

# **OZONOTERAPIA Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON PIE DIABETICO NEUROINFECCIOSO**

**Jose G. Hernández Carretero. Hector Alvarez Duarte. Yamila Adams  
Villalón. Mireya Alonso Ríos. Jose R. Salabarría Gonzalez. Blanca Blanco  
Mesa.**

**Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, Facultad de Ciencias Medicas  
"10 de Octubre", HCQ Universitario. "Juan M. Márquez", Hospital Pediátrico  
Docente Cerro  
La Habana, Cuba.**

joseh@infomed.sld.cu

## **RESUMEN**

La microalbuminuria es uno de los parámetros renales más importantes en la medicina del siglo XXI, predice y se asocia a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, aterosclerosis en todas sus manifestaciones, retinopatía diabética, macro y microangiopatía, así hasta la hipertensión entre las más importantes, la microalbuminuria actualmente es tratada solamente a nivel mundial con los PRIL (ECA), como prevención y regresión de la patología, nuestro trabajo fue punto de partida para utilizar el tratamiento con ozono para revertir totalmente esta patología y mejorar el paciente con Pie Diabético Neuroinfeccioso que es nuestro objetivo principal en el Instituto de Angiología.

El objetivo de nuestro trabajo está basado en comparar el efecto del tratamiento con ozono en pacientes con Pie Diabético Neuroinfeccioso, la reversión del daño renal y otros parámetros humorales en relación con el tratamiento convencional.

El estudio que se realizó fue preliminar prospectivo comparativo, con un universo total de 187 pacientes en el año 2002 con Pie Diabético Neuroinfeccioso, del cual se escogieron 100, previo consentimiento informado y se dividieron en dos grupos principales: 52 se le aplicó solamente el tratamiento con ozono localmente en la lesión e insuflando la bolsa plástica y rectal durante 20 días y otro grupo (48) se sometió a tratamiento convencional con antibióticos sistémico y curas locales diarias igual que el ozono 20 días.

Se realizaron encuestas clínicas, donde se incluyó variables como: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad elementos del examen físico: peso, talla, TA, fecha de inicio y terminación del tratamiento, además otras variables importantes como: hematocrito, hemoglobina, conteo de leucocitos, glicemia, proteínas totales y fraccionadas, elementos de la agregación plaquetaria, lisis de euglobulina y la Microalbuminuria como indicador importante. Se utilizó un sistema estadístico SPSS.

Los resultados se fueron expuestos en tablas y gráficos. Los resultados obtenidos reflejaron que las variables humorales estudiadas para un alfa igual a 0,05 de grados de libertad, sólo existen diferencias significativas después del tratamiento en el conteo de leucocitos y las

cifras de glicemia, respecto a la microalbuminuria, se vió diferencias significativas despues del tratamiento en ambos grupos: en el grupo con ozono ( $Z=5,163$ ) y con antibiótico ( $Z=4,412$ ), hay más diferencias significativos y reversión del daño renal en el grupo del ozono.

Los gastos fueron más aumentados en el grupo con antibiótico :\$35 347,00 MN y \$ 13 440,00 USD...con el grupo tratado con ozono fue de :\$20 933 MN y \$ 186,00 USD, existiendo ahorro de \$334,0 MN y \$ 276,43 USD, por paciente siendo un aspecto extremadamente importante.

Las conclusiones de nuestro trabajo reflejaron como importante, que el ozono actúa mejorando de forma significativa las variables humorales: hematocrito, conteo de leucocitos y la glicemia, de una forma significativa a la microalbuminuria en ambos grupos, aunque más significativa en el grupo del ozono, siendo una nueva utilidad encontrada para tratar esta patología que no se había reportado nunca, además un ahorro muy importante con la aplicación del grupo tratado con ozono.

---

## INTRODUCCIÓN

El Ozono es una variedad alotrópica del oxígeno, cuya existencia fue reportada en 1785 por el Químico Holandés M Van Marum, pero no fue hasta 1840 en que el químico Alemán C:F: Schonbein lo sintetiza e identifica por primera vez como ozono. El mismo posee un poder oxidante mayor que el oxígeno, siendo su reacción con los compuestos orgánicos mucho más selectiva(1).

El primer reporte del uso práctico del ozono data del año 1891 cuando fue aprobada la efectividad de este agente como bactericida en la desinfección del agua potable contaminada. Actualmente es reconocido como el agente germicida más efectivo ya que su espectro incluye no solo bacterias sino también virus y protozoos a lo que se le suma que sus residuos no tienen efectos adversos tóxicos.

El ozono como estrategia terapéutica se viene aplicando en humanos desde principios de siglo en un gran número de enfermedades aparentemente no relacionadas entre sí. Obteniéndose resultados favorables pero con desconocimiento de los mecanismos patógenos de acción y sin la conducción de ensayos clínicos controlados .

En los últimos 40 años el empleo del ozono en medicina ha venido extendiéndose y desarrollándose en diferentes países existiendo actualmente sociedades nacionales de ozonoterapia. (2).

La ozonoterapia es una nueva y revolucionaria terapia que consiste en la aplicación de una mezcla de oxígeno ( $O_2$ ) y Ozono ( $O_3$ ) producida por un equipo especial de electromedicina que una vez introducida en el organismo produce cambios químicos favorables en las personas y en los animales. (3).

En Cuba a partir de Noviembre de 1986 se han desarrollado tratamientos para varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico-investigativo muy estrechamente ligada a trabajos experimentales de laboratorio con estudios toxicológicos

que corroboran la ausencia de daño o perjuicio tras la aplicación de este proceder a dosis terapéuticas. El enfoque científico del trabajo desarrollado ha dado a Cuba un reconocido prestigio de carácter mundial dentro del campo de las aplicaciones del ozono.

Ha sido aplicada con efectividad en la terapia de la Cardiopatía Isquémica, en la práctica dermatológica, enfermedades hepáticas. Dolores osteomioarticulares y en el pie Diabético Neuroinfeccioso.

En esta última entidad centramos nuestro interés por la alta prevalencia de la Diabetes Mellitus en nuestra población constituyendo una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes en nuestro medio y que a nivel Internacional afecta a más de 120 millones de personas.

La Angiopatía y la Neuropatía Diabéticas son los pilares fundamentales sobre los que asienta la etiología del pie Diabético Neuroinfeccioso. en tratamiento se ha usado históricamente la antibioticoterapia con sus limitaciones de espectro y efectos secundarios a nivel sistemático. Nos proponemos realizar un estudio clínico comparativo entre el tratamiento convencional con antibióticos y la ozonoterapia para establecer las diferencias en la evolución con ambas terapias. Demostrar la eficacia del tratamiento con ozonoterapia en pacientes portadores de pie diabético neuroinfeccioso, el menor costo sobre el tratamiento con antibioticoterapia, la disminución del número de amputaciones con mejoría de la calidad de vida de los pacientes afectados por esta entidad, y además observar el comportamiento de ambos tratamientos en la eficacia sobre las variables humorales como: hematocrito, hemoglobina, conteo de leucocitos, glicemia, proteínas totales y fraccionadas, elementos de la agregación plaquetaria, lisis de euglobulina, pdf, y una de las más importantes a estudiar la MICROALBUMINURIA.

La ozonoterapia sistémica se ha estado aplicando empíricamente en humanos desde hace más de 40 años y una variedad de enfermedades descritas anteriormente, relacionadas entre sí, han sido tratadas con buenos resultados, pero como desconocimiento de los mecanismos de acción, sin la conducción de ensayos clínicos de forma controlada.(9,10).

Trabajos recientes en estudios clásicos de laboratorio, se ha confirmado que luego de una breve exposición de sangre humana al ozono se produce la activación de MONOCITOS y LINFOCITOS, probablemente debido a la oxidación de los componentes de la membrana de estas células mononucleares, conlleva a la producción de citoquinas reguladoras, tales como: interferones, factor de crecimiento tumoral, interleucinas(1,2,6,10 entre otras), factor de crecimiento (TGF), factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y muchas otras funciones del sistema INMUNE.(11,12,13).

Las variables estudiadas son de gran importancia para estos pacientes con la patología de Diabetes Mellitus en general (tipo I y tipo II), pero son bien conocidas la acción de cada una de ellas en el organismo, lo cual demuestra su importancia clínica en la patología investigada y el tratamiento de ambos grupos, en especial entre la variable más importante encontramos la MICROALBUMINURIA, la cual es definida generalmente como la excreción de albúmina entre : 30-300 mg/24 horas,( 20-200 ug/min) o un índice albúmina/creatinina de 2-20 mg/ml ó de 30-300 mg/g, detectada en lo menos dos de tres muestras de orina (teniendo en cuenta su variabilidad de 15-30 %). (14-15). La microalbuminuria es debida a una disminución de la selectividad de la carga y tamaño de la

membrana basal glomerular y /o a un incremento de la presión intraglomerular. (16). La nefropatía diabética está considerada como la principal causa de daño renal terminal en el mundo desarrollado y la microalbuminuria caracteriza a la fase de nefropatía incipiente, la cual progresa eventualmente hacia la nefropatía manifiesta (macroproteinuria) y el fallo renal si no se toman medidas terapéuticas y de control adecuadas.(17,18). La microalbuminuria constituye además un potente factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos.(19,20). Se han propuesto varias explicaciones, la más difundida plantea que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial generalizada la cual pudiera predisponer a la permeabilidad aumentada de partículas de lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial.(16).

El riesgo mayor de enfermedad cardiovascular en individuos con microalbuminuria es también en parte debido a su asociación con factores de riesgo reconocidos como: diabetes, hipertensión, hábito de fumar, dislipidemias, aterosclerosis, IMC, la baja talla y la hiperhomocisteinemia. (15,16,19). El control metabólico es muy importante en estos pacientes, ya que la hiperglicemia mantenida conlleva que la glucosa reaccione con grupos amino de las proteínas, para formar productos glicosilados de enlace covalente. Esto altera las funciones de las proteínas, modificando su permeabilidad a través de las paredes vasculares y la reducción de su metabolismo. Estos productos de glicosilación avanzada e irreversible, se revierten con un adecuado control metabólico de lo contrario avanza la glicosilación. La diabetes en su estadio inicial lleva a una vasodilatación renal que conduce al aumento de la presión capilar y del filtrado glomerular influenciados por la hiperglicemia, la cual estimula las citoquinas y hay una activación del factor transformante del crecimiento (TGFG), y el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), que contribuye al aumento de la matriz extracelular, así como de la permeabilidad glomerular secundaria al daño renal propiciando la aparición de la microalbuminuria y consecutivamente de proteinuria, de no controlarse bien.(20).

La elevada morbi-mortalidad que provoca la nefropatía diabética y sus asociaciones tan importantes que conocemos en la medicina, la necesidad de detectarla en su estadio inicial (microalbuminuria), también al existir un sólo tratamiento (Enzima convertidora de Angiotensina) que se nombran con la terminación PRIL (Captopril, Enalapril, etc), nos propusimos a parte de todas las grandes utilidades que posee el ozono en la medicina, buscar si es efectivo no sólo para mejorar al paciente con Pie Diabético Neuroinfeccioso

para evitar una amputación mayor, si no en revertir el daño renal (microalbuminuria) en estos pacientes que lo presentaron y las posibles asociaciones, ya que en la literatura no aparece ninguna relación entre el ozono y su tratamiento sobre la microalbuminuria, aspecto fundamental porque sería el primer trabajo científico sobre el tema en cuestión por eso realizamos este estudio que con un menor costo, poder darle a estos pacientes MAYOR CALIDAD DE VIDA Y SU CURA TOTAL, en la mayoría de los casos.

## **OBJETIVOS**

### GENERAL:

- Comparar el efecto del tratamiento con ozono en pacientes con pie diabético

neuroinfeccioso en la reversion del daño renal y otros parámetros humorales en relacion con el tratamiento antibiótico convencional.

### ESPECIFICOS:

- 1.-Evaluar los niveles de microalbuminuria como predictor de daño renal antes y despues del tratamiento de ambos grupos de pacientes .
- 2.-Evaluar el comportamiento de variables humorales como: Hb, Tto, conteo de leucocitos, glicemia, proteínas totales y fraccionarias, elementos de la agregación plaquetaria, lisis de euglobulina y pdf. antes y despues del tratamiento de ambos grupos.
- 3.-Determinar los costos del trata miento de los grupos estudiados

### **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó estudio preliminar, prospectivo, comparativo con un universo representado por el total de 187 pacientes en el año 2002 con diagnóstico de Pie Diabético Neuroinfeccioso tratados en el Instituto de Angiología, del cual se tomó una muestra seleccionada de manera aleatoria simple de 100 pacientes.

Estos se dividieron en dos grupos:

Un grupo A de 50 pacientes se les aplico tratamiento con ozono localmente, utilizando bolsas plasticas donde se introduce el miembro afectado se insufla con O3/O2 a una concentracion [O3] entre 60 y 70 mg/l aplicandolo durante una hora previo sellado con esparadrapo. Posteriormente se cura la lesion con aceite ozonizado y sistemicamente mediante insuflacion rectal de O3/O2 100ml a una concentracion de 50mg/l. una sesion diaria por 20 dias.

Un grupo B que se sometió a tratamiento convencional con antibióticos sistemicos prescripto para el germen en cuestion segun el esquema correspondiente y curas locales con cremas antibioticas diarias una vez durante los 20 dias de tratamiento.

Se realizaron encuestas clínicas que incluían , variables como edad, sexo, tiempo de evolucion de la enfermedad, elementos del examen físico como peso, talla, TA, así como la fecha de inicio y terminación del tratamiento.

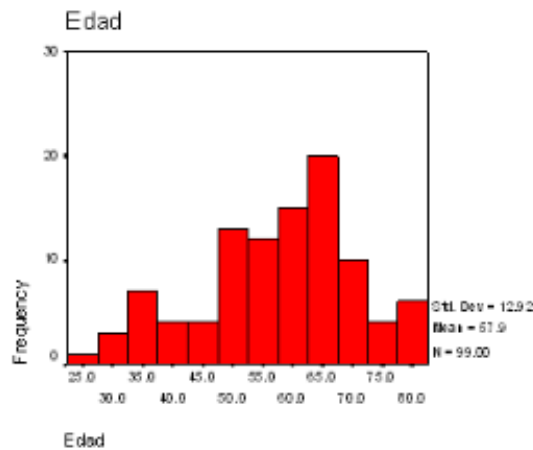
Se tomaron en cuenta un grupo de exámenes complementarios que englobaron factores hemorreológicos como Hb, Hto., conteo de leucocitos, además de tenerse en cuenta cifras de glicemia, proteínas totales y fraccionarias, elementos de la agregación plaquetaria, lisis de euglobulina. Se estimó la importancia de la microalbuminuria como predictor de daño renal en período en que la reversibilidad del proceso es posible y valoramos como varía con la aplicación de una u otra terapia, la extracción de sangre fue realizada en la sala Mariana Grajalesde nuestro Instituto en ayuna, acostado el paciente en posición decúbito supino y de

la vena del antebrazo.

Se creó una Base de Datos en Sistema estadístico SPSS a través del cual se procesaron los Datos utilizando una Computadora Personal Pentium III con Sistema Operativo Window 98 con Office 97. Estimando un alfa 0.05 al establecer las correlaciones entre las variables utilizando doble metodo de significacion estadistica. Se redactó el Informe Final presentando los Resultados en Gráficas y Tablas.

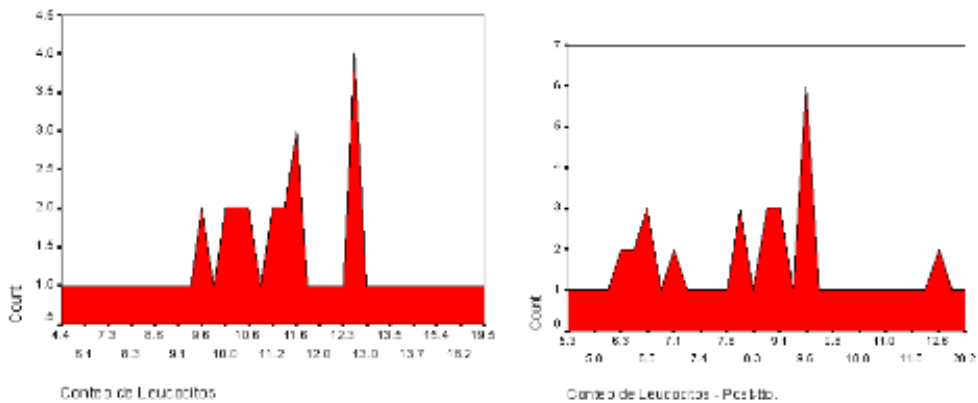
## RESULTADOS:

La muestra estudiada esta compuesta por 100 pacientes 43 de ellos femeninos y 57 masculinos con un grupo etario predominante entre 50 y 70 anos. (g1)



Al evaluar las variables humorales con alfa =0.05 encontramos que solo existen diferencias significativas despues del tratamiento en el conteo de leucocitos y las cifras de glicemia manifestandose estas con amplios grados de confianza.(g2)

### *Ozonoterapia*

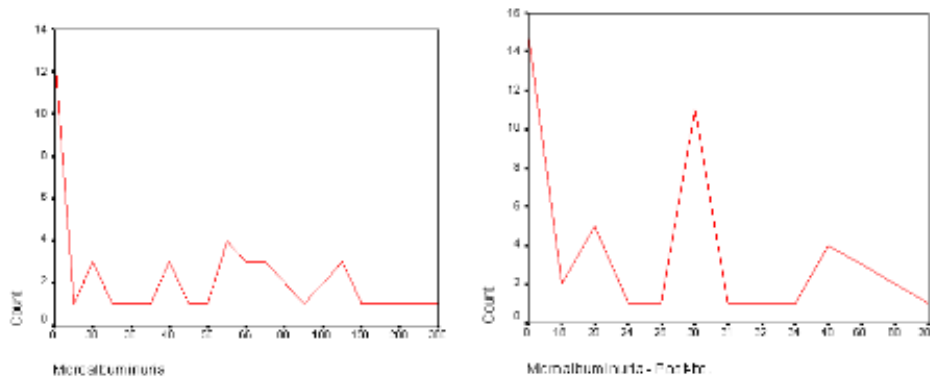




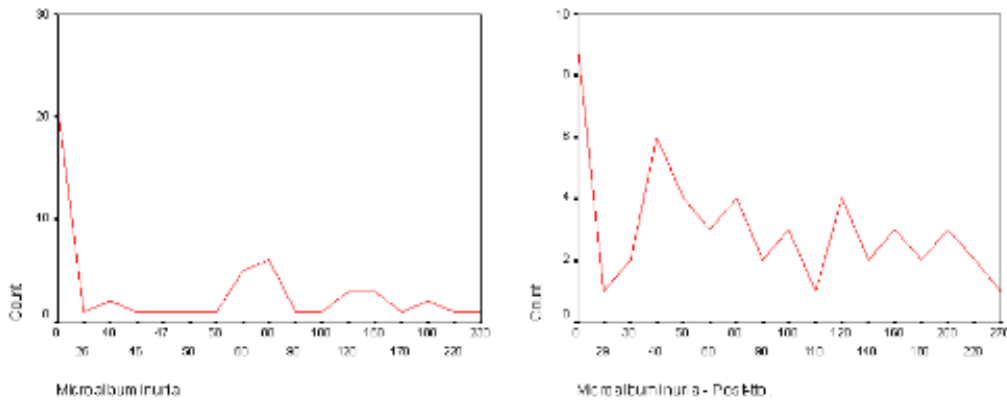
Analizando el producto de degradación del fibrinogeno y la lisis de euglobina no hay diferencias significativas después del tratamiento en ninguno de los evaluados. En cuanto a la agregación plaquetaria no se muestran diferencias significativas antes y después del tratamiento en ninguno de los grupos estudiados para los grados de libertad pre establecidos.

En relación con la microalbuminuria se vio una diferencia significativa después del tratamiento en ambos grupos rechazándose la hipótesis nula que muestra mayores diferencias en los tratados con ozono ( $z=-5.163$ ) contra los tratados convencionalmente ( $z=-4.412$ ) expresando una reversión del daño renal en todos los pacientes estudiados.(g3)

### Ozonoterapia



### Antibióticos



Al determinar los costos de tratamiento en cada grupo observamos que en el grupo tratado convencional con antibiótico presenta un gasto de : \$ 35 347,00 MN y \$ 13 440 USD en contraposición de los gastos ocasionados en el tratamiento con ozonoterapia donde sólo fue necesario utilizar \$ 20 933,00 MN y \$ 186,00 USD.(t1) para un ahorro de divisas al país que ascendería a 334.39MN y 276.43 USD por paciente tratado.



## **DISCUSION:**

En la incansable búsqueda de alternativas para mejorar la calidad de vida del paciente diabético la ozonoterapia abre un campo amplísimo por sus múltiples aplicaciones.

Las variables hemorreológicas como el leucocitos de manera significativa mejoran posterior al tratamiento con ozono dado los mecanismos de acción que se han planteado donde se relaciona a este agente con la generación de productos secundarios en su interrelación con los enlaces carbono-carbono de los compuestos orgánicos que se encuentran en el plasma y membranas celulares mejorando el metabolismo del oxígeno y actuando como inmuno restaurador e inmunomodulador.

Su importante acción antimicrobiana que cubre un amplio espectro en su actividad contra bacterias, virus, hongos y parásitos lo pone en franca ventaja ante el tratamiento convencional con antibióticos.

La hiperglicemia mantenida conlleva que la glucosa reaccione con grupos amino de las proteínas, para formar productos glicosados de enlace covalente. Esto altera las funciones de las proteínas, modificando su permeabilidad a través de las paredes vasculares y la reducción de su metabolismo.

En el estudio se refleja un mayor control metabólico representado por las cifras de glicemia en los pacientes tratados con ozonoterapia, esto es producto de que el ozono acelera la utilización de la glucosa por parte de la célula. Además, en los estudios clínicos y farmacológicos que se han realizado, se ha podido constatar que el ozono tiene un beneficio mensurable sobre el enlace y la utilización del oxígeno a través de la glicólisis mejorada en los eritrocitos, un mejoramiento en el flujo sanguíneo, la estimulación y activación de la respiración mitocondrial y otros procesos metabólicos.

Se puede observar que la microalbuminuria tiene una mejoría más significativa en el grupo tratado con ozono, lo que responde a que la diabetes en su estadio inicial lleva a una vasodilatación renal que conduce al aumento de la presión capilar y del filtrado glomerular influenciados por la hiperglicemia, la cual estimula las citoquinas y hay una activación del factor transformante del crecimiento (TGF $\beta$ ), y el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), que contribuye al aumento de la matriz extracelular, así como de la permeabilidad glomerular secundaria al daño renal propiciando la aparición de la microalbuminuria y consecutivamente de proteinuria, de no controlarse bien (20). El ozono promueve una estimulación y una activación de las enzimas involucradas en la destrucción de los peróxidos y los radicales libres (glutatión peroxidasa, catalasa y súper oxidasa), mejorando, de esta manera la respuesta inmunológica y la resistencia a los radicales libres actuando como modulador del estrés oxidativo biológico así como incrementando la capacidad de absorción y transferencia del oxígeno de los eritrocitos al resto de los tejidos.

Por tanto a nivel de la membrana basal glomerular el ozono produce un balance dinámico entre prooxidantes y sistemas antioxidantes los cuales mantienen la estructura de la membrana basal glomerular y el metabolismo celular posibilitando la reversión del daño

renal que se genera en los pacientes diabeticos estudiados.

En el estudio realizado sobre el costo de la aplicación de cada tratamiento se observa al realizar un análisis profundo de los gastos en ambos, que la antibióticoterapia es sumamente más costosa no sólo en moneda nacional, si no en divisas, mientras que el ozono es un tratamiento barato y muy efectivo en una gama de patologías que mejoran y curan con sólo hacer un gasto in×ificante por paciente, demostrandonos que tiene una nueva utilidad al mejorar muy ×ificativamente la microalbuminuria.

## CONCLUSIONES:

1.- La microalbuminuria, medidor de daño renal en estos pacientes fue revertida en los pacientes tratados con ozono en todos los , aunque el grupo con antibiótico presentó una mejoría al disminuir la sepsis, pero mucho menos ×ificativo.

2.-El ozono en nuestro estudio presentó una nueva utilidad en la medicina, con su eficacia de forma importante sobre la microalbuminuria, nunca antes estudiada en Cuba y el mundo, además de ser el primer estudio de microalbuminuria-ozono que se realiza en el país, y mejorar tambien las patologías asociadas.

3.-Las variables humorales presentaron en el grupo tratado con ozono más ×ificación que el tratado con antibiótico y fueron el hematocrito, conteo de leucocitos y la glicemia, comprobándose una vez más lo que se plantea en la literatura actual.

4.-Los costos del grupo tratado con ozono demostraró un importante ahorro de recursos y moneda, tanto nacional como divisas, en momentos tan difíciles, quedando bien comprobado que el ahorro no sólo global y por paciente se puede llevar a generalizar este tratamiento a todos los rincones de nuestro país y el mundo.

## RECOMENDACIONES:

Se recomienda que se realice un estudio más grande, que pueda ser multicentrico, para profundizar más en las variables estudiadas, agregando algunas otras y a la vez generalizando el uso del ozono sobre la microalbuminuria y sus patologías asociadas, así como desarrollar en la atención primaria tambien estos estudios.

ESTUDIO DE COSTES		
	TTO. ANTIBIOTICO	TTO. OZONO
Salarios	\$ 7 456,00 MN	\$ 7 456,00 MN
Materiales	\$ 810,00 USD	\$ 186,00 USD
	\$ 750,00 MN	\$ 150,00 MN
Otros gastos	\$12 630,00 USD	\$ 1 460,00 MN
	\$ 9 900,00 MN	
Know how	\$ 1 281,00 MN	\$ 1 281,00 MN

Costes directos	\$16 260,00 MN \$ 13 440,00 USD	\$ 9 876,00 MN \$ 186,00 USD
Costes indirectos	\$ 1 260,00 MN	\$ 710,00 MN
Coste total	\$ 35 347,00 MN \$ 13 440,00 USD	\$ 20 933,00 MN \$ 186,00 USD

## IMPACTO SOCIAL.

Nuestro trabajo ha demostrado en su conjunto que viene a resolver a nuestros pacientes en general un sinnúmero de situaciones de salud de gran escala, con la aplicación del ozono vemos mejorado no sólo una patología que se viene resolviendo hace tiempo, pero no con un estudio controlado y validado como este, que es el Pie Diabetico Neuroinfeccioso, además estos pacientes al aplicarse el ozono se quitan el peligro que pueda traerle el antibiótico, mejora la calidad de vida en todos los sentidos, recupera la función renal en caso que presente microalbuminuria, mejora la circulación sanguínea en general y todas las patologías asociadas a la Diabetes Mellitus, el costo por paciente es muy barato y fácil de aplicarse en nuestro medio, dandonos una vez más otra nueva utilidad en la medicina para el bien de la humanidad y de nuestros pacientes en general que son atendidos en el servicio de Angiología.

## BIBLIGRAFIA

- 1.- O Rokitansky, Clinical Considerations And Biochemistry Of Ozone Therapy Hospitalis 1982.
- 3.- Relling S:H Proceedings Of The eleventh Ozone World Congress. Ozone In Medicine, San Francisco September 1993.
- 4.- Cherhardt H.6. The Efficacy Of Ozonotherapy as Antibiotic. Proceedings Of The eleventh Ozone World Congress. Ozone in medicine San Francisco September 1993.
- 5.- Winkhofer R, B.M. Oxygen Free radicals and Antioxidant In Cystic Fibrosis Concept Of Oxidant In Balance, Acta Paediatric 1994.
- 2.- La Ozonoterapia en Cuba Centro de Investigación del Ozono, Cuba <http://www.Ozono/Cuba Web.CU>.
- 6.- Dres Brondi G, Zivi M., Bramant, E., Benedetti E., Agostini A., Franzini M., Vergani M., Reactivity Of Nucleic acid With Ozone., An FT-IRM, prospecto Copy Study-Applied Spectroscopy 1997.
- 7.- Ilzarbe Luis Ma., Ozonización Subgingival, aplicaciones clínicas. electrozono @ electrozono.com.
- 8.- Dr. Ilzarbe L.M., El Ozono: Generalidades, aplicaciones en Medicina y Odontología. Maxillaris, Diciembre 1999.
- 9.- Rilling S.H., The possibilities of medical ozone application in light of the historical development of ozone therapy Ozonacriten 2,26 1983.
- 10.- Mattasi, R., Ozonoterapia. Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica s.r.l. Milano, Italia. 1985.
11. Bocci V., Panleau, L., Studies on the biological effects of ozone. L. Introduction of interferon gamma on human leukocytes. Hamatologia. 75.510-5.1990.

- 12.- Paulesu L., Luzzi E., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone. 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF- $\gamma$ ) on human leukocytes. *Lymphokine and Cytokine Research* 10 (5):209-412, 1991.
- 13.- Bocci V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis. *Medical Hypothesis* 39: 30-34. Longman Group U.K., 1992
14. Cooper ME., Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy *Lancet*. 1998. 352: 213-19.
- 15.- James MA, Fotherby MD., Potter JF. Screening test for microalbuminuria in non diabetic subjects and their relationship to blood pressure. *Clin. Sci. (Colch)* 1995 88 (2) 185-90.
- 16.- Hoogreen EK, Kostense PJ., Jager A., Hlive RJ., Jahobs C., Bouter Lh et al. Serum homocysteine level and protein intake are relate to risk of microalbuminuria The Hoom study. *Kidney Int*. 1998; 54; 203-209.
- 17.- Mojensen CE. MA as a predictor of clinical diabetic nephropaty. *Kidney Int*. 1987; 31: 673-689.
- 18.- Gathing W., Knigth C., Hill Rd., Screening for early diabetic nephrology; which sample to detect microalbuminuria. *Diabet Med* 1985; 2 (6): 451-5.
- 19.- Tomura S., Kawada K., Saito K, Lin YC, Endon K, Hinano C et al. Prevalence of microalbuminuria relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population. *Am J. Nephrol* 2000; 19 (1): 13-20.
- 20.- Hostetter. H., Thomas. Diabetes y riñón. En CECIL. Tratado de Medicina Interna Ciudad de la Habana. Editorial Ciencias Medicas. 2000; tomo II: (1469-72).