

11227

135



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"**

**EFFECTO DE LA CLOROQUINA SOBRE GLUCOSA, COLESTEROL Y
TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO TRATADOS CON PREDNISONA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. ANTONIO SALVADOR MARADIAGA TURCIOS

ASESOR DE TESIS:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA



IMSS MEXICO, D. F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

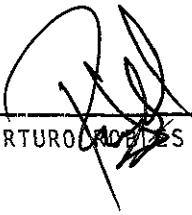
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Olga Vera Lastra

ASESOR DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

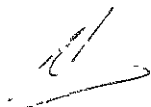
JEFE DE ENSEÑANZA


DR. ARTURO ROJAS PARAMO

JEFE DE SERVICIO

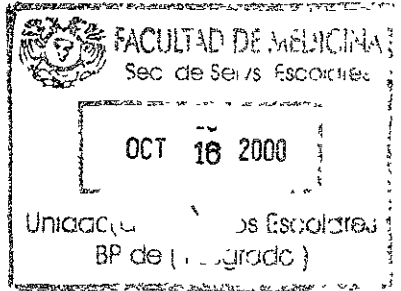

DR. RAUL ARIZA ANDRACA

TIITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


DR. ALBERTO FRATT MUNARI



hospital de especialidades



DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

I N D I C E

	PAG
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	4
OBJETIVO.	5
HIPOTESIS ALTERNA " " " "	6
HIPOTESIS NULA.	7
PACIENTES Y METODOS " " " "	8
CRITERIOS DE INCLUSION.	9
CRITERIOS DE NO INCLUSION	10
CRITERIOS DE EXCLUSION..	11
DISEÑO.	12
VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES	14
TABLA DE PACIENTES TRATADOS CON PREDNISONA Y CLORO- QUINA MOSTRANDO CTG EN TODO EL ESTUDIO. " "	15
TABLA DE PACIENTES TRATADOS CON PREDNISONA UNICAMENTE MOSTRANDO CTG EN TODO EL ESTUDIO " "	16
TABLA I	17
TABLA II	18

TABLA III	19
TABLA IV	20
FIGURA A	21
FIGURA B	22
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES.	25
BIBLIOGRAFIA.	28

EFFECTO DE LA CLOROQUINA SOBRE GLUCOSA, COLESTEROL
Y TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATADOS CON PREDNISONA

AUTORES:

* DR. ANTONIO SALVADOR MARADIAGA TURCIOS.

Médico Residente del Tercer Año de MEDICINA INTERNA DEL
HECMR.

* DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA.

Médico de Base del Departamento de MEDICINA INTERNA DEL
HECMR.

* DR. RAUL ARIZA ANDRACA.

Jefe del Departamento de MEDICINA INTERNA DEL HECMR.

SEDE: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO 'LA RAZA'
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

DOMICILIO Y TELEFONO:

Correspondiente a HECMR, Seris y Zaachila s/n.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Erendira Altamirano.

Por su participación en el
análisis estadístico.

I.B.Q. María del Socorro Quiroz
Ramírez.

Dra, María Guadalupe Alvarez Espinosa.
Jefe de Departamento Clínico.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico, es un padecimiento del tejido conjuntivo, caracterizado por la producción de autoanticuerpos y una amplia gama de manifestaciones clínicas con curso y pronóstico variable, que afecta a mujeres jóvenes.

El tratamiento con esteroides ha modificado la evolución del lupus eritematoso sistémico, en los primeros años de este padecimiento, la principal causa de morbimortalidad, son la actividad de la enfermedad, y posteriormente las consecuencias de la cardiopatía aterosclerosa. (1)

Se considero que los esteroides son una causa de atrogénesis acelerada en pacientes con padecimientos autoinmune.

Los esteroides ejercen diversos efectos indeseables como son: alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, pues se ha reportado defectos de fijación de insulina a nivel de post-receptor, induciendo resistencia a la insulina (2-18). Además los esteroides alteran el metabolismo de los lípidos, ya que la misma resistencia a la insulina influye en una disminución de lipoproteinlipasa. Sin embargo la cloroquina aumenta la secreción en ayuno de Peptido C en un 17% y reduce su mecanismo de innibición en un 9.1 a 10.6%. (2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Todavía no es muy conocido el mecanismo de acción de la cloroquina sobre los lípidos y su efecto benéfico. (11,19) Por lo que para ello es necesario más estudios de investigación.

En estudios previos en pacientes tratados con cloroquina se ha reportado mejoría con respecto a niveles sanguíneos de glucosa, con una disminución aproximada de 17%, reducción de hemoglobina glucosilada, como colesterol y triglicéridos, desde dos y medio días de haber iniciado dicho medicamento, con una reducción aproximada de 30% de requerimientos insulínicos (2, 9). La cloroquina al igual que los esteroides en su tratamiento, no son inocuos, ya que de la primera se conocen efectos adversos a nivel retiniano (12), y con respecto a los esteroides se ha reportado Sx de Cushing (44%), diabetes mellitus e intolerancia a carbohidratos (13.8%), --eventos cardiovasculares (11%) y pancreatitis (11.1%). (16, 17, 18).

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El lupus eritématozo sistémico, es un padecimiento que afecta principalmente a mujeres jóvenes necesitando tratamiento con esteroides y éste puede condicionar efectos indeseables sobre: colesterol, triglicéridos, diabetes mellitus y aterogénesis acelerada. Por lo que el dar medidas para disminuir estas complicaciones son necesarias, además en nuestro servicio y en nuestro país no se han realizado estudios con cloroquina con el fin de disminuir cifras de glucosa, colesterol y triglicéridos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cómo se modifica las cifras de glucosa, colesterol y triglicéridos en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con esteroides más cloroquina y pacientes tratados solamente con esteroides?

OBJETIVO

Investigar el efecto de la cloroquina en la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con lupus eritematoso - sistémico tratados con prednisona.

Investigar el efecto de la cloroquina en las cifras de colesterol y triglicéridos en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con prednisona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS ALTERNA

1. La cloroquina disminuye las cifras de colesterol y triglicéridos en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con prednisona.

2. La cloroquina modifica la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con prednisona disminuyendo las cifras de glucemia.

HIPOTESIS NULA

1. La cloroquina no disminuye las cifras de colesterol y triglicéridos en pacientes con lupus eritematoso -- sistémico tratados con prednisona.

2. La cloroquina no modifica la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con prednisona y no disminuye las cifras de - - glucemia.

PACIENTES Y METODOS

Se realizará un estudio prospectivo y longitudinal, en pacientes captados en la consulta externa de los servicios de medicina interna y reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico 'La Raza', con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, tratados con esteroides que reunieron los siguientes criterios:

1. Eritema malar fijo, plano elevado en pomulos.
2. Eritema discoide, placas con descamación elevadas.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras bucales.
5. Artritis.
6. Serositis.
7. Enfermedad renal, proteinuria mayor de 0.5 gr/día o tres cruces de cilindros celulares.
8. Enfermedades neurológicas; convulsiones, psicosis.
9. Enfermedades hematológicas; anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.
10. Trastornos inmunológicos; células LE (+), anti DNA, anti Sm, VDRL falso (+)
11. Anticuerpos antinucleares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, según criterios de ACR (mencionados en pacientes y métodos).

2. Lupus eritematoso sistémico mucocutaneo articular, neurológico, hematológico, con neuropatía II y III de reciente diagnóstico, no tratados con cloroquina ni prednisona.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Lupus eritematoso sistémico con nefropatia IV, V y VI tratados con prednisona.

2. Pacientes tratados con hipolipemiantes, hipoglucemiantes orales, diuréticos (tiazidas), ni betabloqueadores.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que no acepten ingresar al estudio.
2. Pacientes con toxicidad a la cloroquina y que tengan contraindicación para su administración.

DISEÑO

Se estudiaron durante tres meses a 12 pacientes y se dividieron en forma aleatorizada en dos grupos; grupo I y II. El grupo I fue tratado con prednisona y el grupo II con prednisona más cloroquina.

El grupo I recibió dosis de prednisona de la siguiente manera: a dos pacientes se les dió dosis bajas de prednisona, 15mg. y a 4 pacientes en el inicio del estudio estaban tomando dosis altas de 60 mg/día luego se disminuyó a 15 mg/día.

Al grupo II se les administro prednisona más cloroquina, esta a una dosis de 150 mg/día. La prednisona se administro de la siguiente manera; a 3 se les dió 60 mg/día de prednisona que se disminuyo al finalizar el estudio a 15 mg/día.

A 3 pacientes que iniciaron con dosis de 15 mg/día - se mantuvo durante todo el estudio. A todos los pacientes - se les realizó al inicio una curva de tolerancia a la glucosa con 100 mg de dextrosa vía oral y se tomaron muestras sanguíneas para glucosa basal, 30, 60, 90 y 120 minutos.

La curva de tolerancia a la glucosa se reportó en el primer, segundo y tercer mes del estudio.

Además se determinaron cifras serias de colesterol y triglicéridos basales en los tres meses que duró el estudio, por técnica glucosa oxidasa (glucosa), ENZ CHOD-PAP (colesterol), ENZ CPO-PAP (triglicéridos).

A todos los pacientes se les investigó antecedentes familiares de diabetes mellitus, además de monitorizarse cifras de tensión arterial.

El análisis estadístico empleado fue la T de Student.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Esteroides.
2. Cloroquina.

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1 Niveles de glucosa.
2. Niveles de colesterol
y triglicéridos.

Comportamiento de los pacientes tratados con **Prednisona** y **Cloroquina** con respecto a Glucosa

PACIENTE	1ª MUESTRA	2ª MUESTRA	3ª MUESTRA
I*	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	DIABETES MELLITUS
II*	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	NORMAL
III	NORMAL	NORMAL	NORMAL
IV	NORMAL	NORMAL	NORMAL
V	NORMAL	NORMAL	NORMAL
VI	NORMAL	NORMAL	NORMAL

* Presentar on antecedentes de Diabetes Mellitus

Comportamiento de los pacientes tratados con **Prednisona** con respecto a Glucosa.

PACIENTE	1ª MUESTRA	2ª MUESTRA	3ª MUESTRA
A*	DIABETICO	DIABETICO	NORMAL
B	NORMAL	NORMAL	NORMAL
C	NORMAL	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	DIABETICO
D*	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	NORMAL	NORMAL
E	NORMAL	NORMAL	NORMAL
F	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS	INTOLERANTE A CARBOHIDRATOS

* Con antecedentes de Diabetes

COMPARACION DE LA CTOG AL PRIMER MES DE TRATAMIENTO

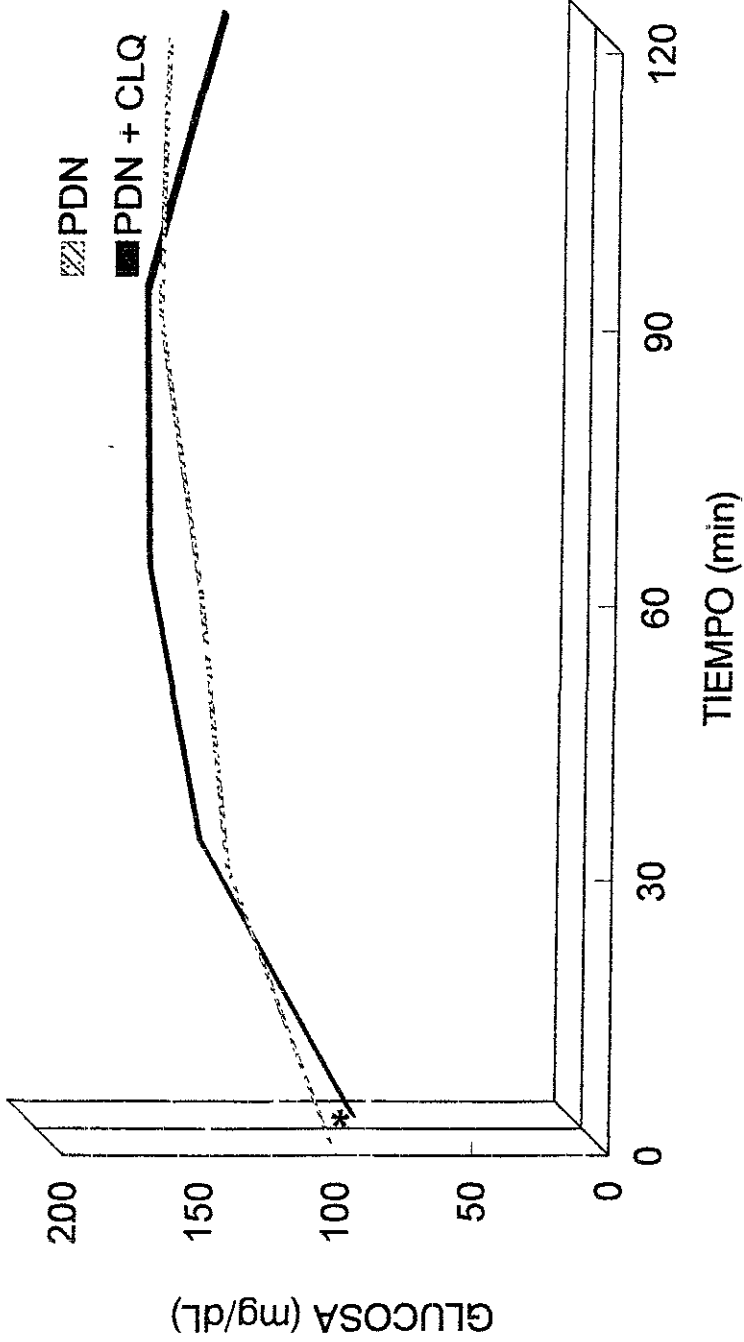


TABLA I

PDN PREDNISONA, CLQ. CLOROQUINA

COMPARACION DE LA CTOG AL TERCER MES DE TRATAMIENTO

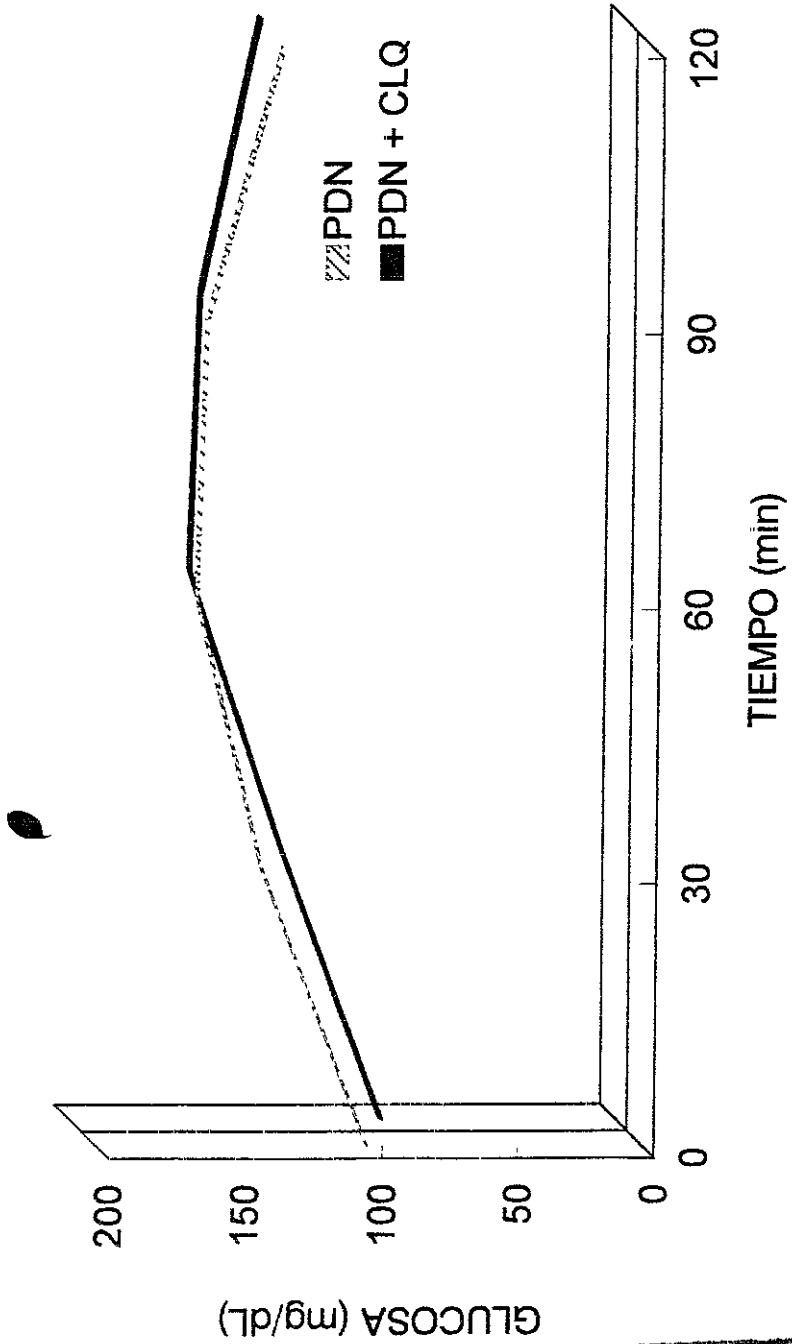


TABLA II

PDN PREDNISONA, CLQ CLOROQUINA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**COMPORTAMIENTO DE LA CIOG
EN LOS PACIENTES TRATADOS
CON PREDNISONA-CLOROQUINA**

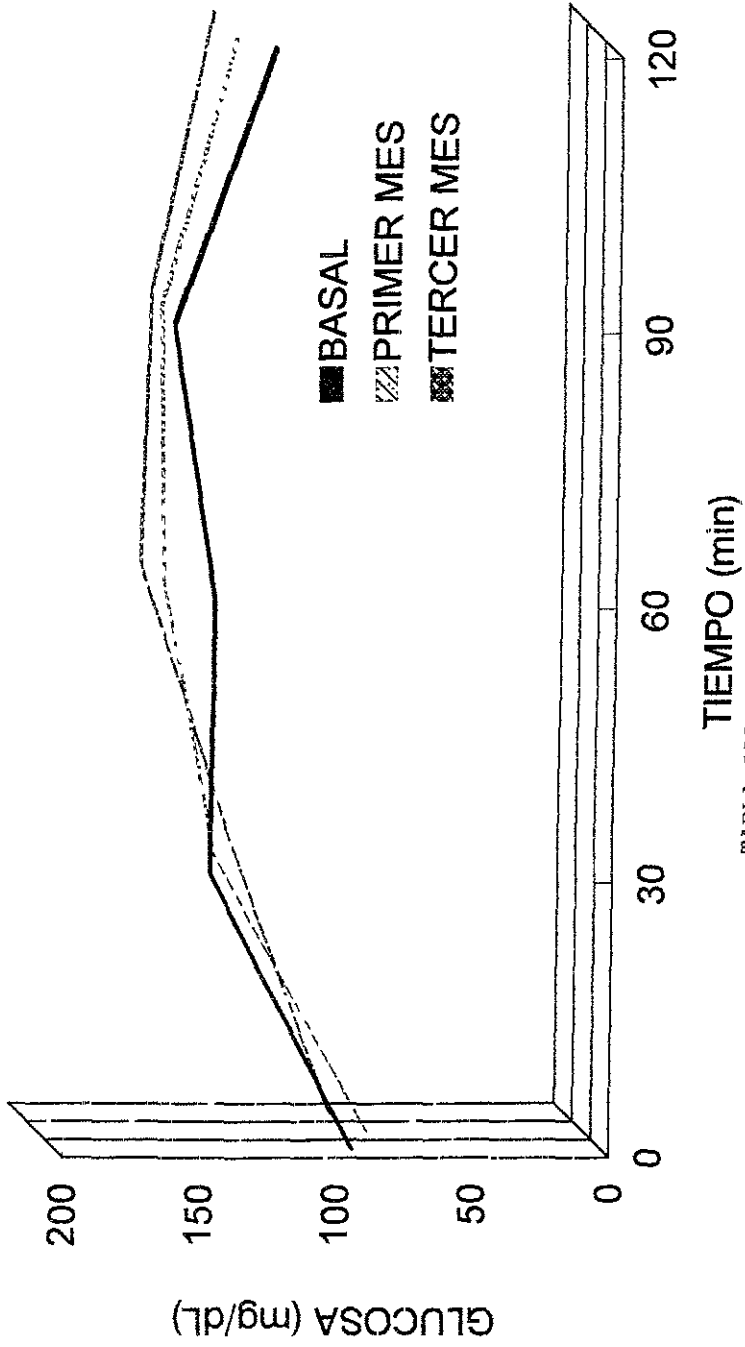


TABLA III

COMPARACION DE LA CTOG EN EL GRUPO TRATADO CON PREDNISONA

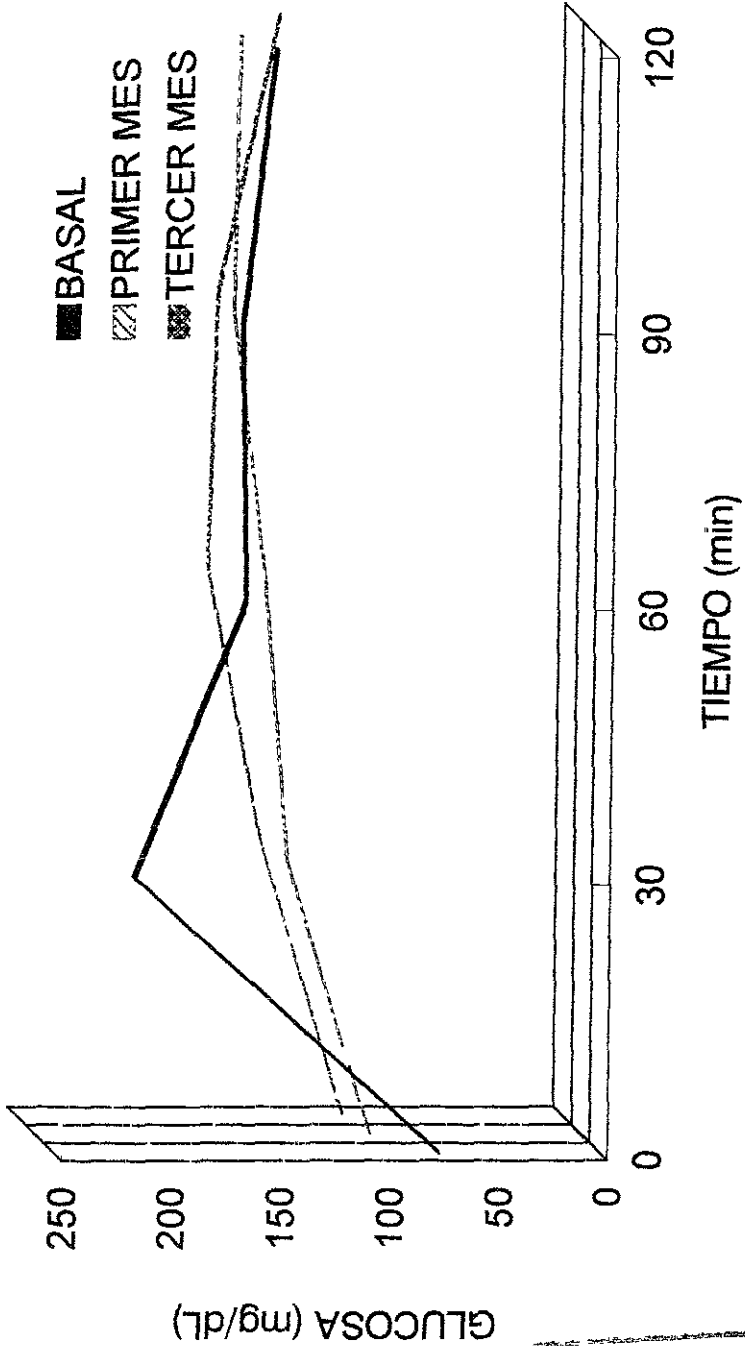


TABLA IV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMPARACION DE LOS VALORES DE COLESTEROL DURANTE EL TRATAMIENTO EN LOS DOS GRUPOS

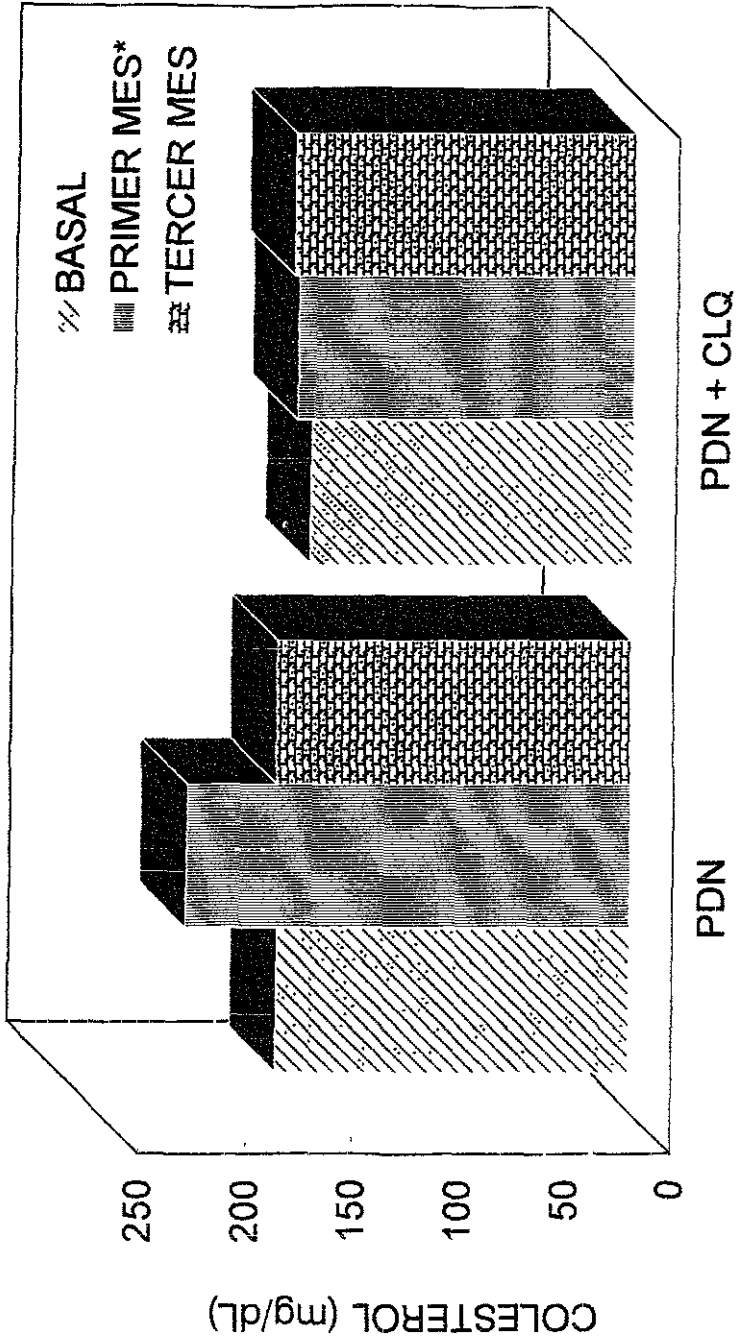
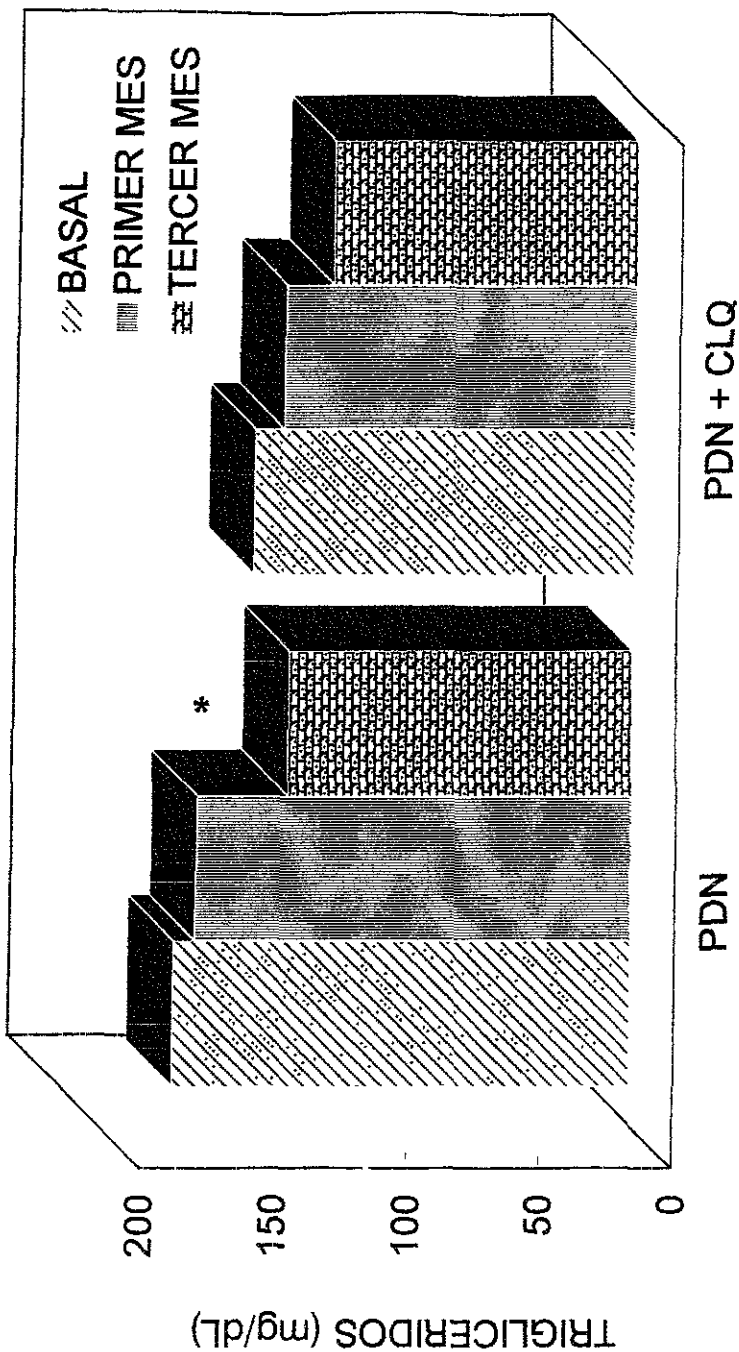


FIGURA A

* p < 0.05, PDN PREDNISONA, CLQ CLOROQUINA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

COMPARACION DE LOS VALORES DE TRIGLICERIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO EN LOS DOS GRUPOS



* p < 0.05 INTRAGRUPPO, PDN: PREDNISONA, CLQ CLOROQUINA

FIGURA B

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

En la tabla I, muestra el comportamiento de la CTG en ambos grupos al primer mes de tratamiento. Al inicio del estudio el grupo I que fue tratado con PDN únicamente conto con 2 pacientes intolerantes a carbohidratos, 1 diabético y 3 pacientes normales. El grupo II que fue tratado con PDN - más CLQ se calificaron a su inicio como 2 pacientes intolerantes a carbohidratos y 4 pacientes normales obteniendo una $P = 0.05$. Al tercer mes de estudio en el grupo I el paciente que inicio con Dx de DM finalizó normal; sin embargo hay que tomar en cuenta que se puede atribuir a que al inicio se le dió 60 mg. de PDN al día para finalizar con dosis bajas.

En este grupo, 2 pacientes que iniciaron normales finalizan de la misma manera, y de los 2 pacientes intolerantes a carbohidratos uno termina de igual manera y otro normal.

En el grupo II, los 4 pacientes que iniciaron con Dx normal finaliza de igual manera, de los 2 pacientes con intolerancia a carbohidratos, 1 finaliza con mismo Dx y otro como normal; lo cual se observa en la tabla II obteniendo una $P = 0.07$.

En la tabla III que muestra el comportamiento de la CTG en el grupo II desde primer a tercer mes de tratamiento

obteniéndose una $P > 0.05$, con una tendencia hacia la normalidad en la mayoría del grupo (5 pacientes de 6).

En la tabla IV nos muestra el comportamiento del grupo I, en relación de CTG desde el primer a tercer mes de estudio. En dicha gráfica se obtiene una $P > 0.05$, en la que se obtiene un resultado más heterogéneo, ya que finalizan 4 pacientes como normales un intolerante a carbohidratos y 1 paciente como diabético.

En la tabla V, se compara colesterol en ambos grupos en los tres meses de estudio presentando diferencia significativa, ya que al grupo que se trató con PDN más CLQ desde el segundo mes de tratamiento disminución importante, la cual se mantuvo hasta el fin del estudio, obteniendo una $P < 0.05$.

En la tabla VI, nos muestra el comportamiento de triglicéridos en ambos grupos a lo largo del estudio, notándose que el grupo II (que fue tratado con PDN cloroquina), desde el segundo mes de tratamiento presenta disminución más significativa que el grupo I (que se trató con PDN únicamente), manteniéndose hasta el fin del estudio, obteniendo una $P < 0.05$.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se demostro -- que la cloroquina disminuye las cifras de glucosa, observadas en la CTG realizada en los pacientes con lupus eritematoso -- sistémico tratados con cloroquina. Este efecto se observó a los 3 meses de tratamiento.

En el grupo de pacientes lupicos tratados con cloro-- quina habían 2 pacientes que desde el inicio presentaron intolerancia a carbohidratos, sin embargo a los 3 meses de tratamiento uno de ellos finalizo con CTG normal y el otro término con diagnóstico de diabetes mellitus, el cual presentaba antecedentes familiares para diabetes mellitus. En el otro grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con cloroquina - - hubo un paciente que al inicio cumplio con criterios para - - diagnóstico de diabetes mellitus, sin embargo recibía dosis - altas de esteroides y a los 3 meses la CTG se normalizo al -- disminuir la cifra de esteroides a dosis bajas. En otros 2 - pacientes al CTG a los 3 meses mostro criterios para diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa a pesar de dosis bajas - de esteroides.

Hay estudios que informan mejoría de las cifras de -- glucosa después de 2 y medio meses de tratamiento, con disminución en las cifras de glucosa hasta en un 17%. (2, 8,9).

Respecto a los lípidos, el efecto más significativo se encontro en la disminución de colesterol y triglicéridos, ya que los pacientes a los que previamente se les diagnóstico hiperlipidemia, se demostro desde el segundo mes de tratamiento con cloroquina disminución significativa de los lípidos, inclusive en pacientes normolipémicos. Sin embargo está reducción de lípidos fue más significativa para triglicéridos que para el colesterol.

Estos hallazgos ya fueron informados previamente por HODIS (21) en pacientes lupicos tratados con hidroxicloroquina, donde informa una disminución de triglicéridos principalmente en hiperlipidemia tipo IV en pacientes lupicos tratados con corticoesteroides.

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con hidroxicloroquina se ha demostrado disminución de lípidos (22) así como en pacientes diabéticos (7), y en el presente estudio también se demuestran estos efectos con cloroquina, la cual fue tolerada adecuadamente por los pacientes.

A pesar de que los resultados del presente estudio son de una muestra pequeña, confirman los hallazgos previos encontrados con hidroxicloroquina.

En conclusión la cloroquina ejerce efecto hipolipemiente de predominio en triglicéridos en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con esteroides y también tiene efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono, mejorando las cifras de glucosa en la CTG.

BIBLIOGRAFIA

1. Urowitz MB, Bookman am, Koeler BE ET AL.. THE BIMODAL -- MORTALITY PATTERN OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.. Am -- Journal Med. 1967; 60; 221-5.
2. J.K. Powrie, G.D. Shojae-Moradie, P.H. Sonkensen; MODE OF ACTION OF CHLOROQUINE IN PATIENTS WITH NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS Am-J-Physiol. 1991; 260, -- 897-904.
3. Hovorka-R, Powrie J.K; Smith G.D. Sonksen-P H, FIVE COMPARTMENT MODEL OF INSULIN KINETICS AND ITS USE TO INVESTIGATE ACTION OF CHLOROQUINE IN IDDM. AM-J Physiol, 1993; 265; 162-175.
4. J.K. Powrie, F. Shojae-Moradie, G.F. Watts; EFFECTS OF CHLOROQUINE ON DYSLIPIDEMIA OF NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. Metabolism 42, No. 4, 415-419.
5. Giuseppe Paolisso, Gabriele Valentini, Dario Giugliano; - EVIDENCE FOR PERIPHERAL IMPAIRED GLUCOSE HANDLING IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES. Metabolism 1991; 40, - No. 9, 902-907.

6. H.A. Kelleet, A. Collier, R. Taylor; HYPERANDROGENISM, INSULIN RESISTENCE, ACANTHOSIS NIGRICANS, AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS ASSOCIATED WITH INSULIN RECEPTOR ANTIBODIES. *Metabolism* 1988, 37, No. 7, 656-659.
7. Quatrato A, G. Consoli, M. Magno; HYDROXYCHLOROQUINE IN DECOMPENSATED TREATMENT REFRACTORY NIDDM. *Ann Intern. Med.* 1991; 112, 678-681.
8. Bruce R. Blazar, Chester B. Whitley, Abbas E. Kitabachi; IN VIVO CHLOROQUINE INDUCED INHIBITION OF INSULIN DEGRADATION IN A DIABETIC PATIENT WITH SEVERE INSULIN RESISTANCE. *Diabetes* 1984; 33; 1133-1137.
9. G.D. Smith T A S Amos, R Mahler, T J Peters; EFFECT OF CHLOROQUINE ON INSULIN AND GLUCOSE HOMEOSTASIS IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. *Br. Medical Journal* 1987; 294, 465-468.
10. Rees R.G.: M. J. SMITH; EFFECT OF CHOLOQUINE ON INSULIN AND GLUCOSE HOMEOSTASIS IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS WITH NIDDM. *Br. Medical Journal*, 1987, 294, 900-901.
11. Daniel J. Wallace, M.D. Allan L; Metzger M.D.; CHOLESTEROL LOWERING EFFECT OF HYDROXICHOLOQUINE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE; REVERSAL OF DELETERIOUS EFFECT OF ESTEROIDS IN LIPIDS. *The American Journal of Medicina* 1990, 89, 322-326.

12. Mark W. Johnson M.D.; Andrew K. Vine, M.D.; HYDROXYCHLOROQUINE THERAPY IN MASSIVE TOTAL DOSES WITHOUT RETINEL - TOXICITY. Am. J. of Ophthalmology 1987, 104; 139-144.
13. M. Petri S.S. Yoo, John Hopkins; INSULIN RESISTENCE IN - SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Arthritis and Rheumatism, Vol. 37, 9, 1994. S323.
14. M. Petri, S.S. Yoo, John Hopkins; PREDICTORS OF GLUCOSE INTOLERANCE IN SYSTEMIC ERYTHEMATOSUS. Arthritis and -- rheumatism, Vol. 37, 9, Sept. 1994. S323.
15. Efsthathions Alexopoulos, George Sakellariou, Demetrios - Memmos. Cyclophosphamide provides no additional benefit to STEROID THERAPY in the treatment of idiopathic membra- nous nephropaty. A.M. J. Kid. DISS. 21, 5, 1993, 497-503.
16. Neshar G, Sonnenblick M, STEROID SPARING MEDICATIONS IN TEMPORAL ARTERITIS, REPORT OF THREE CASES AND REVIEW OF 174 REPORTED PATIENTS. Clin Rheumatol 1994; 13 (2); -- 289-92.
17. Smith MC, Pawar R, Carey JT, EFFECT OF CORTICOSTEROID -- THERAPY ON HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS ASSOCIATED NEPHRO PATHY Am. J. Med. 1994; 97 (2); 145-151.

18. R. Nosadini, S. del Prato, Valerio Muggeo. INSULIN RESISTENCE IN CUSHING SYNDROME. Journal, Clin, Endoc. and -- Met. 57, 3, 529-539. 1983.
19. J. K. PWRIE, F. Shojaee, G.F. Watts. EFFECT OF CLOROQUINE ON THE DYSLIPIDEMIA OF NON INSULIN DEPENDT DIABETES. Metabolism, Vol. 42, 4, 1993; 415-419.
20. H. Palph Scumacher John H. Klippel. PRIMER ON THE - -- RHEUMATIC DISSEASES. Tenth Edition.
21. Howard N., Francisco P. Quismorio, Emily Wichman. THE LIDIP LIPOPROTEIN AND APOLIPOPROTEIN EFFECT OF HIDROXI--CLORIQUNE IN PATIENTS WITH SISTEMIC LUPUS ERITEMATOSUOS. The Journal of Rheumatology 1993; 20, 661-665.
22. Petri M, Lakatten C, Magder L. EFFECT OF PREDNISONE AND HIDOXYCLOROQUINE ON CORONARY ARTERY DISEASE RISK FACTORS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS; A LONGITUDINAL DATA ANALLISIS. Am Journal Med. 1994; 96, 254-259.