

I/195/91

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

SECCION DE MEDICINA NUCLEAR

EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA CON
FILTRACION GLOMERULAR ISOTOPICA Y DEPURACION DE CRETININA.

Luz Maritza Pabón Castilla

Residente IV

Medicina Nuclear

1

BOGOTA, ABRIL DE 1.991

TRABAJO DE PROMOCION DE RESIDENTE EN EL POST-GRADO DE
MEDICINA NUCLEAR.

Coordinadores del Estudio

Dr. Alvaro Calderón M.

Medicina Nuclear - I.N.C.

Dr. Pablo Ashner

Endocrinólogo

Asociación de Diabetes

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. MATERIALES Y METODOS	14
3. ANALISIS ESTADISTICO	21
4. COSTOS	22
ANEXOS	
BIBLIOGRAFIA	

INTRODUCCION

La nefropatía diabética es una de las consecuencias de la microangiopatía y por ende de los múltiples factores que influyen sobre ésta. Entre estos se incluyen: (1-3).

1. Alteración de los niveles de sustancias vasoactivas.
2. Alteración de las respuestas vasomotoras.
3. Expansión crónica del volumen plasmático.
4. Hipoxia tisular

Estos factores contribuyen entonces a un estado generalizado de vasodilatación microvascular; esta vasodilatación conlleva a la elevación de la presión capilar y del flujo, iniciándose entonces los mecanismos que llevan al desarrollo de la microangiopatía observándose un mayor compromiso en retina y riñón.

Los efectos hemodinámicos en la microvasculatura llevan a injuria directa en la pared capilar, produciéndose aumento de la permeabilidad para las macromoléculas, con engrosamiento de la pared del capilar y estrechamiento de la luz. (4-5-6)

Dentro de las sustancias vasoactivas, el sistema renina-angiotensina se encuentra alterado: sin *depleción de volúmen la actividad de la renina plasmática, tiende a ser más baja de lo normal, particularmente cuando la diabetes está asociada a la hipertensión arterial o hipotensión ortostática. En consecuencia, la respuesta vascular a la angiotensina se encuentra disminuída. (1-4-7-8-9) (1,4,7,9) Christheb (1), realizó estudios en ratas por espacio de cuatro a dieciocho semanas, luego de inducirles diabetes mellitus; manteniéndoles niveles de glicemia de 450 mgs%, observando una disminución en la actividad de la renina plasmática en un 50%, al compararlo con los controles normales explicando así la incapacidad de los receptores de la angiotensina II para responder, encontrando además que su respuesta mejora una vez se ha compensado la hiperglicemia, y en casos extremos con tratamiento médico utilizando inhibidores de la enzima convertidora. (7-10-11).

La reactividad vascular a la norepinefrina se encuentra fuertemente disminuída. Estudios realizados en ratas demostraron disminución de los receptores alfaadrenérgicos en la membrana de los hepatocitos, que revierte con la administración de insulina. (1-9-10)

Desde 1936 con los estudios realizados por Kimmestiel y Wilson cuando describieron glomeruloesclerosis nodular en

* Depleción: Proceso de vaciamiento
 1. Estado de agotamiento causado por la pérdida excesiva de líquidos corporales
 2. Estado de agotamiento causado por la pérdida excesiva de líquidos corporales
 3. Pérdida excesiva de los constituyentes corporales necesarios para el funcionamiento normal.

pacientes diabéticos, se considera la microangiopatía como la mayor causa de morbilidad en estos pacientes, pero sólo hasta hace algunas décadas, se estableció que los cambios hemodinámicos preceden el desarrollo de la microangiopatía.

El deterioro del glomérulo por alteraciones hemodinámicas es explicada entonces con un complejo de eventos como: daño capilar por injuria mecánica, coagulación intracapilar, incremento del paso de macromoléculas a través del capilar, con depósito del material proteináceo en el mesangio glomerular (Ig M, Ig G, albúmina); la hiperperfusión, así como la alteración de la síntesis de proteoglicanos sulfatados son los responsables de la alteración de la permeabilidad selectiva de la membrana basal, debido a la alteración de su carga aniónica en consecuencia la pérdida de la electronegatividad de la barrera capilar; se ha observado además una alteración de la función de glicosilación de la membrana que induce a hiperfiltración, así como un aumento del contratransporte en los iones sodio/litio; Krolewski sugiere que el riesgo de enfermedad renal en estos pacientes está asociado con predisposición genética a la hipertensión, especialmente cuando se acompaña de pobre control de glicemia desde el diagnóstico de la enfermedad puede hacer más lento el desarrollo de la nefropatía.

Stalder y Smith en 1959 realizaron estudios en animales

experimentales observando la presencia de hiperfiltración glomerular, en los estados no complicados de diabetes mellitus, así como un incremento del flujo plasmático renal, el cual a su vez está mediado por un aumento de la presión hidrostática transcápilar glomerular. Mostetter y cols. recientemente sugieren que la elevación de la presión glomerular y del flujo plasmático renal se produce por la temprana hiperfiltración glomerular, el cual puede ser un factor responsable del desarrollo de la glomerulopatía cuya primera manifestación sería la proteinuria (12-13-14)

Viberti en 1979 (15) estableció que las alteraciones funcionales del riñón pueden ser detectadas años antes de que la nefropatía se haga evidente. Los pacientes con diabetes mellitus tipo I, presentan elevación de la filtración glomerular por encima de 150 ml/min comparada con pacientes con igual sexo y edad; dichos valores pueden permanecer altos durante la primera década del tratamiento con insulina sin que se presente otra sintomatología.

La proteinuria es considerada como un marcador de injuria glomerular; la aparición de proteinuria persistente en diabetes mellitus significa alteración en la permeabilidad glomerular. Teóricamente el desarrollo de defectos en la permeabilidad capilar de la pared del capilar glomerular está determinado por varias causas; hiperglicemia

persistente, cambios directos en la membrana y el mesangio (9-16-17), vasodilatación en las arteriolas aferentes y en consecuencia aumento de la presión hidrostática transglomerular (3-9).

La proteinuria de 24 horas en un adulto sano, está constituida en un 60% por proteínas plasmáticas y 40% por la proteína de Tam-Horsfall que se forma en las células del asa de Henle y en las asas de los túbulos colectores. Las proteínas de bajo peso molecular como la insulina, la hormona paratiroidea, lisozima, B2 microglobulina y tripsinógeno son filtradas normalmente por la orina, su aclaramiento se ve aumentado cuando cae la filtración glomerular por lesión en el glomérulo. (14-18-20)

En las etapas tardías existe una correlación negativa entre la microalbuminaria y la filtración glomerular, pues a medida que aumenta la proteinuria, la filtración glomerular comienza a disminuir (2). De acuerdo con Mogenson la proteinuria es un signo "Siniestro": con proteinuria persistente, la rata de filtración glomerular comienza a disminuir a una rata aproximada de 11 ml/min/año ó 1 ml/min/mes.

Las cifras de creatinina puede permanecer dentro de límites normales incluso hasta un año después de mantener proteinuria persistente.

Se ha correlacionado también el control irregular de glicemia con aparición de microalbuminuria, la cual mejora después de estabilizar al paciente. Así mismo se correlaciona la excreción urinaria de Ig G y albúmina con niveles bajos de hemoglobina glicosilada (H_g A1C), estos resultados son más satisfactorios en pacientes que reciben insulina ya sea en infusión continua o en dosis fraccionadas durante el día. (17-18-21-23) Si a pesar del control de la glicemia persiste la proteinuria, se considera entonces que estamos ante la presencia de daño renal irreversible. (14-22)

Los valores de albuminuria tomados en cuenta son los siguientes:

Normoalbuminuria \leq 30 mgs/24 hrs.

Microalbuminuria 31 - 299 mgs/24 hrs.

Macroalbuminuria \geq 300 mgs/24 hrs. (nefropatía establecida).

Jazz y Brenner (24) han establecido tres índices predictivos de nefropatía (mal pronóstico):

Tensión arterial diastólica: \geq 90 mm Hg

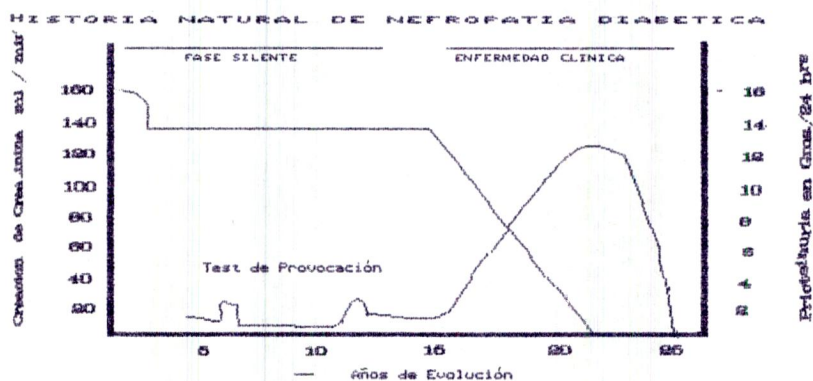
Albuminuria: $>$ 15 ug/min

Filtración glomerular: Mayor de 120 ml/min.

La historia natural de la nefropatía comprende varios estadios:

1. Una fase temprana que se caracteriza por hiperfiltración glomerular.
2. Fase prolongada de microalbuminuria.
3. Fase clínica con proteinuria.
4. Fase final de progresión a falla renal.

En la gráfica se muestra la historia natural de la nefropatía.



Mogensen (14) ha establecido los estadios de la nefropatía de acuerdo a los hallazgos clínicos, de laboratorio y patológicos de la siguiente manera:

ESTADIO I Diagnóstico clínico de diabetes mellitus.

Estado de hipertrofia e hiperfunción renal.

La excreción de albúmina puede encontrarse elevada pero regresa a lo normal.

Cambios patológicos: incremento de presión intraglomerular, expansión del volumen glomerular.

T. A. normal.

ESTADIO II NORMOALBUMINARIA

DIABETES MELLITUS corto término: 1 - 15 años
T.A. Normal

largo término: > 15 años
T.A. normal o ligeramente
elevada.

Estado silente con excreción urinaria de albúmina normal pero con lesión estructural presente.

Cambios estructurales: engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio.

Asociada a no hiperfiltración, pero cuando ésta existe, el riesgo de nefropatía es mucho más alto.

Los cambios patológicos dependen del control metabólico.

Controles con hemoglobina glicosiladas con valores menores de 9.5% generalmente se correlacionan con Filtración Glomerular mayor de 150 ml/min, en consecuencia mayor riesgo de nefropatía.

ESTADIO III NEFROPATIA DIABETICA INCIPIENTE.

Temprana Diabetes mellitus incipiente-
Tardía paciente alto riesgo

Albuminaria persistentemente elevada (20 - 200 ug/min (microalbuminaria).

Filtración glomerular: Temprana 160ml/min
albúmina 20-70 ug/min.

Tardía 130ml/min
albúmina 70-200ug/min.

Tensión arterial elevada.

ESTADIO IV NEFROPATIA

Microalbuminaria persistente > 200 ug/min
(albusix positivo).

TEMPRANA: Aumento o engrosamiento de la membrana basal.

F. G 130-170ml/min.

HTA franca.

INTERMEDIA: F G 30-70

HTA severa.

TARDIA: Hipertrofia de los glomérulos residuales.

ESTADIO V UREMIA

Estado final - lesión a nivel glomérulo muy avanzada.

FG: 0 - 10 ml/min.

Requieren Diálisis.

Se ha observado que el 40% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo I desarrollan nefropatía, mientras que en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II la incidencia es de una de cada seis pacientes.

Existen factores que deben tenerse en cuenta, pues agravan la nefropatía diabética ya establecida:

1. Infecciones.
2. Tóxico (uso de medios de contraste, utilización de drogas nefrotóxicas, alcohol).
3. Alteraciones vasculares.
4. Alteraciones neurogénicas (vejiga atónica).
5. Uropatía obstructiva (hipertrofia prostática)
6. Dieta rica en proteínas, cigarrillo, deshidratación.
7. Hipertensión arterial no controlada

Dichos factores pueden ser controlados y/o evitados con instrucción adecuada del paciente, dieta baja en proteínas, tratamiento de la hipertensión arterial, etc... (7,15,18,25 - 28).

En el diagnóstico y seguimiento de la nefropatía clínica se realizan estudios como:

1. Determinación de proteínas en orina de 24 horas.
2. Depuración de creatinina en orina de 24 horas.
3. Determinación de filtración glomerular mediante medicina nuclear (32-35).

La depuración de creatinina se realiza mediante la determinación de creatinina sérica y creatinuria en orina de 24 horas y posteriormente aplicando la fórmula que será descrita en materiales y métodos. La creatinina sérica es una medida aceptable para evaluar función renal de una manera muy global, y es relativamente insensible a cambios tempranos de filtración glomerular; la depuración de creatinina es un método más sensible para determinación de la función renal global, aunque menos exacta que la filtración glomerular isotópica, ya que una pequeña parte es secretada por los túbulos renales.

La determinación de la filtración glomerular mediante estudios de Medicina Nuclear se caracteriza por la utilización de isótopos radiactivos que marcan sustancias que no son metabolizadas por el riñón, son filtradas por completo en el glómerulo, no se reabsorben o secretan por los tubulos renales, son fisiológicamente inertes y su unión a las proteínas plasmáticas es mínima. Una de las

sustancias empleadas actualmente para determinación de filtración glomerular es el ácido dimetil triamino pentaacético (DTPA), caracterizado por ser una molécula soluble en agua con un peso molecular de 500; el cual es marcado con tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc). Una vez administrado el radiotrazador por vía endovenosa, se une a las proteínas plasmáticas en una proporción inferior al 10%; es aclarado rápidamente por filtración glomerular, eliminándose por la orina el 90 % de la dosis en las 24 horas siguientes a su administración. Las imágenes son adquiridas en computador por espacio de 6 minutos, luego mediante la determinación de áreas de interés de los riñones y background de sustracción se aplica la fórmula de Gates, obteniéndose entonces la filtración glomerular global y diferencial.

Mientras que el único requisito indispensable para determinar filtración glomerular con isótopos es asegurar un excelente estado de hidratación en el paciente, la depuración de creatinina nos muestra diversas limitaciones como: solo nos determina función renal global; modificaciones en sus valores de acuerdo a la dieta del paciente, alteración con enfermedades como acromegalia, infecciones, hiper e hipotiroidismo, anemia, enfermedades musculares; así como duración del estudio. (6 minutos en medicina nuclear vs 24 horas depuración de creatinina) y costos.

Conocedores de la correlación de depuración de creatinina con función renal, queremos en el presente estudio ofrecer al paciente con nefropatía diabética un método más exacto, eficaz, rápido y seguro para el diagnóstico y seguimiento de su enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Se realizará un estudio prospectivo, comparativo durante un período de 10 meses a partir de abril de 1991.

El estudio será realizado en conjunto Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Colombiana de Diabetes.

Se incluirán dentro del estudio cinco pacientes con Diabetes Mellitus I ó II, sin tener en cuenta sexo, con edades entre los 20 - 65 años, tiempo de evolución de su enfermedad mayor de 5 años; cifras de proteinuria mayores de 500 mg/orina de 24 hrs., filtración glomerular al iniciar el estudio entre 50 - 100 ml/min (Estado IV de nefropatía).

Se realizará registro de TA, peso, talla, la medicación que viene recibiendo, se mantendrá durante el estudio y se excluirán pacientes con terapia diurética.

Se tomará un grupo control de cinco pacientes sanos.

A los dos grupos se realizará determinación semanal por 4 semanas consecutivas y nuevo control a los tres y seis

meses de los siguientes exámenes:

GLICEMIA: Método de Trinder (glucosa-oxidasa), tomando como valor normal entre 60 - 100 mgs%

Condiciones antes del examen: ayuno mínimo de 8 hrs, máximo de 12 horas.

8 horas antes del examen evitar el consumo de café, cigarrillo o realizar ejercicios exagerados.

CREATININA Método de Jaffé modificado por Handen's (con desproteinización).

Valores normales hombres 0,9 - 1.4 mgs/dl

mujeres 0.8 - 1.2 mgs/dl

No requiere ayuno, pero para standarizar todo los exámenes se realizará con el paciente en ayuno, se recomienda además no realizar esfuerzos pesados 8 horas antes del estudio.

DEPURACION DE CREATININA Se tomará muestra de sangre para determinación de creatinina.

Recolección de orina de 24 horas a partir de la segunda orina de la mañana hasta la primera orina de la mañana del día siguiente en un recipiente que se pueda cerrar herméticamente.

El paciente debe abstenerse de ingerir carne, té o café 24 horas antes de la recolección, tomar

agua periódicamente para asegurar un volumen urinario de 1 ml/min como mínimo.

Una vez realizada la recolección y determinada la creatinina en sangre se aplicará la siguiente fórmula:

$$\text{ml/min} = \text{mg creatinina/100 ml orina} \times \text{ml de orina 24 horas}$$

$$\text{ml/min} = \text{mg creatinina/100 ml suero} \times 1440*$$

*1440 += minutos de 24 horas.

Valores de referencia: Mujer 10-25 mgs/kg/24 hrs
ó 95-160ml/min.

Hombre 18-32 mg/kg/24 hrs
ó 98-150ml/min.

BUN (NITROGENO UREICO): Método: Diacetil monoxima directo según Wyberg con modificaciones de Coulumbe y Faureau.

Segundo método enzimático de Berthelof

Valores normales 7.8 - 21.4 mg/dl

Condiciones de ayuno y evitar esfuerzo físico intenso 8 horas antes del estudio.

ALBUMINA: Método de enlazamiento con verde de bromocresol de Rad Key con modificaciones de Bartholomew y Doumas.

Condiciones de ayuno y evitar ejercicio intenso 8 horas antes.

V. normal de 3.5 - 5 gms/dl.

PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS Método turbidimétrico con ácido sulfosalicílico.

Recolección orina 24 hrs a partir de la segunda orina de la mañana hasta la primera del día siguiente. Frasco que se pueda cerrar herméticamente.

Condiciones: Evitar todo esfuerzo físico o fatiga, no haber presentado cuadros febriles; no bañarse con agua fría ni someterse a bajas temperaturas.

Valor de referencia 25 - 100 mg/24 horas.

GLUCOSURIA EN ORINA 24 HORAS Utilizando tiras que estén impregnadas por la enzima glucosa oxidasa.

Estas tiras reactivas detectan glucosa desde 40 mgs/dl.

Se determinan con cruces de + a 4+ así:

+ 100 mgs/dl

++ 250 mgs/dl

+++ 500 mgs/dl

++++ 1000 mgs/dl

+++++ 2000 mgs/dl

Se obtiene resultados bajos o falsos negativos con elevada concentración urinaria de ácido ascórbico o cuando las muestras están

contaminadas por residuos de detergentes que contengan peróxidos u oxidantes fuertes.

PARCIAL ORINA.

Los exámenes anteriormente mencionados, serán realizados en el laboratorio de la Asociación de Diabetes.

FILTRACION GLOMERULAR CON RADIONUCLIDOS.

La determinación de Filtración Glomerular mediante Medicina Nuclear se realizará en el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.

El paciente debe acudir al estudio bien hidratado y con vejiga vacía.

El fármaco a administrar será: ^{99m}Tc DTPA dosis de 2 mCi / IV.

El procedimiento será el siguiente:

Se utilizará una Gamacámara Orbiter con collimador de múltiple propósito con agujeros paralelos, cristal de yoduro de sodio (INa) de 1/4 de pulgada.

1. Determinación de cuentas de actividad de la jeringa llena colocándola frente al detector a una distancia de 30 cms., durante un minuto.

2. Se programará el computador mediante estudio dinámico con imágenes cada minuto durante seis minutos..
3. Una vez programado el computador se colocará al paciente sentado de espaldas al detector, se inyectará IV el material y se inicia adquisición del estudio.
4. Pasados 6 minutos se coloca nuevamente la jeringa vacía a 30 cms del detector, determinando actividad de cuentas a un minuto.
5. Con los datos obtenidos se procede a procesar la información.

En la imagen del segundo minuto del estudio dinámico se realiza determinación de las áreas de interés de los riñones, y del bakground de substracción el cual debe tener forma de medialuna, situarse preferiblemente en la parte inferior de los riñones cuidando de no incluir dentro de éste estructuras vasculares.

6. Una vez determinadas áreas de interés se realiza determinación de cuentas y pixeles de cada una de éstas, se normaliza el número de cuentas al que tenga mayor número de pixeles; posteriormente se aplica la fórmula de GATES:

$$\frac{\text{CCRD} - \text{CCBKGD}}{e^{-udx}} + \frac{\text{CCRI} - \text{CCBKGI}}{e^{-udx}} \times 100 \times 9.81 - 6.82 = \text{F.G. total}$$

Cuentas jeringa llena - Cuentas jeringa vacía.

$$\text{FG corregida:} = \frac{\text{FG} \times 1.73}{\text{S. C pte}}$$

FG por separado: Suma de cuentas corregidas de los riñones (100%) y el porcentaje de c/u de ellos.

Donde:

$$e^{-udx} = \frac{\text{peso} \times 13.3 + 0.7 \times 0.153}{\text{talla}} \text{ para riñón derecho.}$$

$$e^{-udx} = \frac{\text{peso} \times 13.3 + 0.7 \times 0.153}{\text{talla}} \text{ para riñón izquierdo.}$$

Donde: e^{-dx} = Es la fórmula de Tonessen y se utiliza para determinar la profundidad en cms para la posición normal de los riñones.

μ = 0.153 corresponde al coeficiente de atenuación del ^{99}mTc en los tejidos blandos.

9,81 = coeficiente de regresión

6,82 = Intercepción

Donde:

C C R D = Cuentas corregidas riñón derecho.

C C B K G D = Cuentas corregidas de Background derecho.

C C R I = Cuentas corregidas riñón izquierdo

C C B K G I = Cuentas corregidas de Background izquierdo.

F G = Filtración Glomerular

S C = Superficie corporal.

ANEXO I. CRITERIOS INCLUSION.

Sexo: Masculino o femenino.

Edad: 30 - 65 años.

Evolución enfermedad: Mayor de 5 años.

Proteinuria: Mayor o igual 500 mgs/24

Filtración Glomerular: 50 - 100 ml/min

No recibir medicación con diuréticos.

ANALISIS ESTADISTICO

Cada uno de los exámenes anteriormente mencionados se realizará durante seis oportunidades en cada paciente; cuatro con intervalos de una semana, y controles siguientes a los tres y seis meses, pudiéndose determinar entonces la sensibilidad y variabilidad de cada uno de ellos.

COSTOS

El costo de los exámenes de Química Sanguínea y de Orina de 24 horas será cubierto por la Asociación Colombiana de Diabetes.

El costo de la Filtración Glomerular con Radionúclidos será cubierto por el Instituto Nacional de Cancerología.

ANEXO II. PROTOCOLO FUNCION RENAL EN NEFROPATIA DIABETICA

Hoja de Ingresos y control de 6 meses

Fecha	<input type="text"/>	Estudio No.	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>		
Edad	<input type="text"/>	DMID	<input type="text"/>
años		DMNID	<input type="text"/>
		T. Evolución	<input type="text"/>
		años	
Peso	<input type="text"/>	Talla	<input type="text"/>
Kg.		mt.	
		IMC	<input type="text"/>
		TA Sistólica	<input type="text"/>
		diastólica	<input type="text"/>

Tratamiento Actual

Dosis Diaria

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Glicemia	<input type="text"/>	BUN	<input type="text"/>	Creatinina	<input type="text"/>
mg/dl		mg/dl		mg/dl	
Colesterol	<input type="text"/>	Proteinemia	<input type="text"/>	Albuminemia	<input type="text"/>
.		g/dl		g/dl	
Hb	<input type="text"/>	Hto	<input type="text"/>	Leucocitos	<input type="text"/>
. g/dl		%			
Sedimento	<input type="text"/>			Nitritos	<input type="text"/>
urinario					
Glucosuria	<input type="text"/>	Proteinuria	<input type="text"/>	Volumen	<input type="text"/>
g/24 hr		g/24 hr		cc/24hr	
Creatinuria	<input type="text"/>	Depuración	<input type="text"/>	FG DTPA	<input type="text"/>
mg/dl		cc/min		cc/min	

Otros hallazgos _____

ANEXO III. PROTOCOLO FUNCION RENAL EN NEFROPATIA DIABETICA

Hoja de Controles Semanales

Fecha Estudio No.

Nombre

Edad años DMID DMNID T. Evolución años

Peso Kg. Talla mt. IMC TA Sistólica diastólica

Tratamiento Actual

Dosis Diaria

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Glicemia mg/dl BUN mg/dl Creatinina mg/dl

Glucosuria g/24 hr Proteinuria g/24 hr Volumen cc/24hr

Creatinuria mg/dl Depuración cc/min FG DTPA cc/min

Comentarios _____

BIBLIOGRAFIA

1. Zatz R. Brenner B. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am J of Medicina 1986;80: 443-53.
2. Viberti GC. Early functional and morphological changes in diabetic nephropathy. Clin Nephrol 1979; 12:47 - 53.
3. Deckert T. Feldt - Rasmussen B, Mathiesen E R, Baker L. Pathogenesis of incipient nephropatay: a hypothesis diabetic nephoropathy 1984; 3:83-8.
4. Krolewski AS. Diabetic Nephopathy: Hemodinamic basis and implications for disease management. Ann Intern Med 1989; 110: 795 - 813.
5. Krolewski AS, Warran JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural nistory of nephropathy in type I diabetes. An J Med 1985;78:785-94.
6. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progresive nature of kidney disease, Kidney Int 1983;23:647 - 55.
7. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependnt diabetic

- patients with nephropathy. Br J Med 1986;293:467 -72.
8. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient nephropathy Diabetes 1983;32 suppl 2: 64-78.
 9. Maver SM, Steffer MW, Ellis EN. Structural - functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest 1984; 74: 1143 - 55.
 10. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. Kidney Int 1981; 19: 410 - 15.
 11. Friedman EA, Diabetic nephropathy: Strategies in prevention and management. Kidney Int 1982; 21:780-91.
 12. Mogensen CE. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short - term and long - term juvenile diabetes proteinuria. Scand J Clin Lab Invest 1971; 28: 91 - 100.
 13. Mogensen CE Glomerular filtration rate and renal plasma flow in long - Term juvenile diabetes without proteinuria. Br j Med 1972; 4: 257 - 59.
 14. Mongensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney from hyperfiltration and microalbuminuria to end - stage

- renal failure. Medical clinics of North America 1988;
72: 1465 - 92.
15. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP. Diabetic nephropathy strategies in prevention and management. Kidney Int 1982; 21: 780 - 91.
 16. Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. Diabetes 1976 25: 872 - 79.
 17. Bending JJ, Viberti GC, Watkins PJ. Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycemia control. Br J Med 1986; 292: 83 - 86.
 18. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. Diabetes 1984; 33: 686 - 92.
 19. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures Ann Intern Med 1983; 98: 186 - 91.
 20. Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueredo J. Renal filtration, transport, and metabolism of low - molecular weight protein: a review kidney Int 1979; 16: 251 - 70.
 21. Viberti GC, Piakup JC, Jairett RJ, Keen : effect of blood glucosa on unmary excretion of albumin and beta

- 2 - Microglobulin in insuline dependent diabetes. N. Engl J Med 1979, 200: 638 - 41.
22. Viberti GC, Bilous RW. Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. Br J Med 1983; 286: 598 - 601.
23. The DCCT Reseach Group. Are continuing studies of metabolic control, and microvascular complications in insulin - dependent diabetes mellitus justified?. The New Eng J 1988; 28: 246 - 50.
24. Mogensen GE, Christensen CK, Predicting diabetic nephropathy in insulin - dependent patients. N Engl J Med 1984; 311: 89 - 93.
25. Mc Crary RE, Puscheti JB. Diabetic nephropathy natural course survivorship and therapy. Am J Nephrol 1981; 1: 206 - 218.
26. Baldwin DS, Newgarten J, Treatment of hypertension in renal disease. Am J. Kidney Dis 1985; 5: 57 - 70
27. Parving HH, Andersen A, Smith U. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Br J Med 1987; 294: 1443 - 47.
29. Henry J B. Creatinina. Diagnostico y tratamiento clinico por el laboratorio. 1988; Tomo I: 169 - 171.

30. Henry JB. Proteínas séricas y proteinuria. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. 1988; Tomo I: 511 - 17.
31. Navarrete S, Villamil G. Química clínica y orinas, manual de procedimientos. Instituto Nacional de Salud, Serie de publicaciones científicas No. 6. 1986
32. Gottschalk A, Hoffer P, Potchen E. Principles of Radionuclide Studies of the genitourinary. Diagnostic Nuclear Medicine 2o. edition 1988; Tomo II: 927 - 39.
33. Gottschalk A, Hoffer P, Potchen E. Radionuclide imaging of the upper urinary tract. Diagnostic Nuclear Medicine 2o. edition 1988; Tomo 2 , 940 - 66.
28. Merre M, Leblanc H, Suarez L, Guyanne T, Menard J, Passa P. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. Br J Med 1987;294:1448-52
34. Schlegel, JU, Malikiopoulos . Determination of filtration fraction using the gamma Scintillation camera. The J. Urologg 1978; 122: 447 - 449.
35. Gates, G. Glomerular Filtration Rate: Estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc - APA (Stannous). A. J. R. 1982; 138: 565 -570.

I/195/91

- NEFROPATIAS DIABETICAS

- FILTRACION

- ISOTOPOS

- CREATININA

- I.N.C.

- FILTRACION GLOMERULAR ISOTOPICA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002481