

11226
9
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACION
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIDAD ACADEMICA

PREVALENCIA DE NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES DIABETI-
COS TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

Trabajo que para obtener el diploma de especialista en me-
dicina familiar, presenta:

MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

MEXICO, D.F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

231401



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

PREVALENCIA DE NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES DIABETI-
COS TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

A U T O R

MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

CD. REYNOSA, TAM.

1995

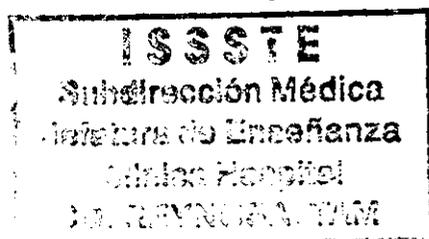
M E X I C O

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

PREVALENCIA DE NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES DIABETI-
COS TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

T E S I S

PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR



A U T O R

DRA. MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

CD. REYNOSA, TAM., MEXICO

1995

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

PREVALENCIA DE NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES DIABETICOS
TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

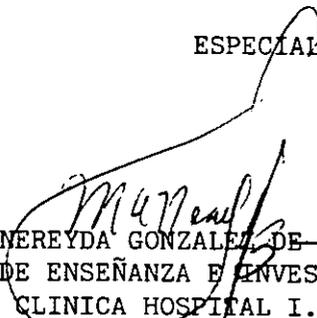
A U T O R

DRA. MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

T E S I S

PRESENTADA PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR



DRA. NEREYDA GONZALEZ DE ANDA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DE LA CLINICA HOSPITAL I.S.S.S.T.E.
DR. BAUDELIO VILLANUEVA MARTINEZ.



DR. JAVIER ORTIZ HERVER
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA
DE MEDICINA FAMILIAR DE LA CLINICA
HOSPITAL I.S.S.S.T.E.
DR. BAUDELIO VILLANUEVA MARTINEZ.

**PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II
CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS**

Trabajo que para obtener el diploma de especialista en medicina familiar

Presenta:

DRA. MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

AUTORIZACIONES:



DR. MIGUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ ORTEGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA.
U.N.A.M.



DR. ARNULFO IRIGOYEN CORIA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA.
U.N.A.M.



DR. ISAIÁS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA.
U.N.A.M.

CABAL U.

MARTHA LETICIA.

PREVALENCIA DE NEFROPATIA DIABETICA EN PACIENTES DIA
BETICOS TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

1995

MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO II CON UN BUEN CONTROL DE GLICEMIAS

TRABAJO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA

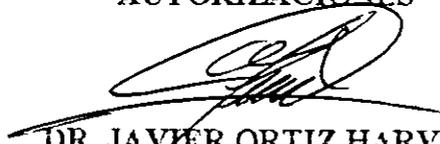
EN

MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

DRA. MARTHA LETICIA CABAL URIEGAS

AUTORIZACIONES



DR. JAVIER ORTIZ HARVER
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA
DE MEDICINA FAMILIAR
ASESOR DE TESIS.



DR. FRANCISCO JOSÉ LIZCANO ESPERÓN
ASESOR DE TESIS
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.



DRA. LETICIA ESNAURRIZAR JURADO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN
MÉDICA CONTINUA Y MEDICINA FAMILIAR DEL ISSSTE

MI RECONOCIMIENTO A:

DR. JAVIER ORTIZ HERVER.

PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA

DE MEDICINA FAMILIAR.

DR. CESAR CANALES GALVAN.

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE

MEDICINA FAMILIAR.

DR. ELIUD ROBLES ALMAGUER.

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Y GERIATRIA.

Por las facilidades que me brindaron, para la elaboración de este Trabajo.

A mi madre:

Con todo mi amor, por todo
el apoyo y cariño que me -
ha brindado siempre.

A mis hermanos:

Por su cariño, compren-
sion y apoyo.

I N D I C E

	PAGINA
1. INTRODUCCION	2
2. MARCO TEORICO.	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. JUSTIFICACION.	17
5. OBJETIVOS.	18
6. HIPOTESIS.	19
7. METODOLOGIA.	20
8. LISTA DE CUADROS Y GRAFICAS.	24
RESULTADOS	35
9. ANALISIS	38
10. CONCLUSIONES	40
11. BIBLIOGRAFIA	42

1 . I N T R O D U C C I O N .

La diabetes mellitus es de las enfermedades metabólicas graves la más frecuente, y como se sabe es causada por un trastorno crónico del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, caracterizado por hiperglucemia, glucosuria y tendencia notable a la aparición de aterosclerosis, microangiopatía, nefropatía y neuropatía.

Se cree que la frecuencia global en sociedades occidentales es de alrededor del 1% de la población.

En Estados Unidos, en 1974, ocupó el quinto lugar entre las causas de muerte. La frecuencia parece estar aumentando 6% al año.

Se ha visto que los riñones son los órganos más gravemente atacados en el diabetico, y esto conduce a largo plazo a la insuficiencia renal crónica. La nefropatía es una causa importante de muerte e incapacidad en los diabeticos. Mas del 25% de las causas de insuficiencia renal terminal en Estados Unidos es de origen diabetico.

La nefropatía es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus insulino-dependiente en alrededor del 30% de los pacientes, después de muchos años de evolución. Es importante en diabeticos no insulino-dependientes ya que sólo se desarrolla en el 5 al 10% de los casos y la mayoría de los pacientes mueren por enfermedad cardiovascular.

Un indicador temprano de la nefropatía diabetica es

3

la presencia de microalbuminuria, pero normalmente tarda en aparecer de 15 a 20 años. Antes de esto ningún signo-clinico puede revelar la alteración renal.

Existe una relación importante entre el porcentaje de excreción de albúmina y el control de la glicemia, y normalmente el porcentaje de albuminuria se reduce hasta el nivel normal con tratamiento antidiabético.

2 . M A R C O T E O R I C O

La diabetes mellitus puede conducir a lo largo de su curso a la insuficiencia renal crónica, en gran proporción de los casos. (1)

La nefropatía es una causa importante de muerte e incapacidad en los diabeticos. Mas del 25% de las causas de insuficiencia renal terminal en Estados Unidos es de origen diabetico. (5)

La nefropatía es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus insulino-dependiente, en alrededor del 30% de los pacientes, después de muchos años de evolución. La nefropatía es importante en la diabetes mellitus no insulino-dependiente, y sólo se desarrolla en el 5 al 10% de los casos, puesto que la mayoría de los pacientes mueren por enfermedad cardiovascular. (2)

En enfermos cuya diabetes se diagnostica por primera vez después de los 40 años, la causa principal de muerte es la arterioesclerosis obliterante de las arterias musculares, en especial la afección oclusiva de las arterias coronarias, en tanto que la afección renal causa menos del 10% de las muertes. (6)

Puede no manifestarse por mucho tiempo (de 10 a 15-años). Al iniciarse los riñones suelen estar crecidos con "hiperfunción", esto es, la filtración glomerular puede ser 40% superior a la normal. El siguiente paso es la aparición de microproteinuria (microalbuminuria), elimi-

nación de albúmina de 30 a 300 mg en 24 horas. Las personas normales excretan menos de 30 mg en 24 horas. (5)

Un indicador temprano de riesgo de la nefropatía -- diabetica es la presencia de microalbuminuria, pero normalmente tarda en aparecer de 15 a 20 años. Antes de esto, ningún signo clínico puede revelar la alteración de la membrana basal glomerular que finalmente conducirá a la aparición de nefropatía. (1)

Un reciente estudio trata de demostrar que la endotelina (peptido liberado por lesión del endotelio vascular) juega un papel importante en la aparición de nefropatía diabetica. La endotelina causa una severa vaso-- -constricción renal y disminuye la circulación sanguínea renal. Se hizo una determinación por radioinmunoensayo de endotelina en orina de 24 horas en 32 sujetos, 12 de ellos normales, y 20 de ellos con diabetes mellitus recién diagnosticada. La excreción urinaria de endotelina en los pacientes diabeticos fué menor que en los sujetos normales. Esta disminución en la excreción de endotelina posiblemente juegue un papel importante en la patogénesis de la nefropatía diabetica. (25)

Los factores que propician el desarrollo de enfermedad renal son el control glicémico, presión arterial, -tasa de excreción de albúmina. Estos factores son modificables por el tratamiento y retardan la evolución de la nefropatía diabetica, aunque lo más importante es el tratamiento y la reducción de la albuminuria. (12)

Experimentalmente, la hiperfiltración glomerular en diabeticos, ha demostrado ser resultado de elevaciones - en el flujo sanguíneo capilar glomerular y en la presión hidrostática capilar glomerular, siendo la que más daña al glomerulo. La patogénesis de la hiperfiltración es -- multifactorial, muchos mediadores han sido propuestos, - incluyendo cambios por alteración de la via metabólica y alteraciones en los niveles endógenos de mediadores vasoactivos como el péptido natriuretico, factor liberador derivado del endotelio, angiotensina II, prostaglandinas tromboxanos y quininas entre otros. (16)

El sistema renina-angiotensina parece ser desproporcionadamente activo en el tejido renal y aumenta potencialmente la respuesta vascular renal a la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina a pesar de la ausencia de activación del sistema renina-angiotensina. (16)

Se realizó un estudio en el cual la enzima convertidora de la angiotensina urinaria (ECA) y la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) urinaria fueron medidas después de un intervalo de 5 años en 38 pacientes diabeticos tipo II no azotémicos. Se observó que ambas enzimas estuvieron normales al inicio del estudio, mostrando elevación al iniciar la nefropatía, y una elevación más marcada en los pacientes con nefropatía ya instalada. En todos los pacientes, a mayor nivel de ECA urinaria mayor excreción de albúmina y menor filtración glomerular. La

ECA urinaria puede ser un valor de mal pronóstico en el seguimiento de pacientes diabéticos. (10)

En pacientes normotensos con diabetes mellitus tipo II la aplicación de enzima inhibidora de la conversión de angiotensina durante etapas tempranas de nefropatía diabética, da como resultado a largo plazo la estabilización de los niveles plasmáticos de creatinina y el grado de pérdidas urinarias de albúmina. (4)

Existen anomalías de las prostaglandinas renales, las cuales contribuyen a la patogénesis de nefropatía diabética a través de cambios en la hemodinamia renal. Estudios recientes han demostrado que la tasa de excreción urinaria de 6-ceto-PGF₁ alfa (6KF) a TXB₂ (tromboxano 2) está disminuida en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente. Existen medicamentos como el ozagrel, un inhibidor específico de la tromboxano-sintetasa, el cual reduce la excreción urinaria de TXB₂, disminuye la excreción urinaria de albúmina y aumenta la depuración de creatinina. Similar efecto se observa con cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, el cual reduce la excreción urinaria de albúmina. Estas drogas modulan el metabolismo de las prostaglandinas renales y plaquetarias dirigidas a incrementar la tasa de 6KF/TXB₂ y pueden ser beneficiosas para el tratamiento de la nefropatía diabética. (13)

La nefropatía diabética comprende dos patrones patológicos distintos, difuso y nodular, que pueden o no

coexistir. El difuso, más frecuente, presenta ensanchamiento de la membrana basal glomerular, junto con engrosamiento mesangial generalizado. En la forma nodular, -- existe acúmulo de material PAS-positivo en la periferia_ de los glomerulos, lesión de Kimmelstiel-wilson que es - bastante específica de la diabetes tipo I. (5)

Las lesiones más específicas de la glomeruloesclerosis diabetica son hialinización de las arteriolas glomerulares aferentes y nodulos de Kimmelstiel-wilson. (5)

La microalbuminuria no se detecta con tiras reactivas, sólo la indican cuando es superior a 550 mg en 24 - horas, grado que se denomina macroproteinuria. Una vez - que ésta inicia hay una declinación constante de la función renal, y la filtración glomerular disminuye en promedio cerca de 1 ml/min al mes. (5)

Hay una relación importante entre el porcentaje de excreción de albúmina y el control de la glicemia, y normalmente el porcentaje de albuminuria se reduce hasta el nivel normal con tratamiento antidiabetico. En gran cantidad de pacientes cifras altas no pueden reducirse. (2)

La principal causa de complicaciones en los diabeticos es la persistente exposición a hiperglicemia, el mecanismo por el cual ésta exposición persistente causa alteraciones bioquímicas y metabólicas es poco comprendido. Hay evidencias de que la acumulación de productos -- tardios de la interacción glucosa-proteína provocan complicaciones crónicas incluyendo la nefropatía. Estudios_

recientes demuestran que la nefropatía diabética es causada por la formación acelerada de productos terminales de la glucosilación en la hiperglicemia. (17)

La hiperazoemia se inicia alrededor de 12 años -- después de diagnosticarse la diabetes. La hipertensión arterial acelera la nefropatía. Debe tratarse energicamente y puede ser útil una dieta baja en proteínas. (5)

La hipertensión es un factor de riesgo importante en la progresión de nefropatía. El riego sanguíneo renal disminuye hasta en dos terceras partes en pacientes con hipertensión esencial, la cual incrementa la presión intraglomerular y deteriora la función renal, cicatrización glomerular y proteinuria. (7)

La nefropatía causa dilatación de la arteriola aferente permitiendo así una mayor presión y flujo en los capilares glomerulares, esto trae como consecuencia un aumento de la presión arterial dentro de los capilares glomerulares. Cabe destacar que la presión arterial sistémica no necesita estar elevada para que haya hipertensión glomerular. (7)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) retrasan el desarrollo de glomerulosclerosis y proporcionan un efecto renal benéfico en pacientes con hipertensión, insuficiencia renal crónica leve o diabetes sacarina. Reducen la presión intraglomerular de manera independiente de la presión arterial. (7)

La duración de la diabetes, los valores de la pre--

sión arterial y el estado metabólico son las principales determinantes del curso de la nefropatía. En un estudio realizado durante 7 años con inhibidores de la ECA, se observó que el enapril mantuvo la albuminuria y creatinina estables, por lo tanto los inhibidores de la ECA ofrecen protección a largo plazo contra el desarrollo de nefropatía en pacientes diabéticos. (19)

Al revisar estudios recientes sobre el efecto de los inhibidores de la ECA se observó que estos tienen acciones renoprotectoras en pacientes diabéticos, disminuyendo la progresión de la falla renal y previenen el desarrollo de macroalbuminuria. El control estricto de la glucosa, una baja ingesta de proteínas y un control agresivo de la presión arterial, son los principales requisitos para la preservación de la función renal en pacientes con diabetes mellitus. En conclusión, los inhibidores de la ECA pueden ser considerados los medicamentos de elección en pacientes diabéticos con hipertensión o algún grado de disfunción renal. (11)

Como se ha visto, varios estudios han demostrado que la disminución de la presión arterial disminuye la progresión de la enfermedad renal diabética. También han demostrado que los inhibidores de la ECA disminuyen o estabilizan la albuminuria en la nefropatía incipiente y en la avanzada detienen el daño renal. Sin embargo, todavía no está claro si el tratamiento prolongado con estos inhibidores o con otros agentes ejerce un efecto especí-

fico renoprotector. (15)

Ha sido posible encontrar relación entre hipertensión y resistencia a la insulina, así como con el hiperinsulinismo con o sin obesidad. En estudios efectuados con la técnica de pinza euglucémica, ha podido encontrarse, en hipertensos jóvenes sin obesidad, una situación de insulinoresistencia, iniciándose toda una serie de estudios, para conocer hasta qué punto este factor puede participar en la etiopatogenia de la hipertensión esencial. (23)

El hiperinsulinismo y la insulinoresistencia pueden tener relación con la hipertensión por varias vías: por aumento de la sensibilidad de la pared vascular a las catecolaminas; aumento de la retención de sodio en los sistemas celulares y en la célula de la capa muscular de la arteriola; difusión pasiva de sodio desde el espacio extracelular al intracelular e interferencia con el sistema de regulación de la bomba Na,K-ATPasa y los mecanismos de contratransporte de la bomba de Na/H. (23)

En un estudio prospectivo al azar, que se llevó a cabo en 3 años, en 100 pacientes hipertensos con nefropatía se implemento un programa de enseñanza y tratamiento de la hipertensión dentro del cuidado de rutina, lo cual dió por resultado una mejoría significativa y disminución en la aparición de complicaciones. Este programa se basó en el automonitoreo de la presión arterial con el fin de normalizar los valores por debajo de 140/90 mmHg.

La participación en un programa de enseñanza y tratamiento de la hipertensión mejora a largo plazo la misma, disminuyendo la morbi-mortalidad. (14)

No existe tratamiento específico para la nefropatía diabética. El control minucioso puede corregir la microalbuminuria en algunos pacientes. (5)

La nefropatía generalmente progresa a insuficiencia renal terminal haciendo necesario el empleo de procedimientos para sustituir la función renal, como la diálisis crónica o el trasplante de riñón. A pesar de estas medidas un alto porcentaje de los pacientes muere antes de cinco años, por tanto es necesario intervenir durante fases más tempranas para tratar de evitar la progresión a la insuficiencia renal terminal. Es posible emplear varias formas de tratamiento médico para retardar el progreso de la nefropatía tales como: control de la hiperglucemia, control de la presión arterial y glomerular, restricción de la ingestión de proteínas y otras modalidades de tratamiento como inhibición de la aldosa reductasa, inhibición de la glucosilación de proteínas, inhibición de la hormona de crecimiento, control de la hiperlipidemia e inhibición de la agregación plaquetaria. -
(24)

Las proteínas de la dieta han jugado un papel importante en la progresión a enfermedad renal crónica, pero pruebas clínicas han demostrado que la restricción de proteínas en la dieta es benéfico. (8)

En una investigación realizada a pacientes con enfermedad renal crónica, se observó que la dieta baja en proteínas reduce significativamente el riesgo de la insuficiencia renal o la muerte. (8)

Los pacientes con nefropatía diabética constituyen mas de la tercera parte de los pacientes en diálisis. - Un estricto tratamiento dietético y para la presión arterial ha prolongado el tiempo para iniciar la diálisis. - Los inhibidores de la ECA como captopril y ciertas clases de antagonistas de calcio podrían ofrecer una protección renal mejor que los antihipertensivos convencionales. Dichos medicamentos reducen la presión intraglomerular lo que conduce a una disminución de la albuminuria. (21)

La nefropatía diabética es costosa en términos de morbilidad y honorarios profesionales. La mortalidad puede reducirse de cinco a siete veces, con el tratamiento antihipertensivo temprano. Los factores de riesgo incluyen: antecedentes familiares de nefropatía diabética, mal control glucémico, microalbuminuria, duración de la diabetes e hipertensión. (21)

Dentro de los inhibidores de la ECA, el captopril, enalapril y lisinopril son los tres más utilizados como antihipertensivos. Captopril es el más adecuado para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La administración de dichos productos debe iniciarse con cautela. (21)

Muchos investigadores han propuesto la hipótesis de que las hormonas de la hipófisis anterior, particularmente la hormona del crecimiento, juega un papel en la patogénesis de las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus. La mayoría de los investigadores demostraron la importancia de la hormona del crecimiento en la iniciación y progresión de retinopatía diabética, el papel de dicha hormona en el desarrollo de la nefropatía no ha sido demostrado. (3)

Existe la hipótesis de que varios activadores de la protein kinasa C, tales como glucosa alta, angiotensina II, forfolester, lipoproteínas de baja densidad y el análogo del tromboxano, aumentan la TGF beta bioactividad del mRNA y aumentan la síntesis de proteínas de la matriz extracelular de células mesangiales en cultivo. La activación de la protein kinasa C en los glomerulos de diabéticos puede contribuir a la expansión mesangial estimulando la producción de beta TGF activo. (18)

En un estudio realizado entre el 1 de enero de 1983 y el 31 de diciembre de 1992, se observó que el porcentaje anual de nuevos diabéticos aumento de 9 a 11% y la proporción de pacientes con dos o mas factores de riesgo aumento de 14.7 a 22%. La tasa de aceptación de diabéticos para diálisis aumento de 5.6 a 10.4 pacientes por millón de población. La diferencia de edad de los pacientes en diálisis tendio a disminuir. La sobrevivida de todos los pacientes diabéticos fué de 82% a un año, 48% a

3 años y 28% a 5 años. (9)

Las principales causas de muerte en estos pacientes fueron enfermedad cardiovascular, ceguera e infección. (9)

Un trasplante de riñón proporciona al paciente diabético uremico una mayor supervivencia con mayor rehabilitación que con diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis. (20)

La terapia para la uremia, ya sea diálisis peritoneal continua ambulatoria, hemodiálisis o trasplante renal debe individualizarse a las circunstancias médicas y familiares del paciente. La atención en el control de la hipertensión arterial y la hiperlipidemia pueden disminuir o enlentecer el curso de la enfermedad macrovascular; particularmente de las arterias coronarias que pueden poner en peligro la supervivencia de los receptores renales. - Una evaluación cardíaca previa al trasplante es lo más indicado. La supervivencia está continuamente mejorando en pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal tratados con diálisis o trasplante renal. (20)

3 . P L A N T E A M I E N T O D E L
P R O B L E M A .

En nuestra institución, el paciente diabético por lo general acude tres veces o más por mes a consulta externa algunas veces por hipoglucemiantes orales, otras por hiperglicemia mal tratada con y sin infecciones agregadas, de las cuales muchas requieren hospitalización, y en ocasiones por progresar a Nefropatía Diabética.

¿Hasta donde es importante que nuestros médicos lleven un buen control de sus glicemias, con vigilancia periódica, educación con respecto a su enfermedad y cuidados que deben tener, proporcionandole una dieta de acuerdo a la economía del paciente, e integrarlo también en un programa de ejercicio físico?

4 . J U S T I F I C A C I O N .

Sabemos que la diabetes mellitus puede conducir a lo largo de su curso a la insuficiencia renal crónica en gran proporción de los casos, y que la nefropatía es una causa importante de muerte e incapacidad en los diabeticos, mas del 25% de las causas de insuficiencia renal -- terminal es de origen diabético.

La nefropatía es la complicación más frecuente en la diabetes insulino-dependiente (30%), mientras que en la no insulino-dependiente representa del 5 al 10% de -- los casos.

Un indicador temprano de daño renal es la microalbu minuria, la cual puede ser reversible si se mantiene con trolada la glicemia.

Debido a que en nuestra institución existe una inci dencia anual de 2.9% de pacientes con diabetes mellitus, y que de estos sólo del 5 al 10% desarrollarán nefropa-- tía diabetica, es importante conocer el papel que juega el buen control de las glicemias en la aparicion de di-- cha complicación, así como otros factores que influyen - en su aparición y de esta forma prevenirla, disminuyendo asi su incidencia.

5 . O B J E T I V O S :

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la prevalencia de la nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo II, con un buen control de sus glicemias es baja.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer el tiempo promedio en que tarda en aparecer la nefropatía en pacientes diabéticos tipo II.
2. Identificar los factores que influyen en la aparición de nefropatía diabética.
3. Conocer como influye la dieta adecuada, el ejercicio y un buen control de medicamentos, en la aparición de nefropatía.
4. Representar la razón y la proporción de la nefropatía diabética por edad y sexo.
5. Identificar la patología que asociada a la diabetes tipo II nos acelera la aparición de nefropatía.

6 . H I P O T E S I S .

HIPOTESIS VERDADERA

La prevalencia de la nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo II es baja - cuando se lleva un buen control de sus -- glicemias.

HIPOTESIS NULA

La prevalencia de nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo II es baja, aún cuando no se lleva un buen control de sus glicemias.

7 . M E T O D O L O G I A .

7.1 TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio básico, retrospectivo, longitudinal y abierto.

7.2 POBLACION, LUGAR Y TIEMPO.

Se captaron 50 pacientes diabéticos tipo II de la consulta externa de la clínica Hospital ISSSTE Dr. Baudelio Villanueva de Cd. Reynosa Tam., en el período comprendido entre el 1 de marzo de 1995 al 31 de agosto de 1995.

7.3 TIPO DE MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se captaron 50 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, en la consulta externa de la Clínica Hospital ISSSTE Dr. Baudelio Villanueva.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II.
2. Se incluyeron pacientes de todas las edades.
3. Se incluyeron pacientes de ambos sexos.
4. Pacientes con diabetes mellitus asociada a otra patología.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes insulino-dependientes.
2. Pacientes con diabetes mellitus en autocontrol.
3. Pacientes que no tienen exámenes de laboratorio en los últimos seis meses.

7.5 MATERIAL Y METODO PARA CAPTAR LA INFORMACION.

R E C U R S O S M A T E R I A L E S

1. Hoja de estadística.
2. Expediente clínico.
3. Reportes de laboratorio.
4. Encuesta del paciente.

R E C U R S O S H U M A N O S

1. Un residente de segundo año de medicina familiar.
2. 50 pacientes diabéticos tipo II.
3. Un asesor, especialista en medicina familiar.
4. Un consejero, especialista en medicina interna y geriatría.

M E T O D O S

Se captaron 50 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, con y sin diagnóstico de nefropatía diabética, de la consulta externa. Se llenó la cedula de recolección de datos y se revisaron en el expediente clínico exámenes de laboratorio de los últimos seis meses. Se solicitó a cada uno de los pacientes depuración de creatinina en orina de 24 horas, para detectar falla renal, y se investigaron patologías agregadas.

Se recopilaron los datos obtenidos, los cuales se representaron por gráficas y métodos estadísticos.

23

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL GENERAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA MARTINEZ

SERVICIO DE MEDICINA FAMILIAR

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Expediente numero: _____

Tiempo de padecer la diabetes: _____

Tratamiento medicamentoso: _____

Ejercicio: diario ___ semanal ___ mensual ___ nunca ___

Dieta para diabetico: estricta ___ regular ___ no lleva ___

Promedio de glucosa en los ultimos seis meses: _____

Alta: _____ Baja: _____

Promedio: _____

Depuracion de creatinina en orina de 24 horas: _____

Enfermedades asociadas:

Neuropatia: _____

Hipertension: _____

Retinopatia: _____

Hiperuricemia: _____

Cardiopatia: _____

Dislipidemia: _____

Neumopatia: _____

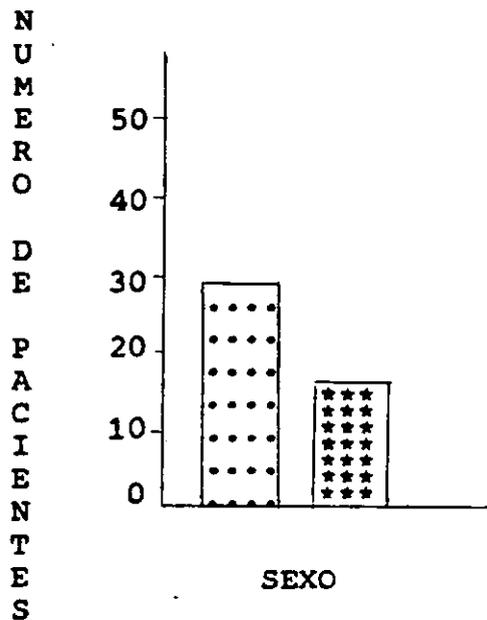
Artritis: _____

Cd. Reynosa Tam., a _____ de _____ de 1995 .

8 . R E S U L T A D O S .

LISTA DE CUADROS Y GRAFICAS

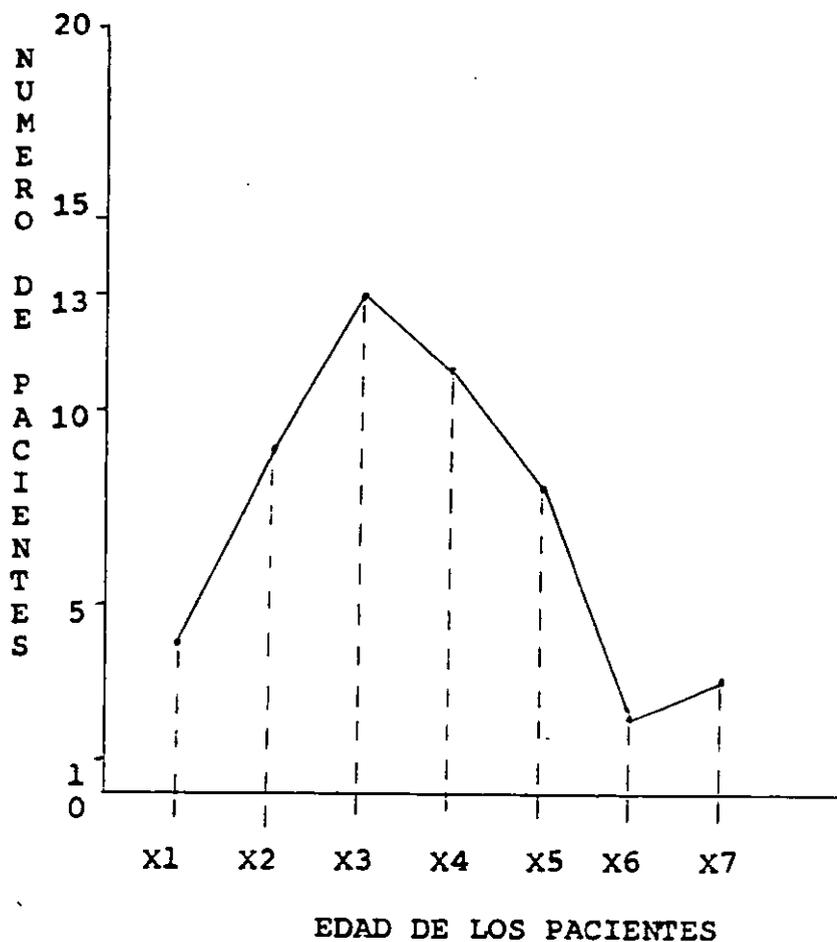
GRAFICAS Y CUADROS	PAGINAS
1 y A.- Distribución por sexo de la diabetes mellitus en los 50 pacientes captados.	25
2 y B.- Distribución por grupos de edad de los pacientes estudiados	26 y 27
3 y C.- Evolución en años de la diabetes mellitus en los 50 pacientes estudiados.	28 y 29
4 y D.- Cifras de glicemias de los pacientes diabéticos estudiados.	30 y 31
5 y E.- Distribución de cifras obtenidas de la depuración de creatinina en orina de 24 horas en los 50 pacientes captados.	32 y 33
6 y E.- Patologías asociadas a la diabetes mellitus en los pacientes captados . . .	34



PACIENTES DIABETICOS			%
S E X O	...	34 mujeres	68
	***	16 hombres	32
TOTAL DE PACIENTES 50			100

GRAFICA 1. CUADRO A. DISTRIBUCION POR SEXO DE LA DIABETES MELLITUS EN LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BADELIO VILLANUEVA - ISSSTE.

FUENTE: Informe diario del medico (SM-21).



GRAFICA 2. DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE.

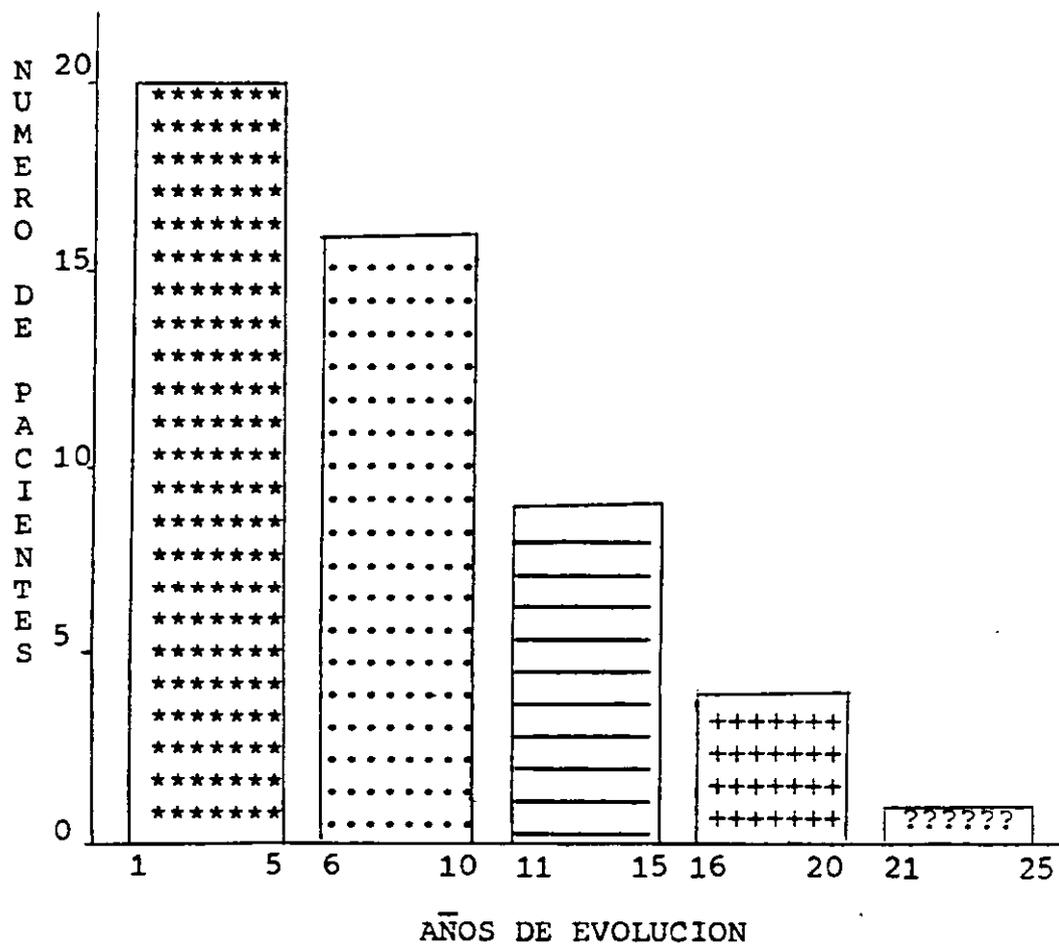
FUENTE: Informe diario del medico (SM-21).

GRUPOS DE EDAD	NUMERO DE PACIENTES	*MARCA DE CLASE	%
40-45 AÑOS	4	X1= 42.5	8
46-51 AÑOS	9	X2= 48.5	18
52-57 AÑOS	13	X3= 54.5	26
58-63 AÑOS	11	X4= 60.5	22
64-69 AÑOS	8	X5= 66.5	16
70-75 AÑOS	2	X6= 72.5	4
76-81 AÑOS	3	X7= 78.5	6
T O T A L	50		100

CUADRO B. DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE.

* Punto medio del grupo de edad.

FUENTE: Informe diario del medico (SM-21).



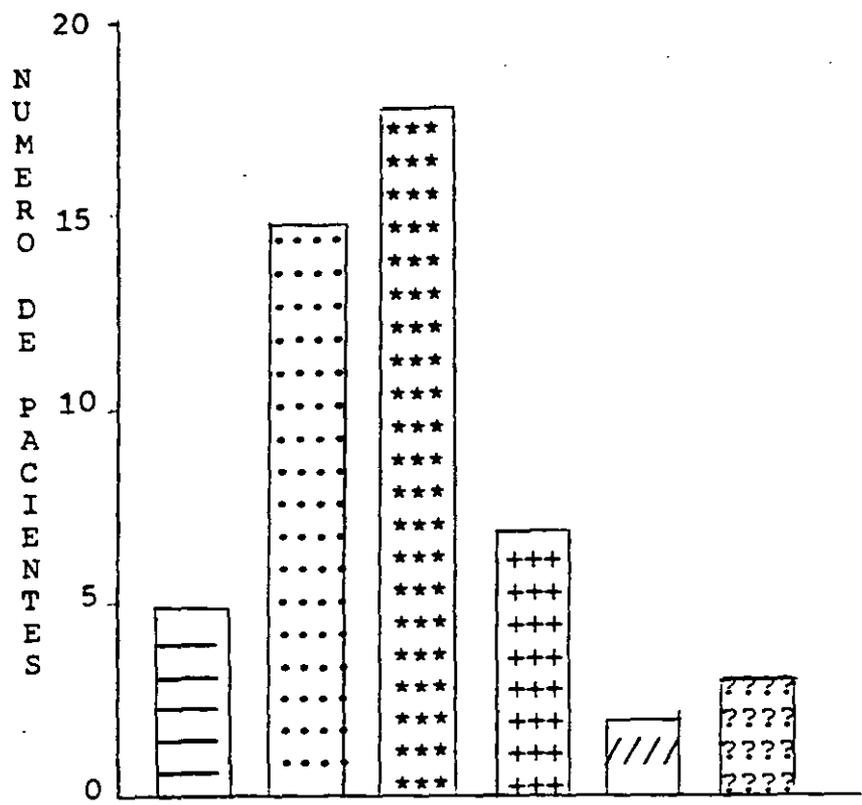
GRAFICA 3. EVOLUCION EN AÑOS DE LA DIABETES MELLITUS EN LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE. (VER CUADRO C)

FUENTE: Expediente clínico.

	ANOS DE EVOLUCION	NUMERO DE PACIENTES	%
***	1 - 5 AÑOS	20	40
... ...	6 -10 AÑOS	16	32
--- ---	11 -15 AÑOS	9	18
+++ +++	16 -20 AÑOS	4	8
??? ???	21 -25 AÑOS	1	2
	T O T A L	50	100

CUADRO C. EVOLUCION EN AÑOS DE LA DIABETES MELLITUS EN LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO -- VILLANUEVA ISSSTE.

FUENTE: Expediente clínico.



CIFRAS DE GLICEMIA

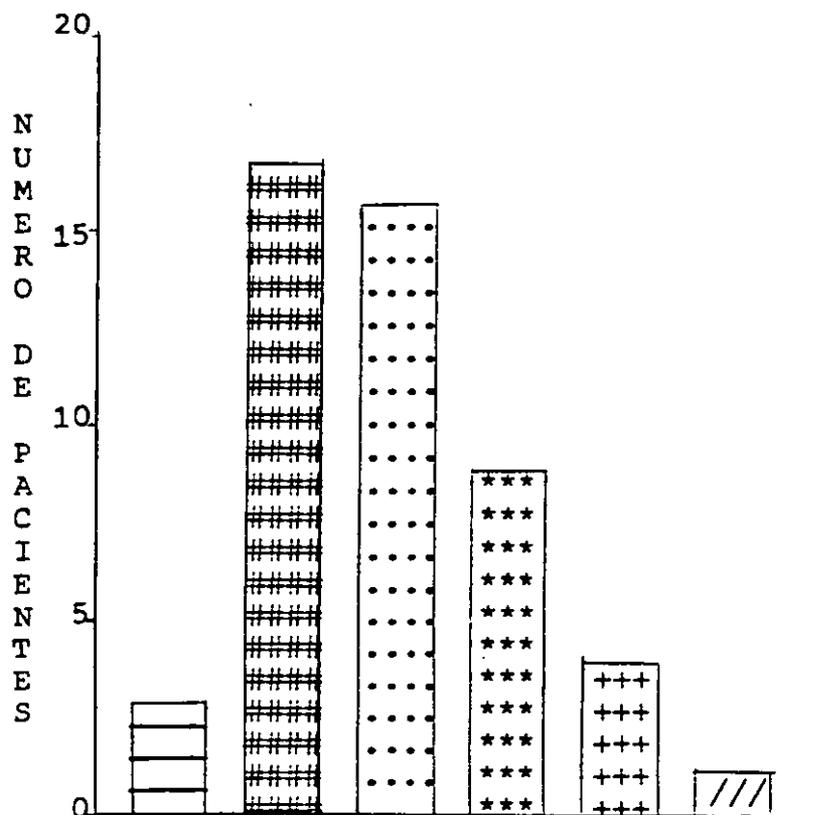
GRAFICA 4. CIFRAS DE GLICEMIAS EN LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR.-BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE. (VER CUADRO D)

FUENTE: Expediente clínico.

	CIFRAS DE GLICEMIA	NUMERO DE PACIENTES	%
---	29 - 70 mg	5	10
...	71 -112 mg	15	30
***	113-154 mg	18	36
+++	155-196 mg	7	14
///	197-238 mg	2	4
???	239-280 mg	3	6
T O T A L		50	100

CUADRO D. CIFRAS DE GLICEMIAS EN LOS 50 PACIENTES DIABETICOS CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE.

FUENTE: Expediente clínico.



CIFRAS DE DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS EN ML/MIN

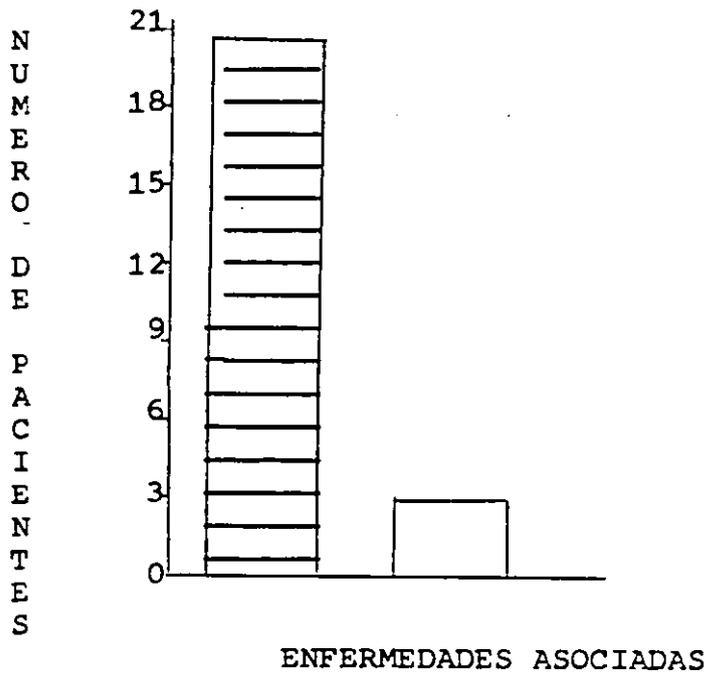
GRAFICA 5. DISTRIBUCION DE CIFRAS OBTENIDAS DE LA DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS EN 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLA NUEVA ISSSTE. (VER CUADRO E)

FUENTE: Expediente clínico.

	CIFRAS DE DEPURACION	NUMERO DE PACIENTES	%
-----	6 - 38 ml/min	3	6
####	39 - 71 ml/min	17	34
.....	72 -104 ml/min	16	32
****	105-137 ml/min	9	18
++++	138-170 ml/min	4	8
////	171-203 ml/min	1	2
	T O T A L	50	100

CUADRO E. DISTRIBUCION DE CIFRAS OBTENIDAS DE LA DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS EN 50 PACIENTES DIABETICOS CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA-HOSPITAL DR. -- BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE.

FUENTE: Expediente clínico.



PATOLOGIAS ASOCIADAS	NUMERO DE PACIENTES	%
HIPERTENSION ARTERIAL	21	87.5
CARDIOPATIAS	3	12.5
T O T A L	24	100

GRAFICA 6, CUADRO F. PATOLOGIAS ASOCIADAS A LA DIABETES MELLITUS EN LOS 50 PACIENTES CAPTADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL DR. BAUDELIO VILLANUEVA ISSSTE.

FUENTE: Expediente clínico.

8 . R E S U L T A D O S .

Se realizó un estudio básico, retrospectivo, longitudinal y abierto, de 50 pacientes diabéticos tipo II, captados en la consulta externa de la Clínica Hospital ISSSTE - Dr. Baudelio Villanueva, en el período comprendido entre el 1 de marzo al 31 de agosto de 1995.

Se obtuvieron los siguientes resultados: de los 50 - pacientes captados, 34 fueron mujeres, representando un - 68% del total, y 16 fueron hombres, representando un 32%. (Gráfica 1, cuadro A).

Las edades de los pacientes fluctuaron desde los 40 - hasta los 81 años, encontrándose la media real en el grupo de edad que comprende de 52 a 57 años. (Gráfica 2, cuadro B).

En relación a los años de evolución del padecimiento, estos variaron desde uno hasta 25 años, siendo la media - real de 8 años. (Gráfica 3, cuadro C).

Con respecto a los hipoglucémiantes orales, se observó que 31 pacientes utilizaban Glibenclamida, lo cual representa el 62% del total, 6 pacientes utilizaron Cloropropamida que representa el 12% y 4 pacientes utilizaron Tolbutamida, que representa el 8%. Otros medicamentos fuera del cuadro básico los utilizaron 9 pacientes, lo que equivale al 18% del total.

De los 50 pacientes diabéticos estudiados, 28 de --- ellos, que equivale al 56%, no llevaban dieta, es decir su

alimentación fue a libre demanda. En cambio, 22 de los pacientes que representan el 44%, llevaban una dieta regular baja en carbohidratos, grasas y proteínas.

Se detectó que 34 pacientes no realizaban ejercicio, lo cual representa el 68% del total, llevando una vida sedentaria, y los 16 pacientes restantes (32%), realizan ejercicio por lo menos una vez por semana.

El promedio de sus glicemias oscilaron entre los 29mg y los 280mg, observandose la media real en 129 mg. (Gráfica 4, cuadro D).

Nueve pacientes, que representan el 18% del total, presentaron un promedio de glicemias alto, 6 pacientes que representan el 12%, presentaron un promedio bajo, y los 35 pacientes restantes, que equivalen al 70%, presentaron cifras normales.

A los 50 pacientes captados se les solicitó depuración de creatinina en orina de 24 horas. Los resultados variaron desde los 6 ml/min hasta los 203 ml/min, presentando una media real de 86.02 ml/min. (Gráfica 5, cuadro E). Se observo que 14 pacientes (28%), presentaron una depuración de creatinina en orina de 24 horas por debajo de los 70 ml/min, los 36 pacientes restantes (72%), presentaron cifras normales. (Gráfica 5, cuadro E).

En relacion a la enfermedad que se asocia mas frecuentemente a la diabetes, se observo que 21 pacientes 42%, presentaron hipertensión arterial y solo 3 pacientes (6%) presentaron cardiopatía no especificada. (Gráfica 6, _

cuadro F).

9 . A N A L I S I S .

Se realizó un estudio básico, retrospectivo, longitudinal y abierto, de 50 pacientes diabéticos tipo II, - captados en la consulta externa de la Clínica Hospital - ISSSTE Dr. Baudelio Villanueva, en el período comprendido entre el 1 de marzo al 31 de agosto de 1995.

En este estudio, la curva de distribución por edades obtenida es una curva simétrica, que se explica porque éste padecimiento suele iniciarse a la mitad de la vida o después, se observa que hay un descenso de la aparición de la diabetes mellitus entre los 70 y 75 años de edad, y después de los 76 años nuevamente vemos un incremento en la frecuencia, esto se debe a que con la edad avanzada una gran proporción de la población, tan alta como el 40 a 60% tienen glicemias anormales, por una disminución gradual de las células beta del páncreas.

En cuanto al sexo, de los 50 pacientes captados, 34 fueron mujeres, representando el 68%, y 16 fueron hombres, que representan el 32%. A razón de 210 mujeres por 100 hombres. Esto no quiere decir que la diabetes mellitus sea predominante en el sexo femenino, ya que como sabemos afecta a ambos sexos por igual, sino que se explica porque los pacientes fueron captados al azar.

Como sabemos, la nefropatía se desarrolla solo en el 5 al 10% de los diabéticos no insulino-dependientes,

y el tiempo promedio de aparición es de 10 a 15 años, en este estudio se observó que de los 50 pacientes, 14 presentaron una depuración de creatinina por debajo de 70 ml/min, lo que significa que presentaban hipofunción renal. Sólo un paciente presentaba ya datos de insuficiencia renal crónica. Es importante recalcar que los 14 pacientes con hipofunción renal tenían más de 10 años de padecer diabetes mellitus.

Por último, la patología que observamos asociada -- más frecuentemente a la diabetes mellitus tipo II fue la hipertensión arterial (21 pacientes), ambas nos aceleran la aparición de nefropatía diabética.

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

10. CONCLUSIONES.

Este estudio por lo tanto nos llevo a demostrar una vez más, que la prevalencia de la nefropatía diabética - en pacientes diabeticos tipo II es menor, si se lleva un buen control de sus glicemias, acompañado de una buena - dieta y ejercicio físico.

Debemos señalar como algo importante, la necesidad de crear dentro de nuestra institución una clínica para diabéticos, en donde nuestros pacientes estuvieran en un programa formal, que abarcara no solo darles a conocer - la enfermedad y sus complicaciones, sino tambien que fueran entrenados y supervisados por un dietista en varias sesiones al mes, lo mismo que un medico se encargara de controlar lo mejor posible sus glicemias y programar sesiones de ejercicio, ya que este es un factor importante junto con la dieta en el control del peso y liberación del estres.

Como recomendaciones en cuanto a la dieta debemos destacar, que aunque las calorías recomendadas para adultos con actividad promedio disminuyen con la edad, es razonable una cifra inicial de 35 kcal por kilogramo para varones y 34 para mujeres. Una vez que se decide la ingestión calórica deseada y la distribución proporcional entre grasas, proteínas y carbohidratos, se construye una dieta empleando la lista de equivalentes, es decir,-

alimentos que puedan substituirse por otros y que tengan el mismo equivalente en calorías.

Deben destacarse aquellos alimentos que el paciente prefiera y pueda conseguir. Es importante señalar al paciente que lo que cuenta es el patrón global a largo plazo, apartarse de él una o dos comidas no importa demasiado por ejemplo, puede permitírsele que coma un postre, - en la inteligencia de que es preciso continuar la dieta al día siguiente. Esta técnica asegura un mejor cumplimiento de la dieta, que es lo más difícil de seguir en los pacientes diabéticos.

Todo este programa nos traería como beneficio, disminuir la incidencia de nefropatía diabética en nuestra institución y por consiguiente disminuir el costo de hospitalización de estos pacientes.

B I B L I O G R A F I A

1. Recio-F; Villamil-F; Recio-C; Ferrer-C; Utility of -- filtration markers to monitor the quality of glomerular function. Clinical Nephrology; Vol. 38; No. 1; -- 1992; 8 - 13.
2. Mogensen-CE; Damsgaard-EM; Froland-A; Nielsen-S; de - Fine Olivarius-N; Schmitz-A; Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes. Clinical Nephrology; Vol. 38; No. 1; 1992; 28 - 39.
3. Plumb-M; Math-K; Sequist-ER; Hypopituitarism stabilizes the renal and retinal complications of diabetes - mellitus. Am-Journal Nephrology; Vol. 12; No. 4; 1992 265 - 267.
4. Ravid-M; Savin-H; Jutrin-I; Bental-T; Katz-B; Lishner M; Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on -- proteinuria in normotensive type II diabetic patients Ann-Intern-Med; Vol. 118; No. 8; 1993; 577 - 581.
5. Eugene Braunwald; Kurt J. Isselbacher; Robert G. Pe-- tersdorf; Jean D. Wilson; Anthony S. Fauci; Harrison: Principios de medicina interna. Estados Unidos; Interamericana Mc Graw - Hill; Undecima edición; Vol. 2; - 1987; 2167 - 2183.

- 43
6. J.B. Wyngaarden; Ll. H. Smith; Cecil Tratado de medicina interna. España. Interamericana. Decimosexta edición. Vol. 1; 1985; 597.
 7. Dr. Robert G. Narins; Renoproteccion de los inhibidores de la ECA. Mundo Medico. Vol. 18; No. 3; 1993; -- 113 - 116.
 8. Pedrini-MT; Levey-AS; Lau-J; Chalmers-TC; Wang-PH; -- The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta - analysis. Ann-Intern-Med. Vol. 124; No. 7; - 1996; 627 - 632.
 9. Marcelli-D; Spotti-D; Conte-F; Limido-A; Lonati-F; -- Malberti-F; Locatelli-F; Prognosis of diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data. Nephrol-Dial-Transplant. Vol. 10; No. 10; 1995; - 1895 - 1900.
 10. Miyauchi-E; Hosojima-H; Morimoto-S; Urinary angiotensin-converting enzyme activity in type II diabetes mellitus: its relationship to diabetic nephropathy. -- Acta-Diabetol. Vol. 32; No. 3; 1995; 193 - 197.
 11. Ruilope-LM; Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy J-Hypertens-Suppl. Vol. 13; No. 2; 1995; S91 - 93.

12. Viberti-GF; Prognostic significance of albuminuria - for the development of nephropathy. J-Hypertens-Suppl Vol. 3; No. 2; 1995; S87 - 89.
13. Umeda-F; Kuroki-T; Nawata-H; Prostaglandins and diabetic nephropathy. J-Diabetes-Complications. Vol. 9; -- No. 4; 1995; 334 - 336.
14. Sawicki-PT; Muhlhauser-I; Didjurgeit-U; Berger-M; -- Effects of intensification of antihypertensive care - in diabetic nephropathy. J-Diabetes-Complications. -- Vol. 9; No. 4; 1995; 315 - 317.
15. Jerums-G; Allen-TJ; Gilbert-RE; Hammond-J; Cooper-NE; Campbell-DJ; Raffaele-J; Natural history of early diabetic nephropathy: What are the effects of therapeutic intervention?. J-Diabetes-Complications. Vol. 9; No. 4; 1995; 308 - 314.
16. Anderson-S; Vora-JP; Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. J-Diabetes-Complications. Vol. 9; No. 4; 1995; 304 - 307.
17. Makita-Z; Yanagisawa-K; Kuwajima-S; Yoshioka-N; Atsumi-T; Hasunuma-Y; Koike-T; Advanced glycation endproducts and diabetic nephropathy. J-Diabetes-Complications. Vol. 9; No. 4; 1995; 265 - 268.
18. Craven-PA; Studer-RK; Negrete-H; De Rubertis-FR; Pro-

tein Kinase C in diabetic nephropathy. J-Diabetes- --
Complications. Vol. 9; No. 4; 1995; 241 - 245.

19.Ravid-M; Lang-R; Rachmani-R; Lishner-M; Long-term --
renoprotective effect of angiotensin-converting enzy-
me inhibition in non-insulin-dependent diabetes melli-
tus. Arch-Intern-Med. Vol. 156; No. 3; 1996; 286 - --
289.

20.Friedman-EA; Management choices in diabetic end-stage
renal disease. Nephrol-Dial-Transplant. Vol. 10; No.7
1995; 61 - 69.

21.Richard Slataper; George L. Bakris; Insuficiencia re-
nal en diabéticos, puede retrasarse su evolución?. -
Mundo médico. Vol. 21; No. 236; 1993; 85 - 90.

22.José María Pou Torello; María Angeles Ortíz de Juana;
Hipertensión arterial y diabetes. Juan A. Rull; Eduar-
do Zorrilla; Mauricio N. Jadzinski; Julio V. Santiago
Diabetes mellitus: complicaciones crónicas. Interame-
ricana. Primera edición. México. 1992. 247 - 260.

23.Jaime Herrera Acosta; Tommaso Bochicchio; Eduardo Zo-
rilla; Tratamiento médico para disminuir el progreso
de nefropatía diabética. Juan A. Rull; Eduardo Zorri-
lla; Mauricio N. Jadzinski; Julio V. Santiago; Diabe-
tes mellitus: complicaciones crónicas. Interamericana
Primera edición. México. 1992. 261 - 279.

24. Lam-HC; Lee-JK; Chiang-HT; Koh-SJ; Han-TM; Lu-CC; -
Yang-CY; Hao-LJ; Does endothelin play a role in the -
pathogenesis of early diabetic nephropathy?; J-Cardio
vasc-Pharmacol. Vol. 26; No. 3; 1995; S479 - 481.
25. Takei-I; Yamauchi-A; Nakamoto-S; Suzuki-H; Saruta-T;-
Retrospective analysis of hemodialyzed diabetic pa- -
tients in Japa. Diabetes-Res-Clin-Pract. Vol. 29; No.
3; 1995; 173 - 177.