

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**“COMPARACIÓN DE SIMVASTATINA CONTRA ENALAPRIL EN
LA REDUCCIÓN DE LA MICROALBUMINURIA DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NORMOTENSOS”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. GUSTAVO LÓPEZ ARCE ÁNGELES**

**TUTOR Y ASESOR:
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

**MÉXICO, DF.
OCTUBRE DEL 2006**

PETRÓLEOS MEXICANOS



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.

**SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MÉDICO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA. DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA. JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS. JEFE DE SERVICIO, ASESOR DE
TESIS, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA.**

Dedicatoria

A Brenda; mi amiga, compañera, esposa:

Eres mi motivo para luchar todos los días... gracias

A mi Madre:

Gracias, porque aprendí con tu ejemplo a luchar por los ideales, a vivir con dignidad y a levantar la cabeza a pesar de la adversidad....sigo aprendiendo mucho de Ti

A mi Padre:

Gracias por la confianza, el ejemplo, los consejos y por ser como eres....

A Marielena:

Gracias por abrir tu corazón....

A mis Hermanos:

Gracias por su paciencia y por estar conmigo en todas.....

Al Dr. Arce:

Gracias por su amistad, enseñanza y orientación....

A Octavio y Lupe:

Gracias por su entrega, confianza y por permitirme entrar en sus vidas....

A mis Amigos:

Nicolás, Coque, Miguelón, Marcos, Sandra y Mauricio...
Gracias por darme el privilegio de su amistad....

A Santiago:

Gracias por la lección de vida....

ÍNDICE.

Carátula

Dedicatoria

1. Introducción y Marco de Referencia	1
2. Justificación	4
3. Pregunta de Investigación	4
4. Objetivos	4
5. Diseño de la Investigación	5
6. Fuentes de Información	5
7. Métodos	6
8. Pacientes	7
9. Definición de Variables	9
10. Análisis	10
11. Recursos	11
12. Implicaciones Éticas	11
13. Resultados	11
14. Discusión	16
15. Anexos	19
16. Referencias Bibliográficas	25

Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2025 cerca de 300 millones de personas tendrán diabetes mellitus (DM) en el mundo y actualmente la afección renal en los diabéticos es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERT) y tratamiento renal sustitutivo.¹

La excreción de albúmina urinaria fue descrita hace 40 años por Keen y cols, el término “microalbuminuria” (MA) fue utilizado por primera vez por Viberti² y Svendsen³ en 1981 y en 1986 Mogensen reportó la relación de la presencia de MA con la progresión de la nefropatía diabética.⁴

La MA se define con la presencia de albúmina de 30-300 mg en orina de 24 horas o la relación de albúmina/creatinina de 30-300 mg en una muestra de orina aislada, ésta técnica tiene la misma sensibilidad que la recolección de 24 horas y confiere menor dificultad para su recolección. La MA se presenta en etapas iniciales de la nefropatía diabética y debido a que es asintomática se recomienda por la *American Diabetes Association* y la *National Kidney Foundation* el escrutinio al momento del diagnóstico de la DM2 cada año en pacientes sin MA.⁵

Se han relacionado diferentes factores de riesgo con la presencia de MA en la DM2, como los genéticos, hábito tabáquico, obesidad, síndrome metabólico, descontrol glucémico crónico, hipertensión arterial sistémica, pobreza, ingestión proteica excesiva y la resistencia a la insulina entre otros.^{1,6-}

8

Actualmente se conoce que 25% de los diabéticos tipo 2 tienen microalbuminuria en el momento del diagnóstico y la progresión a ERT se presenta en 20% al 40% en 5 años, lo que es similar a lo observado en la etnia

Pima en la cuál se presenta aumento de la proteinuria en 5 años de 37-42% y disminución de la filtración glomerular de 0.93 ml/min/mes ⁹⁻¹³

En una cohorte mexicana, Aguilar y cols encontraron que la prevalencia de microalbuminuria en diabéticos menores de 40 años es de 36%, de 44.9% de los 40-69 años y 46% de los 70 años en adelante. Además se ha observado la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular en la población mexicana, como hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y obesidad. ¹²

Se han sugerido medidas terapéuticas no farmacológicas en los pacientes diabéticos con MA, como la restricción proteica, disminución de peso, suspensión de tabaquismo, mantener cifras de TA en valores normales y control glucémico adecuado. ^{5,13,14}

El tratamiento farmacológico de la microalbuminuria, ha sido valorado en varios estudios; se ha demostrado el papel que juegan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs), y los bloqueadores de receptores de angiotensina II (b-AT2), con los cuales se ha conseguido disminución en la progresión de la enfermedad y disminución de eventos cardiovasculares relacionados con la microalbuminuria. ^{15,16}

La disminución de la MA, con las estatinas ha sido demostrada en solamente en estudios con placebo, se les han atribuido propiedades renoprotectoras, y se ha observado disminución de la MA independientemente del efecto en la lipidemia. ^{17,18} En un estudio Colhoun et al, comparó atorvastatina contra placebo en pacientes sin hipercolesterolemia y con factores de riesgo para enfermedad coronaria, se observó disminución de la incidencia de eventos coronarios en el 37% y reducción de la incidencia de eventos vasculares cerebrales en 46% de manera significativa. ¹⁹

Se ha propuesto que las estatinas disminuyen el daño endotelial y consecuentemente influyen en la disminución de la aterogénesis; asimismo, disminuyen la transcripción del factor nuclear (NF-κB), proteína activadora-1 y el factor inducible por hipoxia 1α.¹⁷ La inhibición del NF-κB produce disminución del factor quimioattractante de monocitos-1 (MCP-1), el cual favorece la inflamación mediante el movimiento de los monocitos en el endotelio vascular. La disminución de activación de MCP-1 tras la administración de atorvastatina, lovastatina, fluvastatina y simvastatina en modelos animales, influye en la apoptosis de células endoteliales, y como consecuencia disminución en el factor de necrosis tumoral e IL-6.²⁰ La nefropatía diabética produce proliferación mesangial secundario a factores inflamatorios como el de crecimiento derivado de las plaquetas, insulina y de crecimiento similar a la insulina. En este ámbito, las LDL estimulan la expresión de MCP-1 lo que condiciona un incremento en la activación de los monocitos. Otro efecto de las estatinas a nivel renal es atribuido a inducción de la producción y disponibilidad de óxido nítrico.¹⁷ En el caso de la simvastatina ha sido demostrado *in vivo* que produce disminución de la expansión mesangial y disminución de la infiltración por macrófagos en modelos murinos con glomérulo nefritis.²¹

Los efectos adversos de la simvastatina en el estudio *Heart Protection Study* se presentaron con incidencia baja por ejemplo; elevación de la creatinfosfocinasa en 0.3%, la elevación de aminotransferasas en 1.8 %, por lo que las guías del *American College of Physicians* para el tratamiento de la dislipidemia en diabéticos no recomiendan la medición rutinaria de parámetros de laboratorio en pacientes que reciben estatinas salvo en aquellos pacientes con sintomatología específica.²¹

Se ha sugerido que las estatinas pueden retrasar la progresión del daño renal; además, es claro que disminuyen la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2, independientemente de la disminución en las cifras de colesterol. El efecto de las estatinas en la microalbuminuria ha sido evaluado en un reciente meta-análisis,^{18,22} sin embargo no existe ningún estudio que compare la disminución de la MA de alguna estatina contra iECAs o b-AT2 en paciente diabéticos normotensos.

Justificación

La prevalencia e incidencia de la DM2 es alta en México, ocupa un lugar preponderante entre las causas de morbilidad y mortalidad. Este hecho se refleja en la población del Hospital, en el que se atienden usualmente un promedio de 800 consultas mensuales de diabéticos con ese diagnóstico y como solicitud directa de atención.

Además, el riesgo de ERT secundaria a DM2 en mexicanos es mayor que en otras poblaciones y es la principal causa de sustitución de la función renal en nuestro hospital.

La efectividad en la reducción de la microalbuminuria en pacientes diabéticos no ha sido probada al compararla con el tratamiento estándar como son los iECAs o los b-AT2, sin embargo se ha demostrado que producen reducción cuando se compara contra placebo por lo que decidimos evaluar dicha disminución al compararlo con el grupo de medicamentos que han mostrado tener resultados favorables mediante ensayos clínicos previamente.

Pregunta de Investigación

¿Son igualmente de eficaces la simvastatina 20 mg al día sola comparada con enalapril 10 mg al día solo, para reducir la microalbuminuria en pacientes con DM2 normotensos con o sin dislipidemia?

Objetivos

Objetivo primario

1. Comparar la eficacia en la reducción de la microalbuminuria de la simvastatina en dosis de 20 mg diarios contra enalapril en dosis de 10 mg diarios en la reducción de la MA en pacientes con DM2 normotensos en un seguimiento a 3 meses.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la incidencia de efectos adversos al comparar la administración de enalapril 10 mg contra simvastatina 20 mg diarios en pacientes con DM2, microalbuminuria, sin hipertensión arterial.
2. Determinar el impacto en las cifras de colesterol total, HDL y triglicéridos al comparar la administración de enalapril 10 mg contra simvastatina 20 mg diarios en pacientes con DM2, microalbuminuria, sin hipertensión arterial.

Hipótesis

El uso de simvastatina en dosis de 20 mg en pacientes con DM2 y microalbuminuria, sin hipertensión e independientemente de la presencia de dislipidemia, es igual de eficaz que enalapril 10 mg, en la reducción de la microalbuminuria a los 3 meses.

Hipótesis Nula

El uso de simvastatina en dosis de 20 mg diarios como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, normotensos, NO es igual que el enalapril en dosis de 10 mg diarios en la reducción de la microalbuminuria.

Hipótesis alternativa

El uso de la simvastatina en dosis de 20 mg diarias como monoterapia en pacientes con DM2, normotensos es mejor que el enalapril en dosis de 10 mg diarios en la reducción de la microalbuminuria

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, con asignación al azar, no cegado.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Con base en evaluaciones previas en donde se encuentra que la reducción de la albuminuria con IECA es de 10% con reducción de 2.0 g/24 horas a 1.8 g/24 horas a un año de tratamiento y con atorvastatina de 30% con reducción de 2.2 g/24 horas a 1.8 g/24 horas. La n para muestras independientes, considerando una $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.8$ y $\delta = 20\%$, el tamaño de la muestra requerido es de 75 sujetos por cada grupo, aunque considerando un 10% de pérdidas se incluirán de 80 a 85 sujetos por cada grupo.

Métodos

El protocolo de investigación se distribuyó entre los médicos generales de primer nivel, la Consulta Externa de Endocrinología y las consultas matutina y vespertina de Medicina Interna, además se revisaron los expedientes de los pacientes que tuvieran diagnósticos en el expediente electrónico con la Clasificación Internacional de Enfermedades de E10; E11.1 a E11.x. Los candidatos serán evaluados para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de los de no inclusión en la consulta externa de las especialidades comentadas previamente. Se solicitó su aceptación para participar mediante la firma de una carta de consentimiento informado. Mediante una tabla de números aleatorios se asignaron al azar para ser distribuidos en dos grupos: El grupo A que recibió simvastatina 20 mg cada 24

horas, y el grupo B, enalapril a dosis de 10 mg cada 24 horas, iniciando con 5 mg y con incremento en 5 días de acuerdo a tolerancia.

Una vez iniciado el tratamiento, serán evaluados de la siguiente manera: visita 0 para los datos iniciales; completando una visita mensual durante 3 meses de seguimiento.

Se midieron valores antropométricos, así como se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura cadera (ICC)¹²

Se les realizó un cuestionario de recordatorio de 24 horas en base a tablas de equivalencia de alimentos mexicanos propuesta por el Instituto Nacional de la Nutrición para estimar la ingestión de calorías y proteínas en 24 horas.²³

Los estudios de laboratorio que se realizaron mensualmente aparecen en el *anexo 3*.

La medición de microalbuminuria se realizó mediante ensayo inmunoquímico por nefelometría con Image, Immunochemistry System,[®] para la determinación de este parámetro se exigió que los pacientes no hayan realizado ejercicio por lo menos 48 horas previas a la medición de la misma ni hayan tenido condiciones febriles.

Los demás exámenes serán analizados en el laboratorio del Hospital con los sistemas:

Para glucosa urea y creatinina con el estudio fotométrico con Synchron Cx[®],

Pacientes

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con DM2, según criterios de la American Diabetes Association (ADA).²⁴
2. Edad entre 30 y 65 años al momento de la inclusión.
3. Presencia de MA, establecida como una cuantificación de albúmina de 30-300 mg/ en orina de 24 horas.
4. Que no reciban al momento del estudio estatinas o antihipertensivos por cualquier indicación.
5. Que tengan cuantificación de CK, DHL, AST, ALT y FA normales al inicio del estudio.
6. Que hayan cumplido al menos el 80% de sus citas a la consulta externa y asistencias a laboratorio programadas durante el año previo.
7. Adscritos al HCSAE o áreas de referencia cercana.
8. Que acepten, mediante firma de consentimiento informado, participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

1. Tener diagnóstico de hipertensión arterial sistémica previo al estudio, del acuerdo al VII Joint National Committee.
2. Padeecer cualquier tipo de miopatía o alteraciones metabólicas relacionadas con el uso de estatinas previamente, o ser intolerante al uso de iECA o estatinas.
3. Recuentos de albuminuria mayores de 300 mg en orina de 24 horas.
4. Creatinina plasmática mayor o igual a 1.5 mg/dL
5. Historia de alteraciones estructurales renales o sospecha de éstas, al momento del estudio.

6. Necesidad de tomar anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) por más de 2 semanas
7. Alteraciones que se relacionen con cifras de potasio mayores a 5.5 mEq/L.
8. Necesidad del uso de diuréticos ahorradores de potasio.
9. Tabaquismo actual.
10. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva.
11. Embarazo o sospecha del mismo.
12. Diagnóstico de cirrosis hepática o insuficiencia hepática crónica

Criterios de eliminación

1. Requerir tomar AINEs por 2 semanas o más.
2. En caso de presentar alguna condición médica o quirúrgica que obligue a suspender el tratamiento por 2 o más semanas.
3. Embarazo.
4. Necesidad del uso de diuréticos ahorradores de potasio por 2 o más semanas.
5. Aquellos que incumplan el 20% o más de la ingestión de medicamento, o el 20% o más de las citas programadas a laboratorio y evaluación clínica.
6. Falta de tolerancia al incremento de la dosis inicial de enalapril de 5 a 10 mg.
7. Presencia o sospecha de cualquier reacción alérgica y/o adversa a cualquiera de los dos medicamentos en estudio.

Definición de Variables

Variables dependientes

La variable dependiente será el nivel de proteinuria medido en orina de 24 h a los 3 meses después de haber iniciado el tratamiento, de lo que se considerará la reducción en mg/dl con medias y desviaciones estándar, y el porcentaje de reducción en cada grupo.

Variables independientes

Las variables independientes a considerar en el análisis son:

El medicamento empleado: enalapril o simvastatina

Las cifras de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glucosilada en cada seguimiento.

La depuración de creatinina al final del seguimiento para cada grupo de intervención.

La presencia de eventos adversos graves y no graves en cada grupo señalados al final del tratamiento.

Cointervención y contaminación

Durante el inicio del protocolo y en cada visita se cuestionará a cada paciente acerca del uso de algún medicamento no permitido como otras estatinas, otros i-ECA o diferentes antihipertensivos; de igual forma, se les interrogará acerca del uso de AINEs o diuréticos. Asimismo, se evaluará el uso de medicamentos de autoprescripción.

Adherencia

Como mecanismo para verificar la adecuada ingestión del tratamiento, se prescribirá el tratamiento completo hasta la siguiente visita con la entrega de las cajas vacías del medicamento, empleado desde la visita previa. Se calculará en porcentaje de adherencia en caso de que exista omisión de alguna dosis.

Evaluación de efectos adversos

Se les indicará a los pacientes que lleven un diario para anotar los efectos adversos, estén o no relacionados con el uso de los medicamentos de estudio. En caso de sospecha o confirmación de algún posible efecto adverso se suspenderá el tratamiento y se eliminará al paciente.

Análisis

Para comparar el punto primario del estudio se empleó la microalbuminuria inicial, al segundo mes y al final de los 3 meses. Para ello se utilizó prueba t para muestras pareadas. En la comparación entre grupos se utilizó la prueba *U*-Mann Whitney para muestras independientes.

Para la comparación de los objetivos secundarios se utilizará la prueba *U*-Mann Whitney para muestras independientes para variables continuas y estadística chi para variables discretas.

Recursos

Costos

No se incurrió en costos adicionales pues tanto los medicamentos como las evaluaciones de laboratorio solicitadas son las usuales en pacientes seguidos con esta alteración.

Implicaciones éticas

Los medicamentos de estudio, enalapril y simvastatina se encuentran en el mercado mexicano desde hace más de 10 años y, en el mercado mundial desde hace más de 15 años; de tal forma, que son medicamentos conocidos, tanto desde el punto de vista de sus efectos terapéuticos como sus eventos adversos. Adicionalmente, son de uso común en pacientes con las condiciones solicitadas para el ingreso a este estudio, por lo que no tienen un riesgo mayor en esta población. El presente estudio fue analizado y aprobado por el comité de ética.

Este estudio se realizó con base a los principios de la declaración de Helsinki.

Resultados

Se analizaron 597 registros, de los cuales se incluyeron en el estudio 22 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron distribuidos al azar mediante una tabla de asignación aleatoria y se formaron dos grupos; el primero para recibir simvastatina 20 mg al día ($n=11$) y el segundo enalapril 10 mg cada 24 horas ($n=10$). A todos los pacientes se les realizó historia clínica, con mediciones antropométricas, (*vide supra*) exploración física completa y exámenes de laboratorio. Un paciente del grupo de enalapril (10%) abandonó el estudio en el primer mes de tratamiento por efectos secundarios al mismo (urticaria y prurito generalizado), los cuales desaparecieron posterior a la suspensión del mismo.

Características basales de ambos grupos

La edad media de ambos grupos fue de 54 ± 7 años. Se incluyeron 7 hombres en el grupo de enalapril y 8 hombres en el grupo de simvastatina.

La media de peso fue 77.7 ± 7.4 kg y la talla 1.64 ± 0.07 cm. El IMC fue 28.9 ± 5.5 y el ICC de 0.96 ± 0.05 . La media de la ingestión de calorías fue 1504 ± 291 calorías/24 horas y 60.8 ± 13 gr de proteínas/24 horas.

El perfil de lípidos mostró colesterol total 252 ± 53 mg/dL, HDL 36.5 ± 14 mg/dL, LDL 110 ± 46 mg/dL y triglicéridos 196 ± 137 mg/dL.

La media de la depuración de creatinina fue 104 ± 27 ml/min para ambos grupos.

La media de glucemia al inicio en ambos grupos fue de 193 ± 45 mg/dL. La media del tiempo de evolución de la DM2 fue de 114 ± 55 meses en ambos grupos.

Las características basales de cada grupo se muestran en la *Tabla 1*.

Resultados en el seguimiento

En el grupo de simvastatina se presentó disminución al comparar el inicio con los tres meses de seguimiento con la prueba de Wilcoxon, 93.8 ± 89.0 mg/dL contra 70.8 ± 64.2 mg/dL $p=0.017$ respectivamente. Al realizar la misma comparación en grupo de enalapril se obtuvo que la media fue de 146.7 ± 288.72 mg/24h contra 75.3 ± 66.5 mg/24h al inicio y al final respectivamente, sin significancia estadística $p= 0.76$. Al comparar la disminución entre ambos grupos al final del estudio, no se observaron diferencias; 96.3 ± 29 mg/dL en el grupo de simvastatina y de 288.7 ± 96 mg/dL en el de enalapril $p= 0.84$.

Se observó disminución en el colesterol LDL al final del estudio en el grupo de simvastatina 81.3 ± 9.3 mg/dL contra 129.5 ± 6.8 mg/dL $p= 0.001$ y en el colesterol total 145 ± 11.3 mg/dL contra 199.2 ± 26.4 mg/dL en el grupo de enalapril $p=0.001$. El resto de las variables como la glucosa, creatinina sérica, triglicéridos y hemoglobina glucosilada no mostraron diferencias significativas.

Tabla 2

Al analizar los pacientes que disminuyeron la MA se tiene que 9 pacientes del grupo de simvastatina (81.8%) y en 6 pacientes del grupo de enalapril (60%), disminuyeron la MA al final del estudio y en 6 pacientes (54.4%) de simvastatina y 5 (50%) pacientes de enalapril disminuyeron éstos valores en más del 50% del valor basal. Se observó aumento de la MA en 2 (18.1%) pacientes de simvastatina y 3 (30%) del grupo de enalapril; en un paciente del último grupo la MA se elevó a rangos de albuminuria (905 mg en 24 horas) en el segundo mes. Se compararon las variables independientes

mediante *U-Mann Whitney* en los pacientes que redujeron la MA más del 50%, para compararlo con los pacientes que no disminuyeron más del 50% del valor basal o en aquellos que aumentaron la MA. En las mediciones anteriores, no se presentaron diferencias significativas en las características antropométricas o de laboratorio tanto al inicio, como al final del seguimiento. *Tabla 3.*

Tabla 1. Características basales entre ambos grupos

Característica	Simvastatina †	Enalapril †
Edad (años)	55 ± 7	53 ± 8
Peso (kg)	76.8± 11	78.8 ± 13
Índice de masa corporal(kg-m ²)	28.32 ± 4.3	29.68 ± 6.7
Cintura (cm)	95.5 ± 13	97.2 ± 19
Índice cintura cadera	0.96 ± .05	0.97 ± .05

Ingestión calórica (cal/24h)	1551 ± 246	1453 ± 340
Ingestión proteica (gr/24h)	62 ± 10	59.6 ± 16
Glucosa (mg/dL)	187 ± 46	201 ± 45
Creatinina sérica (mg/dL)	0.93 ± 0.1	0.85 ± 0.1
Colesterol total (mg/dL)	200 ± 45	183 ± 61
Triglicéridos (mg/dL)	236 ± 169	153 ± 76
Colesterol HDL (mg/dL)	33 ± 13	39 ± 14
Colesterol LDL (mg/dL)	102 ± 47	118 ± 45
Potasio (mEq/dL)	4.3 ± 2.5	4.7 ± 1.5
HbA _{1c} (%)	9.3 ± 2	9.9 ± 2
Microlbuminuria (mg/d)	93 ± 89	70 ± 64
Depuración creatinina (ml/min)	95 ± 26	113 ± 27
Presión sistólica(mmHg)	116 ± 6	119 ± 9
Presión diastólica (mmHg)	74 ± 8	77 ± 6

Abreviaturas: HbAc: Hemoglobina glucosilada.

[†]Media y desviación estándar, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables

Tabla 2. Comparación entre ambos grupos al seguimiento

Medición	Grupo	Visita 1	Visita 2	Visita 3
HbA _{1c} (%)	Simvastatina	9.3 ± 2.4	8.9 ± 2.3	7.7 ± 2
	Enalapril	9.9 ± 2.5	8.3 ± 2.6	8.4 ± 1.8
Colesterol Total (mg/dL)	Simvastatina	200 ± 45	163 ± 63	145 ± 37 [†]

Colesterol LDL (mg/dL)	Enalapril	183 ± 61	165 ± 67	199 ± 26 [†]
	Simvastatina	102 ± 47	83 ± 48	81 ± 31 [†]
	Enalapril	118 ± 45	85 ± 54	129 ± 20 [†]
Colesterol HDL (mg/dL)	Simvastatina	34 ± 10	37 ± 12	33 ± 14
	Enalapril	39 ± 9	31 ± 17	39 ± 14
Triglicéridos (mg/dL)	Simvastatina	236 ± 170	159 ± 118	123 ± 42
	Enalapril	153 ± 76	141 ± 94	150 ± 82

[†] p < 0.01

Tabla 3. Comparación valores iniciales entre grupos que redujeron MA

Medición	Grupo que redujo > 50%	Grupo que redujo < 50%	p
Índice de masa corporal	30.7 ± 6.7	26.9 ± 3.19	0.3
Índice cintura cadera	0.94 ± 0.05	0.98 ± 0.06	0.07
Glucosa (mg/dL)	191 ± 50	193 ± 43	0.8
Colesterol total(mg/dL)	209 ± 30	189 ± 42	0.3
Triglicéridos(mg/dL)	250 ± 163	137 ± 74	0.2
Colesterol HDL(mg/dL)	30 ± 11	43 ± 14	0.07
Colesterol LDL(mg/dL)	104 ± 52	111 ± 40	0.9
Depuración Creatinina	116.5 ± 30.3	90.9 ± 19.4	0.06
HbA _{1c} (%)	8.9 ± 2.6	10.4 ± 2.1	0.1

Discusión

En éste estudio encontramos que la simvastatina disminuye de manera significativa los niveles de albuminuria al final del seguimiento en pacientes con

DM2 normotensos; en el grupo de enalapril no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar los resultados finales entre ambos grupos, no hubo diferencia entre uno y otro. Actualmente existen estudios que han mostrado que las estatinas disminuyen la MA, sin embargo hasta el momento en la literatura mundial existen 6 estudios que valoran la disminución de la MA como punto primario;^{16,25-29} en todos, se compara con placebo; en dos estudios se utilizó simvastatina, en dos fluvastatina, en uno cerivastatina y en otro pravastatina. Se observó que las estatinas tuvieron efecto en la disminución de la MA en tres de ellos^{16,26,29} y en otros tres no se observaron diferencias significativas.^{25,27,28}

En dos de los estudios comentados previamente se han valorado los efectos de las estatinas en la MA a tres meses de seguimiento, en los cuales no se observaron diferencias en comparación en la MA contra placebo,^{25,27} en otros estudios se han encontrado diferencias significativas en la disminución de los niveles de colesterol total y LDL pero no en la reducción de la albuminuria.^{28,30} Existe un estudio muy similar al nuestro, con administración de simvastatina en el cual se incluyeron 19 pacientes con DM2 normotensos e hipercolesterolemia, se encontraron diferencias significativas en la MA en el 25% del valor basal, colesterol total, y LDL, sin embargo la comparación fue contra placebo y no con iECA que como se ha comentado previamente es el tratamiento que ha demostrado efectividad en la reducción de la misma.¹⁶ Decidimos excluir a los pacientes hipertensos para disminuir el sesgo de la nefropatía hipertensiva.

El efecto las estatinas en la disminución de la MA independientemente de su efecto en los lípidos, se sugirió a partir la comparación de simvastatina

contra colestiramina en pacientes diabéticos con alteraciones en la filtración glomerular e hipertensión arterial, se demostró disminución de la filtración glomerular después de 3 años de seguimiento en el grupo de colestiramina en comparación con el de simvastatina sin diferencias en el nivel de lípidos.³⁰ En un estudio con simvastatina en pacientes con nefropatía diabética tipo 1,²⁶ se observó disminución en los niveles de colesterol total, LDL y HDL como lo observado en nuestro estudio. Por otro lado, se ha sugerido que el papel que juega la dislipidemia en la progresión de la MA es importante y se ha demostrado que el colesterol HDL elevado y la disminución del colesterol LDL protege contra la progresión de la MA³² por lo que en base a lo obtenido en nuestro estudio es probable que además de los efectos propiamente de la simvastatina y las diferencias en el colesterol HDL en el grupo de simvastatina hayan favorecido la disminución de la MA, sin embargo se requiere un seguimiento a mayor tiempo para determinar si el efecto de la simvastatina tiene mayor beneficio en comparación con el enalapril, lo anterior deja la duda científica del uso combinado de estatinas con iECAs o b-AT2, ya que se ha sugerido que los mecanismos de la reducción de la MA son diferentes y es probable que se produzca un efecto aditivo en el uso combinado de los mismos. El hecho de que no se encontraran diferencias en el uso de la simvastatina y el enalapril para la disminución de la MA sugiere que las estatinas pueden ser una buena alternativa para el tratamiento de la MA ya que se puede favorecer el cumplimiento de las metas sugeridas por la ADA, para el control de lípidos.²⁴

En nuestro estudio el tamaño de la muestra es de 21 pacientes, lo que está determinado en parte porque al excluir a los pacientes hipertensos y los

que recibían tratamiento con estatinas, la muestra disminuye considerablemente, sin embargo, en estudios previamente reportados como el PREVENT-IT, cuya finalidad fue comparar la pravastatina con fosinopril para la reducción de MA, se incluyeron solamente 12 pacientes diabéticos cada grupo de intervención. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de MA en pacientes con DM2 no hipertensos del 25%, lo cual coincide con lo reportado en el Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey, en el cual se presenta en 29%, sin embargo en éste estudio se incluye también a hipertensos.³³

En el caso de los iECAs, los estudios previos se ha evaluado la disminución de la MA en un plazo mayor, por lo que desconocemos cuál será el comportamiento de la MA a través del seguimiento de estudio ya que el reporte presentado en ésta tesis es a los 3 meses, y es probable que los iECAs podrían tener un efecto en la disminución de la microalbuminuria a mayor plazo.

Al comparar el control metabólico en el seguimiento de ambos grupos, se observó una tendencia de disminución en la media de la HbA_{1c} al inicio del tratamiento en comparación con los tres meses, sin embargo estas diferencias entre grupos, no fueron estadísticamente significativas ($p=0.7$).

Al analizar el grupo que presentó disminución de la MA en más del 50% del valor basal, buscamos diferencias antropométricas o de laboratorio que pudieran influir en la disminución de la misma, no observamos significancia entre ambos grupos, por lo que en éste estudio no encontramos factores que puedan predecir los pacientes que son más susceptibles de respuesta al tratamiento por lo menos en los primeros tres meses de tratamiento.

Es importante señalar que la media de ambos grupos del IMC se encuentra en rangos de sobrepeso y el ICC se encuentra mayor de lo recomendado por la ATP III, lo que aumenta los factores de riesgo de progresión de la nefropatía y el riesgo cardiovascular.

Lo que se presenta en ésta tesis, son resultados preeliminares, ya que el estudio continúa en curso y los pacientes se encuentran en seguimiento para cumplir un año de tratamiento.

Anexo 1.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____
años de edad,
Con _____ domicilio _____ en: _____

Ficha: _____.

DECLARO

Que el Doctor: _____ médico adscrito y/o residente de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad me ha invitado a participar en el Proyecto de Investigación científica llamado: "Reducción de Microalbuminuria con Simvastatina contra Enalapril en Pacientes Diabéticos Tipo 2 Normotensos ". Me ha explicado de manera reiterada que mi participación es absolutamente voluntaria. Que podré participar el dicho estudio hasta completarlo y que podré abandonarlo en el momento en que lo decida sin que ello implique cambio en la atención médica, acceso a medicamentos, tratamientos y procedimientos por parte del Personal del Hospital.

Por ello, el Dr. _____ me ha comentado que podré verlo cada vez que sea necesario y así lo considere para revisiones médicas.

Asimismo se me ha informado que los efectos secundarios del uso de simvastatina o enalapril pueden tener efectos adversos para el caso de la simvastatina se presenta elevación de enzimas hepáticas en el 1% y éstas regresan al valor normal al suspender el medicamento, dolor abdominal en el 0.9 %, estreñimiento en el 2.3%, diarrea en el 0.5%, flatulencia en el 0.9%, dolor de cabeza en el 3.5%, comezón en el 0.5%, erupciones cutáneas en el 0.6% y también se me ha informado que se presenta miopatía en el 0.02% de los pacientes que reciben éste medicamento a dosis de 20 mg al día. Conozco que una manifestación de ésta complicación es dolor en los músculos por lo que en caso de que se me presente debo informarlo de inmediato al médico responsable del protocolo o acudir a urgencias de mi unidad de adscripción. En el caso de enalapril se me ha informado que los efectos adversos consisten en erupciones cutáneas (0.4%), elevación de potasio en cerca del 1%, tos en el 0.1%, hipotensión en el 0.9%, incremento en la urea sérica en el 0.2%, diarrea en menos del 0.1%, náusea en el 0.2% y dolor de cabeza en el 0.3%.

También se me ha informado que el uso de otros medicamentos o remedios caseros diferentes a los preescritos por mi médico pueden potenciar los efectos adversos y que es necesario que informe al médico en caso de que se presente la necesidad de la administración de los mismos. En caso de sospecha de embarazo o confirmación del mismo debo de informar al médico a cargo del protocolo y suspender el medicamento hasta esperar indicaciones del mismo.

Para la realización de este protocolo sólo se me tomará sangre, orina, se me harán preguntas y contestaré y llenaré algunos cuestionarios por mi mismo cada vez que se me pida. Ningún otro procedimiento será realizado sin un nuevo consentimiento escrito.

Finalmente, me ha informado que este tratamiento ya se ha usado en otros pacientes en mi misma situación, en otros países, aparentemente con resultados favorables, pero no ha sido usado en México. Y que además, en mi caso no hay ya otras posibilidades probadas para tratar mi enfermedad. También me ha explicado que aplicarlo de manera protocolizada, como es este caso, es la única forma legal y científica de saber qué tratamientos pueden ser útiles en pacientes en la condición de salud que tengo, mediante su administración bajo vigilancia metódica.

Designo a: _____, _____ quien es mi _____ con _____ domicilio _____ en _____

Para que sea mi representante y pueda recibir información acerca del tratamiento, diagnóstico y pronóstico. Nuevamente reitero que me reservo mi derecho a revocar este consentimiento cuando así lo decida, explicando, si quiero, las razones de ello y que el ejercicio de este derecho no cambiará en nada el tratamiento que recibo del Hospital.

Consiento en participar:

Nombre y firma
Paciente

Nombre y firma
Representante

Nombre y firma
Médico Internista

Nombre y firma
Testigo

Realizado en: _____, el día _____.

Anexo 2. Monografías de los productos

Maleato de Enalapril

Nombres comerciales: Glioten (Amstrong), Enaladil (Siegfried Rhein), Feliberal (Silanes), Kenopril (Kendrik), Norpril (Fustery), Renitec (MSD)

Maleato de Enalapril es un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) la fórmula química (S)-1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-phenilpropil]-L-alanil]-L-prolina,(Z)-2-butenedioato, es una sal cristalina blanca con peso molecular de 492.53. Es soluble en agua, etanol y metanol. Enalapril es un profármaco que se biotransforma mediante hidrólisis de la molécula etil-éster en enalaprilat, el cual es el metabolito activo para inhibir la enzima convertidora de angiotensina. El enalapril se encuentra en presentaciones de tabletas de 2.5, 5, 10 y 20 mg para administración oral. En adición al enalapril cada tableta contiene vehículo el cual consiste en lactosa, estearato de magnesio y otros ingredientes inactivos.

Mecanismo de Acción: El enalapril inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en humanos y animales. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina 1 en angiotensina 2. La angiotensina 2 estimula la secreción de aldosterona en la corteza adrenal. Los beneficios del uso de enalapril en hipertensión arterial y falla cardiaca se deben a la supresión de la ECA. Debido a la inhibición de la aldosterona puede haber incremento en el potasio sérico. En pacientes hipertensos que recibieron enalapril durante 48 semanas se presentó incremento del potasio sérico aproximadamente de 0.2 mEq/L. La ECA es una enzima idéntica a la kininasa, la cual degrada la bradiginina un potente péptido vasodepresor.

Farmacocinética y Metabolismo: Posterior a la ingesta oral de maleato de enalapril las concentraciones alcanzan su pico al cabo de 1 hora, la absorción

es cercana al 60%. La absorción no se afecta por la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal. La excreción es principalmente renal, el 94% del producto es recuperado en las heces como enalaprilat o enalapril, el 40% de la dosis se recupera de manera intacta. La vida media es de 11 horas. La dosis de enalapril se debe ajustar a la función renal ya que con depuración de creatinina < de 30 ml/min incrementa la vida media. Enalapril cruza la barrera hematoencefálica pobremente. Cruza la barrera placentaria.

Indicaciones: Hipertensión arterial sistémica, Insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular asintomática, microalbuminuria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, angioedema.

Reacciones Adversas: Angioedema de cara, extremidades, labios, glotis y laringe, éstas pueden ocurrir en cualquier momento de la administración de las mismas, la suspensión de la administración de IECAs mejora la sintomatología en la mayoría de los pacientes, en algunos casos se requiere la administración de antihistamínicos y en caso de involucro de la vía aérea es necesaria el manejo de la misma. Hipotensión se presenta en el Hipokalemia (> 5.7mEq/L) se presenta en el 1% de los casos y disminuye con la discontinuación del producto. Tos se presenta en el 0.4% de los casos y cede posterior a dos semanas en promedio de la suspensión del maleato de enalapril. Neutropenia se presenta en menos del 0.1% de los casos y cede al suspender el enalapril. Otros efectos adversos son fatiga en < 0.1% incremento en la urea sérica en el 0.2%, diarrea en menos del 0.1%, náusea en el 0.2% y cefalea en el 0.3%, dolores musculares, depresión, confusión, ataxia, insomnio, alteraciones en el sueño, fiebre, serositis, vasculitis, fotosensibilidad y otras

manifestaciones dermatológicas. Puede producir elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubinas.

Embarazo y Lactancia: Categoría C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestre). Se relaciona con bajo peso al nacer. Se ha detectado enalaprilat en la leche materna, se debe considerar la necesidad de su uso en mujeres lactantes.

Almacenamiento: Debe mantenerse a temperatura de 30°C y evitar exposición a temperaturas mayores de 50°C en ambiente seco y fresco.

Simvastatina

Clase: Antihiperlipidémico; Inhibidor de la enzima HMG CoA

Nombres Comerciales: Zocor (MSD), Zeid (Senosiain)

Simvastatina es un hipolipemiante el cual se obtiene sintéticamente de la fermentación del *Aspergillus terreus*. Posterior a la ingesta oral es hidrolizado para formar un β -hidroxiácido, el cual es inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutamil-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Ésta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato el cual es un precursor en la síntesis de colesterol.

Su fórmula empírica es $C_{25}H_{38}O_5$ y su peso molecular es de 418.57.

Simvastatina tiene un polvo blanquecino, cristalino, prácticamente insoluble en agua, soluble en cloroformo, metanol y etanol.

Se encuentra en presentaciones de 5,10, 20, 40 y 80 mg y se puede encontrar unido a los siguientes ingredientes inactivos: celulosa, hidroxipropilcelulosa,

lactosa, magnesio talco y otros. Se le añade como conservador hidroxiniazol butilado.

Farmacología clínica: Se ha demostrado en estudios epidemiológicos que los niveles plásmaticos de colesterol total, LDL y Apo B promueven aterosclerosis en humanos y enfermedad cardiovascular. La simvastatina ha demostrado reducir tanto los niveles de colesterol total como de LDL, éste mecanismo puede disminuir por consecuencia los niveles de VLDL, además de los niveles de Apo B con incremento secundario de HDL.

La simvastatina inhibe específicamente la HMG-CoA reductasa, dicha enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, el cual es un paso de la biosíntesis de colesterol.

Farmacocinética: Simvastatina es una lactona que es hidrolizada *in vivo* por el correspondiente β -hidroxiácido, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Posterior a la ingesta de simvastatina marcada con C¹⁴, el 13% se excreta por la orina y el 60% por las heces. Lo anterior significa que el medicamento absorbido es excretado en la bilis de manera intacta.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formulación

Embarazo y lactancia: Se contraindica en la lactancia y el embarazo, debe suspenderse su uso de inmediato en caso de embarazo. Clase X

Precauciones: Miopatía y Rabdomiólisis; Simvastatina puede causar rabdomiolisis la cual se manifiesta inicialmente como dolor muscular, rigidez,

debilidad y aumento en la creatininfosfocinasa por enzima de 10 veces el valor normal alto

Disfunción hepática: Los incrementos de más de 3 veces el valor normal alto ocurren en cerca del 1% de los pacientes que reciben simvastatina, los niveles regresan a los valores normales al suspender la simvastatina y éstos son asintomáticos.

Dosis: La dosis varía de 5-80 mg cada 24 horas dependiendo del efecto.

Almacenamiento: Debe mantenerse a temperatura de 30°C y evitar exposición a temperaturas mayores de 50°C en ambiente seco y fresco.

Anexo 3 Parámetros a evaluar en la valoración inicial y seguimiento

Procedimiento	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Historia clínica	✓	-	-
Microalbuminuria	✓	✓	✓

Creatinina	✓	✓	✓
Urea	✓	✓	✓
Glucosa	✓	✓	✓
PFH	✓	-	-
EGO	✓	-	-
Gravidex	✓	-	-
Potasio	✓	✓	✓
Colesterol HDL	✓	✓	✓
Colesterol LDL	✓	✓	✓
Triglicéridos	✓	✓	✓
Creatinfosfocinasa	✓	-	-
HbA_{1c}	✓	-	-

PFH= Pruebas de funcionamiento hepático, **EGO**= Exámen general de orina,
Gravidex= Prueba de embarazo inmunológica en orina.

Referencias:

1. Barnett A, Bain S, Bouter P. et al. Angiotensin-receptors blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1: 1430–2.
3. Svendsen PA, Oxenboll B, Christiansen JS. Microalbuminuria in diabetic patients – a longitudinal study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1981; 242:53–
4. *Abstract*
4. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985–86;85–95.
Abstract
5. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 45:281-7.
6. Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults; significance, evaluation, and treatment. *South Med J* 2004; 97: 969-79.
7. Kohler K, McClellan WM, Ziemer DC. et al. Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 903-13.
8. Barsoum R. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354: 997-9.
9. Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *CMAJ*. 2002; 167:499-503
10. Bruno G, Merletti F, Biggeri A. et al. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2150-55

11. Walls J. Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:(Suppl2):S13-16
12. Aguilar-Salinas C, Velázquez O, Gómez-Pérez F. et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 2003; 26:7.
13. Craig K, Donovan K, Munnery M. et al. Identification and management of diabetic nephropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2003;26:1806-11.
14. Mogensen C, Steen N, Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321;1440-4.
15. Hans-Henrik P, Lehnert H, Bröchner-Mortensen. et al. The effect of ibesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8
16. Tonolo G, Ciccarese P, Puddu B. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1891-5.
17. Murray E, Vito C. Pleiotropic effects of 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 2-14
18. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *Eur Heart J* 2005;26:1249-51
19. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, et al: Risk factors for renal failure: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 (Suppl 2):S46–53. *Abstract*
20. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003;19:540-56

21. Show V, Aronson M, Hornbake R. et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: guidelines. *Ann Intern Med* 2004; 140: 644-9
22. Douglas K, O'Malley P, et. al. Meta-Analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-124.
23. Departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos Departamento de Informática en Investigación. Tablas de composición de alimentos mexicanos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, 1998, <http://www.innsz.mx/alimentos/cd.html>
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-42.
25. Zhang A, Vertommen J, Gaal VL. et al. Effects of pravastatin on lipid levels, in vitro oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;29:189-94. *Abstract*
26. Buemi M, Allegra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, et al. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:427-31. *Abstract*
27. Lintott CJ, Scott RS, Bremer JM. et al. Fluvastatin for dyslipoproteinemia, with or without concomitant chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1995;76:97A-101A. *Abstract*
28. Nielsen S, Schmitz O, Moller N. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993; 36:1079-86. *Abstract*
29. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol.* 2001;21:449-54.

30. Tonolo G, Velussi M, Abaterusso C. et al. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006;70:177-86
31. Hommel E, Andersen P, Gall MA. et al. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992;35: 447-51. *Abstract*
32. Ujihara N, Sakka Y, Takaeda M, et al. Association between plasma oxidized low-density lipoprotein and diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:109-114. *Abstract*
33. Wrone E, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 580-7