF ALBUMINURIAI IN NON-INSULINE DEPENDENT DIABETIC PATIENTS. HENRIK P.H. KIDNEY INTERNATIONAL 1992; 41: 758-762.
10. ABNOMALITIES IN PLASMA CONCENTRATIONS OF LIPOPROTEINS AND FIBRINOGEN IN TYPE I (INSULIN-DEPENDENT) DIABETIC PATIENTS WITH INCREASED URINARY ALBUMIN EXCRETION. JENSEN SS. DIABETOLOGIA 1988; 31: 142-145.
11. DIABETIC NEPHROPATHY: FAULT OR DENSITY. DECKERT T. ET AL. DIABETOLOGIA 1981; 21: 178-183.
12. PARTIAL REMISSION OF NEPHROTIC SYNDROME EN PATIENT ON LONG-TERM SIMVASTATIN REBELINK AJ. THE LANCET 1990; 335: 1045-1046.