



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

USO DE LA DEPURACION DE CREATININA EN LA
DETECCION TEMPRANA DE LA NEFROPATIA DIABETICA

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Medicina Interna
P r e s e n t a

DR. ANGEL GONZALEZ ROMERO



México, D. F.

1985



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.

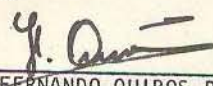
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS" I.S.S.S.T.E.

USO DE LA DEPURACION ENDOGENA DE CREATININA
EN LA DETECCION TEMPRANA DE LA NEFROPATIA DIABETICA

AUTOR: DR. ANGEL GONZALEZ ROMERO.

DIRECCION DEL TRABAJO:


DR. ENRIQUE RODON MARTINEZ


DR. FERNANDO QUIROS PEREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. MANUEL CALLEGOS SANTANA

MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO:

Al Dr. Gilberto Mijangos Vargas por su ayuda en la realización del análisis estadístico.

Al Dr. Manuel Gallegos Santana por su interés en mi formación profesional.

A mis Maestros y Compañeros por su amistad y dedicación durante mi adiestramiento.

A mis Padres, Angel y Blanca por su ejemplo constante, respeto ilimitado y absoluta seriedad,

A mis Hermanos Elia, Blanca, Julieta, Sergio y Alonso por el cariño que siempre me han brindado,

A mi esposa Margarita, por su comprensión y amor ilimitado,

A mi Hijo Angel Iván, mi inseparable amigo por su inquietud en mi superación y ejemplo de astucia,

A mi Hija Blanca Pamela, por su sonrisa.

INDICE

PROLOGO.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
CONCLUSIONES.....	14
COMENTARIOS.....	15
TABLAS.....	16
GRAFICAS.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	22

PROLOGO

El riñón del diabético está expuesto a varias complicaciones dentro de la evolución natural de la enfermedad, siendo la más relevante la lesión microvascular, que representa un problema de salud a nivel mundial.

Estudios en el hombre y animales de experimentación han permitido observar, que el daño metabólico es el directamente responsable de la nefropatía diabética, produciendo efectos biológicos complejos; además de cambios en la hemodinámica microvascular, que contribuyen a las alteraciones glomerulares.

En los pacientes diabéticos desde el inicio de la enfermedad y durante varios años, existe evidencia de hiperfunción de los riñones. Sus riñones son más grandes que lo usual, la filtración glomerular es mayor que lo normal y el ejercicio puede inducir proteinuria. Sin embargo, estos defectos pueden ser reversibles por un control adecuado del estado diabético.

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico que durante su evolución lesiona grandes y pequeños vasos, cuyas manifestaciones son evidentes por comprometer a varios órganos como riñón, corazón, ojos, sistema nervioso, etcétera y que pueden ser causa de muerte. (1,2)

En 1979 el National Diabetes Data Group (3), estableció una clasificación de la Diabetes que incluye seis categorías:

1.- Diabetes idiopática

a) Tipo I o que depende de la insulina.

b) Tipo II o que no depende de la insulina.

Los diabéticos del tipo I dependen de la insulina para prevenir la cetosis, suelen mostrar inicio de la enfermedad durante la juventud y experimentan la enfermedad con ciertos fenotipos HLA y fenómenos autoinmunes. Los pacientes del tipo II no dependen de la insulina, o sea que no requieren la insulina para prevenir la cetosis, pero pueden necesitarla para controlar la glicemia; generalmente ocurre durante la vida adulta, la mayoría son obesos y no guarda relación con el HLA y no presenta fenómenos autoinmunes.

2.- Diabetes gestacional

Esta forma se refiere al inicio o reconocimiento de intolerancia a la glucosa durante el embarazo (las diabéticas ya conocidas que se embarazan no entran dentro de este grupo).

3.- Trastorno de la tolerancia a la glucosa.

Incluye pacientes con glucosa plasmática en ayunas normal y que después de la ingesta de glucosa, la glicemia se encuentra entre lo normal y 140 mgs %.

4.- Anomalia previa a la tolerancia a la glucosa.

Se refiere a los pacientes que muestran una tolerancia a la glucosa normal, pero que anteriormente fueron anormales (por ejemplo: - durante obesidad anterior o enfermedad que produjo estrés).

5.- Anomalia potencial a la tolerancia a la glucosa.

Son aquellos que durante toda su vida han mostrado una curva de - tolerancia normal, pero con riesgo de sufrir diabetes a causa de factores como obesidad, diabetes en ambos padres, afección de un gemelo idéntico.

6.- Otros tipos.

Se consideran en este grupo las formas secundarias de diabetes y que incluyen: síndrome de Cushing, fármacos, pancreatitis crónica, anomalia de receptores de insulina, etcétera.

Los criterios diagnósticos se basan en la glucosa plasmática en ayunas o la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Si los niveles de glucosa plasmática es mayor o igual a 140 mgs% en más de una ocasión, es suficiente para hacer el diagnóstico. El trastorno de la tolerancia a la glucosa es aquella en que la concentración plasmática de glucosa a las dos horas es mayor o igual a 140 mgs%, pero menor de 200 mgs% y por lo menos una cifra entre el tiempo cero y las dos horas mayor o - igual a 200 mgs%.

La existencia de hiperglicemia en ayunas es una contraindicación a la prueba de tolerancia a la glucosa.

Dentro de la forma idiopática los dos tipos señalados de diabetes- cuyos criterios son similares a los que anteriormente se llamó Diabetes de inicio juvenil y de inicio en la vida adulta respectivamente,

no puede tomarse como absoluta, ya que algunos diabéticos del grupo I presentan el inicio de la enfermedad después de los 40 años, así mismo los diabéticos del tipo II pueden mostrar inicio de los síntomas a edades más tempranas.

Esta clasificación nos permite una mejor comprensión de lo que representa la Diabetes Mellitus como entidad clínica, ya que la incidencia y ritmo de progresión de la glomerulopatía y otras complicaciones de la Diabetes están relacionadas con el tipo, grado y duración del trastorno metabólico, siendo más afectados los del grupo I (2,4,5).

La complicación renal más importante es la glomeruloesclerosis, -- también llamada Nefropatía Diabética. Además, el riñón puede ser afectado a través de otras vías relacionadas con la misma enfermedad que incluyen: Nefroesclerosis, por esclerosis arterial y arteriolar acelerada, Pielonefritis (en parte por disminución del tono vesical, que aumenta la susceptibilidad a infecciones), Necrosis papilar, debida a una disminución de flujo sanguíneo a nivel medular e infecciones (6,7,8,9).

Patología de las lesiones renales.-

Uno de los primeros cambios es el crecimiento de los riñones (10,11). El volumen glomerular y la luz capilar aumentan, resultando en un incremento del área de superficie capilar, lo que explica el incremento en la filtración glomerular encontrada en Diabetes temprana. En esta misma etapa, la membrana basal glomerular mantiene cargas aniónicas, por lo que se incrementa la excreción urinaria de proteínas. Conforme va evolucionando la enfermedad, se presenta un escape masivo de proteínas, provocado probablemente por la presencia de grandes poros-

en la membrana basal glomerular (10, 11, 12).

Los cambios histológicos primarios son glomeruloesclerosis difusa y nodular. La lesión difusa, puede ocurrir con o sin cambios nodulares, caracterizada por engrosamiento generalizado de la membrana basal y del mesangio.

En contraste, la glomeruloesclerosis nodular (o lesión de Kimmelstiel Wilson) ocurre en etapas tardías de la enfermedad, siempre se acompaña de lesiones difusas. Es considerada patognomónica de glomerulopatía diabética. Son nódulos acelulares, masas hialinas de diverso tamaño, que parecen ser una extensión del proceso difuso. Conforme la lesión nodular y difusa progresan, hay compresión y estrechamiento de las asas glomerulares, que conduce a destrucción de los glomérulos acompañada de una caída en la filtración glomerular (6, 7, 10, 12, 13, 14, 15).

Patogénesis.-

El origen de los cambios microvasculares que ocurren en el diabético se desconoce. Dichos cambios son el resultado de un metabolismo alterado de proteínas, lípidos y carbohidratos (9, 10, 12, 15, 16). Esta opinión es apoyada por observaciones en las lesiones microvasculares que se desarrollan en el riñón normal transplantado a pacientes diabéticos y en animales de experimentación (17).

El estudio secuencial de biopsias renales (7, 12, 13, 18) muestra inicialmente engrosamiento del mesangio por una substancia similar a la membrana basal glomerular y engrosamiento de esta misma membrana. La base molecular de dichos cambios en el glomérulo del diabético ha sido cuidadosamente estudiada, destacándose de ello varios factores -

que parecen condicionarle; (12,14,15,19).

- a) Inmunológico- la membrana basal glomerular tiene un extraordinario parecido con la unidad de reconocimiento del complemento (C1q). - La presencia de complejos inmunes y proteínas en el mesangio que produce compresión del penacho glomerular y estasis circulatoria, agregación plaquetaria, trombosis y depósitos de fibrina (15,20).
- b) El análisis químico de la membrana basal glomerular, revela un incremento de hidroxilisina e hidrolisina ligada a unidad de disacáridos, lo que aumenta la hidroxilación y glucosilación en la pared glomerular. Dicho incremento parece deberse a un aumento en la liberación de hormona del crecimiento, ya que su ausencia ha mostrado tener un efecto protector contra la enfermedad glomerular (10,12,21,22,23).
- c) Incremento renal de glucosiltransferasa, enzima que es importante para la síntesis de la membrana basal glomerular y que en estos pacientes provoca engrosamiento de la misma (21).
- d) Enfermedad vascular subyacente.

Ahora bien, para explicar los mecanismos de función glomerular alterada en la Diabetes Mellitus, se han propuesto varias hipótesis: - una de ellas sostiene que la hiperfunción glomerular puede aumentar la presión intracapilar, causando cambios estructurales; hipótesis - que ha sido apoyada en que la nefrectomía unilateral en animales de experimentación acelera la glomeruloesclerosis en el riñón restante y que la estenosis de la arteria renal puede ser protectora de glomerulopatía (14,15,18). La otra hipótesis es que la hiperglicemia per se causa nefropatía y que el control adecuado de la glicemia previe-

ne ésta complicación (24,25,26,27,28).

Curso clínico de la nefropatía diabética.-

- 1.- Aumento del índice de filtración glomerular, el cual se considera secundario a un área mayor de filtración glomerular, presente durante los primeros cinco años de la enfermedad, con un incremento hasta del 50% para posteriormente caer en límites normales y mantenerse así por 10 a 15 años.
- 2.- Proteinuria asintomática (menor de 3 gramos en 24 horas). - Generalmente es la primera evidencia clínica de glomeruloesclerosis y que se desarrolla 15 a 20 años después de iniciada la enfermedad.
- 3.- Síndrome nefrótico. Menos del 10% de los diabéticos con nefropatía lo desarrollan e implica lesión renal grave ya que generalmente se inicia azoemia desde el principio de éste síndrome.
- 4.- Insuficiencia renal crónica con o sin síndrome nefrótico, - cuyo curso por lo general es desfavorable.

Cabe señalar, que la biopsia renal no es válida para predecir el curso de la enfermedad (6,7,10,14,15,29,30).

Para la prevención del inicio de la Nefropatía Diabética o su progresión debe incluir primero adecuada administración de insulina, seguida por prevención o tratamiento de hipertensión arterial, nutri--ción adecuada, tratamiento urgente de infección de vías urinarias y precaución en el uso de materiales de contraste (14,19,26,27,28,29,-'30).

Para el manejo de complicaciones tardías contamos con varios re--

cursos como diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. - Actualmente se realiza trasplante de riñón y células beta en forma simultánea. Un procedimiento que promete a un futuro próximo en pacientes diabéticos tipo I con nefropatía diabética, es el trasplante simultáneo de riñón y páncreas. (12,14,31).

OBJETIVOS

- 1.- Detección del aumento del índice de filtración glomerular (IFG)- por depuración endógena de creatinina en la Diabetes Mellitus.
- 2.- Relacionar el aumento del IFG con diabéticos tipo I y tipo II de la Diabetes Mellitus.
- 3.- Relacionar el aumento del IFG de acuerdo a la evolución de la Diabetes Mellitus.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en forma prospectiva longitudinal en pacientes diabéticos que acudieron a la consulta externa de Endocrinología del Servicio de Medicina Interna y área de hospitalización del Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos" del I.S.S.S.T.E. en la Ciudad de México del Primero de Julio al Treinta de Noviembre de 1984. Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus, cuya evolución de la enfermedad a partir del diagnóstico clínico era menor de 5 años. Excluyendo aquellos con evolución mayor a la señalada, historia de hipertensión arterial, cuadros frecuentes de pielonefritis y Diabetes descontrolada.

Se seleccionaron treinta pacientes formando dos grupos con quince pacientes cada uno, de acuerdo a la clasificación de el National Diabetes Data Group:

GRUPO I Pacientes diabéticos tipo I.

GRUPO II Pacientes diabéticos tipo II.

De cada paciente se anotaron los siguientes datos: sexo, edad, tipo de Diabetes, tiempo de evolución, determinación de glucemia, urea, creatinina y depuración endógena de creatinina en orina de 24 horas como índice de filtración glomerular (IFG).

Se estableció el IFG por depuración de creatinina con la fórmula $\frac{U \times V}{P}$ en donde U se refiere a la concentración de creatinina urinaria en miligramos por ciento, V indica el volumen urinario en 24 horas, expresado en mililitros por minuto, P es la concentración sérica de creatinina expresada en miligramos por ciento. Los valores de la depuración de creatinina endógena en orina de 24 horas varían en el--

adulto normal entre 80 a 120 mililitros por minuto. Valores por abajo de 80 ml/min es considerado disminuido y por arriba de 120 ml/min aumentado.

Se determinó el número de pacientes con IFG normal, aumentado o disminuido y se compararon entre sí y entre ambos grupos determinándose la significancia estadística de las diferencias a través de la fórmula de χ^2 .

RESULTADOS

En cuanto al sexo, en ambos grupos predominó el masculino (60%) - sobre el femenino (40%). La edad media del primer grupo fué de 37.3 y de 55.0 para el grupo II. El promedio de IFG fué de 126.86 del grupo I contra 96.78 del grupo II.

En la tabla No 1 y gráfica No 1 se compararon los pacientes del grupo I con los diabéticos del grupo II en cuanto a las características del IFG (normal, aumentado o disminuido) observándose que hay un mayor número de pacientes con el índice aumentado en los del primer grupo, sin que ésta diferencia fuera estadísticamente significativa con respecto al grupo II.

Tanto los pacientes del grupo I como los del grupo II se dividieron en subgrupos, de menos de 30 meses de evolución y de más de 30 meses de evolución dependiendo del tiempo de evolución de la Diabetes y se les comparó de acuerdo a su IFG presentada, encontrando los siguientes resultados: la tabla 2 muestra que en los pacientes del grupo II no hubo diferencias en cuanto al IFG entre pacientes de menos de 30 meses de evolución con respecto a aquellos de más de 30 meses de evolución. Contrario a lo anterior en los pacientes del grupo I (tabla 3, gráfica 2) se encontró que un mayor número de pacientes -- con menos de 30 meses de evolución tuvieron aumentado el IFG en forma significativa respecto al grupo de más de 30 meses de evolución ($P < 0.05$).

En forma similar, y confirmando lo anterior se observó al comparar pacientes del grupo I con menos de 30 meses de evolución de la Diabe-

tes contra pacientes del grupo II con igual evolución (tabla 4, gráfica 3) en donde observamos mayor número de pacientes con IFG aumentado en el grupo I respecto al otro en forma significativa ($P < 0.05$).

Al comparar pacientes con Diabetes Mellitus de más de 30 meses de evolución del grupo I y II, no hubo diferencia significativa respecto al número con IFG aumentado (tabla 5).

Por último, se comparó a pacientes del grupo I con menos de 30 meses de evolución con pacientes del grupo II de más de 30 meses de evolución (tabla 6, gráfica 4) observándose que hay un mayor número de pacientes con IFG aumentado en el grupo I con respecto a los del grupo II en forma significativa ($P < 0.05$). También se comparó a pacientes del grupo I con más de 30 meses de evolución con pacientes del grupo II de menos de 30 meses de evolución no encontrando diferencias entre ellos (tabla 7).

CONCLUSIONES

- 1.- Se confirma la utilidad de ésta prueba para detectar aumentos del IFG en pacientes diabéticos.
- 2.- Se encontró que la determinación del IFG en nuestros pacientes guardó relación con la evolución de la Diabetes.
- 3.- Se encontró que el aumento del IFG guarda mayor relación con la Diabetes Mellitus tipo I sobre todo en pacientes con menos de 30-meses de evolución.

COMENTARIOS

En general, los pacientes principalmente del grupo I tienen cifras de IFG mayor que el grupo II y en forma importante durante los primeros 30 meses de evolución, lo cual está de acuerdo con la mayoría de los autores. Esta diferencia puede ser debida en parte a que en los pacientes del grupo II se eleva la incidencia de muertes cardiovasculares o por enfermedades cerebrovasculares y por otro lado que el IFG disminuye progresivamente después de los 40 años de edad.

Cabe mencionar que este estudio se realizó con una sola determinación del IFG y que está sujeto a varios factores de error, ya que la fórmula utilizada para su determinación tiene tres parámetros distintos donde interviene el paciente mismo, personal de enfermería y de laboratorio. Por lo que suponemos, que un estudio más amplio y secuencial efectivamente mostrará que el IFG va a estar aumentado.

CATEGORÍA	No.	VALORES DEL IFG		
		Normal	Aumentado	Disminuido
Grupo I	10	3	2	5
Grupo II	5	4	1	0
Total	15	7	3	5

TABLA 1.- Comparación de los valores del IFG entre pacientes diabéticos de ambos grupos

GRUPOS	No	VALORES DEL IFG			P
		NORMAL	AUMENTADO	DISMINUIDO	
Diabéticos Tipo I	15	7 23%	7 23%	1 3%	>0.05
Diabéticos Tipo II	15	9 30%	2 7%	4 14%	
Total	30 (100%)	16 53%	9 30%	5 17%	

P obtenida por χ^2

TABLA 2.- Comparación de valores del IFG entre pacientes del grupo II de acuerdo a la evolución de la Diabetes Mellitus.

GRUPOS	No	VALORES DEL IFG			P
		NORMAL	AUMENTADO	DISMINUIDO	
Menos de 30 meses	10	7 47%	1 7%	2 13%	>0.10
Más de 30 meses	5	2 13%	1 7%	2 13%	
Total	15	9 60%	2 14%	4 26%	

P obtenida por χ^2

TABLA 3.- Comparación de los valores del IFG entre pacientes del grupo I de acuerdo a la evolución de la Diabetes Mellitus.

GRUPOS	No	VALORES DEL IFG				P
		NORMAL	AUMENTADO	DISMINUIDO		
Menos de 30 meses	11	4 27%	7 47%	0 0%	<0,05	
Más de 30 meses	4	3 20%	0 0%	1 6%		
Total	15 (100%)	7 47%	7 47%	1 6%		

P obtenida por χ^2

TABLA 4.- Comparación de valores del IFG entre pacientes del grupo I y II de menos de 30 meses de evolución de la Diabetes Mellitus.

GRUPO	No	VALORES DEL IFG				P
		NORMAL	AUMENTADO	DISMINUIDO		
I	11	4 19%	7 33%	0 0%	<0,05	
II	10	7 33%	1 5%	2 10%		
Total	21 (100%)	11 52%	8 38%	2 10%		

P obtenida por χ^2

TABLA 5.- Comparación de los valores del IFG entre pacientes del grupo I y II de más de 30 meses de evolución.

GRUPO	No	VALORES DEL IFG				P		
		NORMAL		AUMENTADO			DISMINUIDO	
I	4	3	34%	0	0%	1	11%	>0.10
II	5	2	22%	1	11%	2	22%	
Total	9 (100%)	5	56%	1	11%	3	33%	

P obtenida por χ^2

TABLA 6.- Comparación del IFG entre pacientes del grupo I de menos de 30 meses de evolución contra pacientes del grupo II de más de 30 meses de evolución.

GRUPOS	No	VALORES DEL IFG				P		
		NORMAL		AUMENTADO			DISMINUIDO	
I	11	4	25%	7	43%	0	0%	<0.05
II	5	2	13%	1	6%	2	13%	
Total	16	6	38%	8	49%	2	13%	

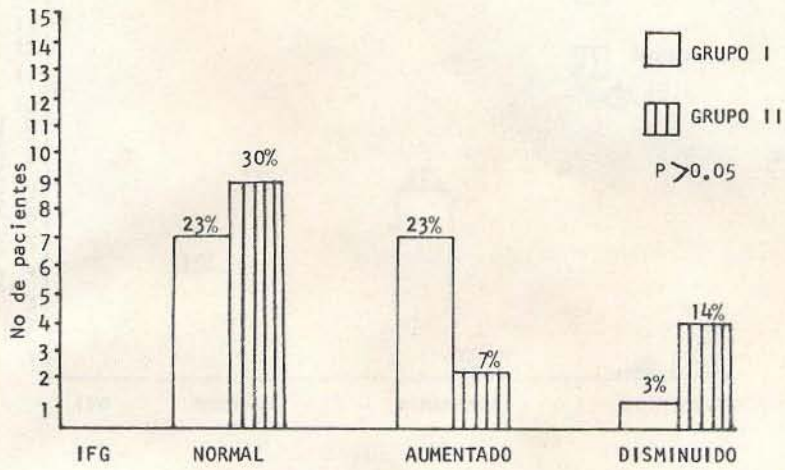
P obtenida por χ^2

TABLA 7.- Comparación del valor del IFG entre pacientes del grupo I de más de 30 meses de evolución contra pacientes del grupo II de menos de 30 meses de evolución.

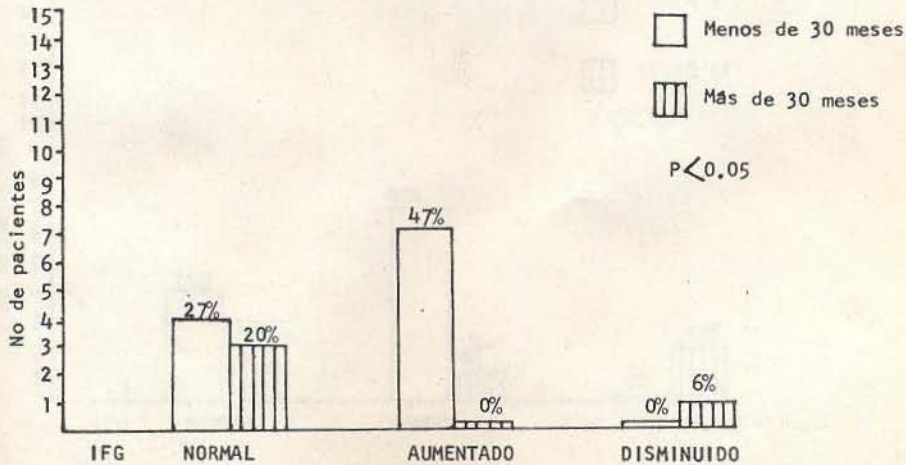
GRUPO	No	VALORES DEL IFG.			P
		NORMAL	AUMENTADO	DISMINUIDO	
I	4	3 22%	0 0%	1 7%	>0.1
II	10	7 50%	1 7%	2 14%	
Total	14	10 72%	1 7%	3 21%	

P obtenida por χ^2

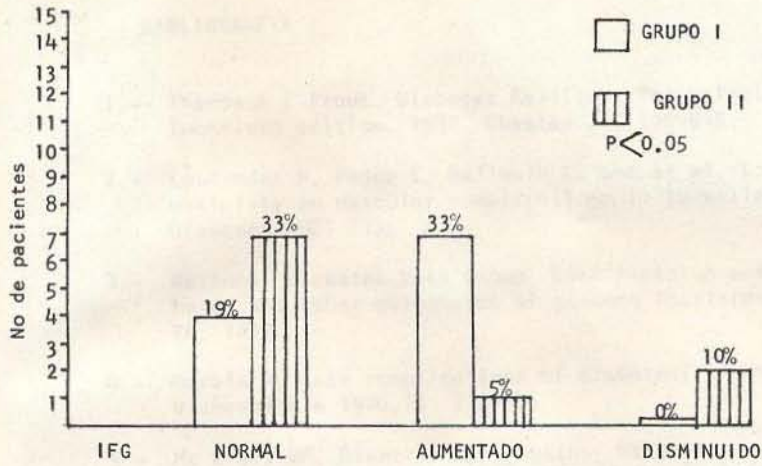
GRAFICA 1.- Comparación de los valores de IFG entre pacientes Diabéticos de ambos grupos.



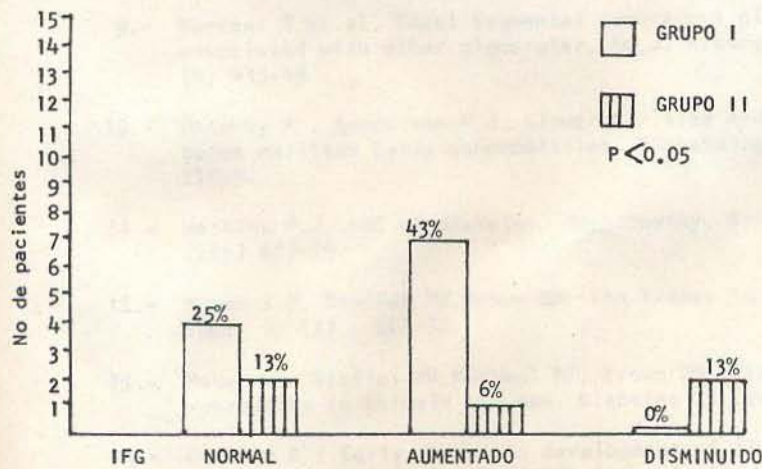
GRAFICA 2.- Comparación de valores de IFG entre pacientes del grupo I de acuerdo a la evolución de la Diabetes Mellitus.



GRAFICA 3.- Comparación de valores del IFG entre pacientes del grupo I y II de menos de 30 meses de evolución de la Diabetes Mellitus.



GRAFICA 4.- Comparación de valores de IFG entre del grupo I de menos de 30 meses de evolución contra pacientes del grupo II de más de 30 meses de evolución.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Thaddeus E Prout. Diabetes Mellitus. The principles of Medicina -- Twentieth edition. 1980, Chapter 71, 795-815.
- 2.- Lestradet H, Papoz L, Hellovin CL and et al. Long-term Study of - mortality an vascular complications in juvenile onset (type 1). Diabetes 1981 (3).
- 3.- National Diabetes Data Group. Clasification and disnognosis of dia betes and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979, 28: 1039.
- 4.- Marble A: Late complications of diabetes: A continuing challenge. Diabetologia 1976,12: 293-99.
- 5.- Mc Crary RF. Diabetic nepfropathy: Natural course survivroship - and therapy. Am. J. Nephrol.1981: 1 (3-4): 20618.
- 6.- Papper Solomon. Glomerulesclerosis diabética. Nefrologfa clinica segunda edición 1982: 341-51.
- 7.- David Rose B. Glomerular diseases:Diabetes Mellitus. Pathophysio logy of renal disease. 1981 145-55.
- 8.- Foster D.W. Diabetes Mellitus. Harrisons Principles of Internal- Medicine. Ninth edition 1978 (338): 1741-55.
- 9.- Bertani T et.al. Focal segmental membranous glomerunephropathy - associated with other glomerular. Am.J. Kidney Dis. 1983 Jan:2 - (4) 439-48.
- 10.- Osterby R . Gundersen H.J. Glomerular size and structure in dia- betes mellitus.Early abnormalities. Diabetologia 1975: 11(3) : - 225-9.
- 11.- Watkins P.J. ABC of diabetes. Nephropathy. British Med. J. 1982- (285) 627-29.
- 12.- Mauer S.M, Steffes MW,Brown DM. The kidney in diabetes. Am J. Med 1981: 70 (3) : 603-12.
- 13.- Mauer SM, Steffes MW,Michael AF, Brown DM: Studies of diabetic ne -phropathy in animals and man. Diabetes 25 (suppl 2) 1976: 850.
- 14.- Osterby R : Early phases in development of diabetic glomerulopa-- -thy. Acta Med.Scand. 1975:574 (suppl): 1.
- 15.- Bogusky RT MD PhD. Diabetic nephropathy. Is end-stage renal disea -se inevitable ? Postgraduate medicine.1976 October 74 (4):339-49

- 16.- Inselfinger FJ Debates on diabetes. New Engl. J. Med. 1977 296 - 29.
- 17.- Mauer SM, Barbosa J. Vernier RL et al. Development of diabetic - vascular lesions in normal kidney transplanted into patients - with diabetes mellitus. New Engl. J. Med. 1976 : 295 (17) : 916-20.
- 18.- Takazakura E, Nakamoto V, Hayakawa and et al. Onset and progres- sion of diabetic glomeruloesclerosis. A prospective study based on serial renal biopsies. Diabetes 24 (1) 1975 1-9.
- 19.- Pirart J, Lauvaux J.P . Eisenbrath C. Diabetic retinopathy, ne- phropathy, neuropathy. Relation to duration and control. A sta- -tistical study of diabetes. Diabetology 11,370, 1975.
- 20.- Westberg N.G. Michael A.F. Immunohistopathology of diabetic glo- meruloesclerosis. Diabetes 1972,21,163.
- 21.- Westberg N.G. Biochemical alteration of the human glomerular ba- -sement membrane in diabetes. Diabetes 25 (suppl 2) 920 1976.
- 22.- Vigneri R. Squatrito S. Pezzino V et al Growth hormone levels - in diabetes: correlation with clinical control of the disease. Diabetes 1976:25 (3) 167-72.
- 23.- Merine T.J. A follow up study of vascular disease in growth-hor- mone-deficient with diabetes. New Engl. J. Med. 1978:298 (22) : 1217-22.
- 24.- Keen H, Jarret R.J, Fuller J.H. and Mc Cartney P. Hiperglycemia and arterial disease. Diabetes 1981 nov. vol 30 suppl 2.
- 25.- Cahil G.F. Etzmilller D.D. and Freinkel N. Blood glucose control in diabetes. Diabetes 1976 26:237-39.
- 26.- Engerman R. Bloodwoth JMB Jr and Nelson S. Relationship of mi-- -crovascular disease in diabetes to metabolic control. Diabetes 1977 26:760.
- 27.- Bendin J.J. Pickup J.C., Viberty G.C., Keen H. Glicaemic con- -trol in diabetic nephropathy. British Med. J. 1984 (288) :1187 -90.
- 28.- Siperstein MD, Feingold K.R., Bennet Ph. Hyperglycemia and dia- -betic microangiopathy. Diabetologia 1978 : 15: 365.
- 29.- Stowers J.M. Modern approach to diabetes mellitus I. Br. Med.- J. 1976 2:509.
- 30.- Viberty G.C. et al. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. Am.J. Med. 1983 2:74 (22): - 256-64.

- 31.- Schneider A. MD, and Toledo pereyra L.H. MD PhD. Simultaneous -
transplantation of kidney and pancreas for end stage diabetic ne-
phropathy. Surgery Gynecology and Obstetrics. 1984 3 (158) 287--
289.