



Factores de riesgo en el desarrollo y progresión de insuficiencia renal terminal, la epidemia del siglo XXI

J. Luño y S. García de Vinuesa

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

A lo largo de las tres últimas décadas se ha documentado en los países desarrollados una progresiva disminución en la mortalidad referida a causas cardiovasculares (CV) como el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebro vascular (ACV), para todos los segmentos de población, según los datos del Centro Nacional para Estadísticas de Salud de los Estados Unidos de América (EE.UU.). Varios factores parecen justificar este descenso y entre ellos destaca la educación pública sobre los riesgos CV, los cambios en el estilo de vida (progresiva disminución en el número de fumadores etc.) y el acceso a los nuevos tratamientos. Sin embargo, y a pesar de ello, la incidencia de enfermedad renal terminal (IRT) ha seguido aumentando progresiva y dramáticamente, como lo demuestran también los datos de los EE.UU. publicados por el mismo organismo. La incidencia de nuevos pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) se ha triplicado en los EE.UU. en los últimos 20 años con una incidencia de 260 pacientes por millón de habitantes^{1,2,4}.

En Europa se ha observado este mismo fenómeno, aunque con un cierto retraso con respecto a los EE.UU. Las estimaciones para este año en relación con los datos previos publicados por la ERA-EDTA³, también demuestran un significativo incremento en la incidencia de IRT en las últimas décadas, aunque todavía la incidencia de pacientes con IRT en Europa es la mitad que la incidencia en EE.UU. En parte, esta diferencia puede ser debida a una menor prevalencia, al menos todavía, de diabetes e hipertensión arterial (HTA) como causas de IRT en Europa en comparación con los EE.UU. En la figura 1 se comparan las causas de IRT en EE.UU. comparati-

vamente con España y se puede observar que la Diabetes es responsable de casi la mitad de los nuevos pacientes en diálisis en los EE.UU. y juntamente con la HTA representan las tres cuartas partes de las nuevas incorporaciones a los programas de tratamiento sustitutivo renal. En España la Diabetes y la Enfermedad Vascular Renal (EVR) asociada a HTA, son responsables de IRT en menos de la mitad de los enfermos nuevos en diálisis y quizá el hecho de que en España exista un elevado porcentaje de pacientes con IRT cuya etiología es desconocida pueda ser debida a una mayor prudencia de los nefrólogos españoles a la hora de clasificar a los pacientes de EVR únicamente en base a los datos clínicos comparativamente con el criterio de los nefrólogos americanos⁵.

CAUSAS DE ESTA EPIDEMIA DE ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

¿Cuáles son las causas de esta epidemia de IRT en los últimos años? En primer lugar, el envejecimiento de la población, problema especialmente grave en Europa y más concretamente en España y por otro el alarmante incremento en la incidencia de diabetes tipo 2 (DM tipo 2) y consecuentemente de Nefropatía Diabética (ND) así como el aumento en la prevalencia de HTA asociada al envejecimiento con un insuficiente control (6-8). Y así, como se puede observar en los datos del registro de la ERA-EDTA, la proporción de pacientes más añosos va aumentando progresiva y de un modo constante en las dos últimas décadas en relación con una disminución proporcional de los más jóvenes y aumentando progresivamente la edad media de los pacientes incluidos en los programas de diálisis. También se puede ver en los datos del registro de la ERA-EDTA, un progresivo aumento en el porcentaje de ND como causa de tratamiento con diálisis crónica en las últimas tres décadas. De hecho, la ND como causa de tratamiento sustitutivo renal se podía con-

Correspondencia: José Luño
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo 46
28007 Madrid
E-Mail: joseluno@terra.es

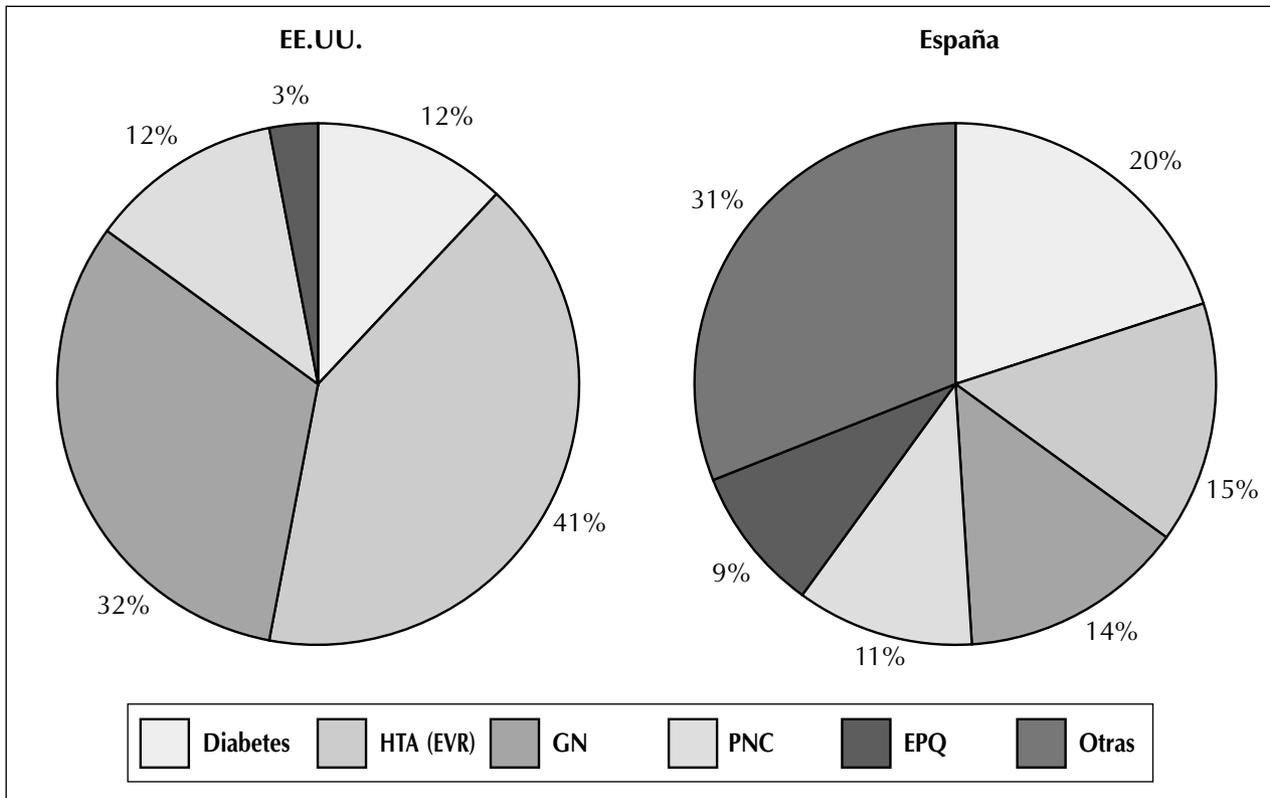


Fig. 1.—Causas de Insuficiencia Renal Terminal (pacientes que inician diálisis 1995-1996).

siderar anecdótica en 1970, pero ha ido aumentando progresivamente hasta representar más de un 20% en 1995. Actualmente, la ND es responsable de cerca del 30% de los nuevos pacientes que entraron en diálisis el año pasado en nuestro hospital en Madrid y es responsable de más del 40% de pacientes de los nuevos enfermos en diálisis en EE.UU., en las Islas Canarias y en algunas regiones alemanas^{3-5,9,10}.

Estos datos son la consecuencia de un aumento dramático en la incidencia de IRT en enfermos con DM tipo 2, en los últimos años¹⁰. A comienzos de la década de los 80, sólo uno de cada cuatro pacientes diabéticos en diálisis era diabético tipo 2, sin embargo, esta proporción se ha invertido en la última década y actualmente, más de 75% y cerca del 90 por ciento en algunas áreas, de los diabéticos con IRT son diabéticos tipo 2. Este impresionante aumento en la incidencia de nefropatía en la DM tipo 2 sobre todo en los EE.UU. de América, pero también aunque algo más tarde en los países europeos, se refleja en la figura 2, en la que se muestra la incidencia de nuevos pacientes en diálisis en algunas regiones europeas, debida a todas

las causas, DM y DM tipo 2, comparativamente con la incidencia observada en EE.UU. y en Japón. La primera diferencia significativa, es que la incidencia anual de nuevos pacientes en diálisis es el doble en EE.UU. que en Europa y una gran parte de esa diferencia es debida al elevado porcentaje de diabéticos que representan más del 40% de los nuevos pacientes que necesitan diálisis en EE.UU., la mayoría son DM tipo 2. Se puede observar una buena correlación entre la incidencia total de nuevos pacientes en diálisis y el porcentaje de diabéticos y un dato significativo es que la región española que tiene la incidencia más alta de IRT que es Canarias, también tiene la incidencia más alta de diabéticos, pero todavía hay algunas regiones en Europa como Lombardía en Italia que tiene una incidencia baja de ND^{4,5,9,10}.

Este aumento en la incidencia de Diabetes tipo 2 es debido en primer lugar, a que las Sociedades Occidentales están envejeciendo, y el porcentaje de DM tipo 2 aumenta progresivamente con la edad. En segundo lugar, también se ha observado un aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 en la población general, debido probablemente a la evo-

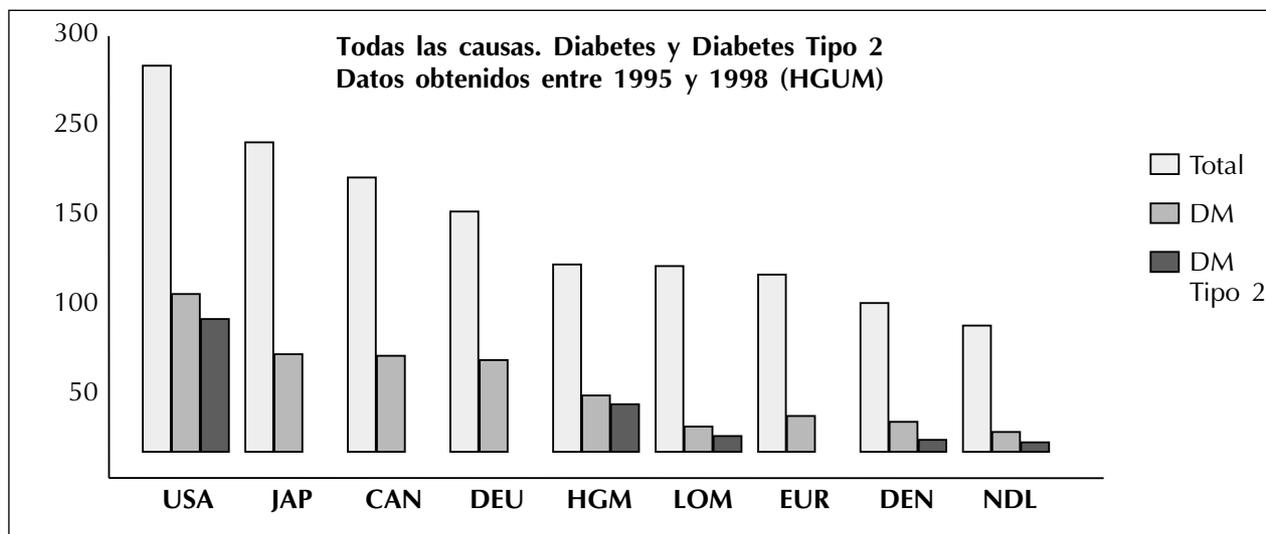


Fig. 2.—Incidencia Anual de pacientes con Insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes por millón de habitantes debido a: todas las causas, Diabetes (DM) tanto tipo 1 como tipo 2 y sólo DM tipo 2 comparando los datos de: EE.UU. de América (USA), Japón (JAP), Canarias (CAN), Alemania (DEU), Hospital Gregorio Marañón de Madrid (HGM), Lombardía en Italia (LOM), Media de Europa (EUR), Dinamarca (DEN) y Holanda (NDL).

lución de nuestras sociedades desarrolladas que se nutren con dietas de alto contenido calórico y tienen hábitos sedentarios que progresivamente aumentan el Índice de Masa Corporal (IMC). La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de Diabetes tipo 2. Finalmente, también se ha mejorado la supervivencia de los pacientes diabéticos debido a una mejor atención médica. Esta mejor supervivencia, sobre todo CV permite a un mayor número de pacientes diabéticos progresar a IRT.

Otra observación importante, es la demostración actual en contra de las opiniones clásicas¹¹ de que la incidencia de ND secundaria a Diabetes tipo 2, puede ser más elevada que la incidencia de ND secundaria a diabetes tipo 1 y así aunque el riesgo de desarrollar ND en la diabetes tipo 1 se ha reducido en los últimos 50 años al menos en un 30%, el riesgo de nefropatía está aumentando progresivamente en la Diabetes tipo 2¹²⁻¹⁴ como se puede ver en los datos de un reciente estudio epidemiológico de la Universidad de Tokio en el que se puede observar una incidencia acumulativa de ND que es el doble (44%) en los sujetos con DM tipo 2 que en los que padecen DM tipo 1 (en ambos tipos, se trata de diabetes de comienzo precoz antes de los 30 años de edad)¹³. En ese estudio también se observa como la incidencia de ND ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos años en el caso de la diabetes tipo 1, pero sin embargo, no ha variado la incidencia de ND en el caso de la Diabetes tipo 2. Igualmente los

datos obtenidos por Nelson en la incidencia acumulativa de proteinuria en los últimos 40 años en los Indios Pima, que es una población del norte de Arizona en los EE.UU. muy susceptible de desarrollar Diabetes tipo 2, observa un impresionante aumento en la incidencia de proteinuria a lo largo de las últimas 4 décadas, que se incrementa progresivamente hasta casi duplicar el riesgo de nefropatía y es bastante impresionante el hecho de que casi el 90% de los Indios Pima con Diabetes tipo 2 desarrollarán nefropatía a los 30 años del inicio de la Diabetes. Y esta elevada proporción de ND entre los Indios Pima ocurre a pesar de significativas mejoras en las cifras plasmáticas de colesterol, glucosa y mejor control de la presión arterial (PA), lo que sugiere que en estos indios los cambios medioambientales y culturales o de estilo de vida podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la ND. En este estudio, el único cambio observado es un progresivo aumento en el IMC de los indios Pima¹⁴.

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Una vez establecida la Diabetes ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar ND? El principal factor de riesgo en el desarrollo de ND tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2 es la hiperglucemia mantenida y así, se observa en los datos obtenidos del Dia-

betes Complication and Control Trial (DCCT) que el tratamiento intensivo con múltiples inyecciones de insulina que consigue un mejor control glucémico y de Hb A1C, es capaz de reducir significativamente el riesgo de desarrollar ND, aunque este efecto positivo únicamente es aparente a los tres años de seguimiento¹⁵. El otro factor de riesgo importante en el desarrollo de ND es la HTA y así el estudio británico UKPDS¹⁶ ha demostrado que el control estricto de la PA tanto con un betabloqueante (BB) atenolol como con un inhibidor del enzima de conversión (IECA) captopril, es capaz de reducir la aparición tanto de complicaciones micro como macrovasculares de la Diabetes tipo 2 y ello a pesar de que en este estudio el control estricto de la PA no era tan estricto según las recomendaciones actuales (objetivo < 150/85 mm de Hg) y el control menos estricto (< 180/105 mm de Hg) realmente era un control de PA muy pobre. Los datos obtenidos mostraron claramente que un mejor control de la PA tanto con captopril como con atenolol, en pacientes hipertensos con DM tipo 2, redujo significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones fatales y no fatales tanto macro como microvasculares de la Diabetes, a lo largo de un período de seguimiento de más de nueve años. Aunque este estudio no pudo demostrar ninguna diferencia significativa al utilizar IECA comparativamente con el BB, sin embargo, el porcentaje de pacientes en tratamiento con captopril que progresaron a proteinuria clínica fue la mitad que el porcentaje de aquellos tratados con atenolol que progresaron a nefropatía, aunque este hecho no fue significativo $p < 0,09$ ¹⁶.

Un reciente estudio, el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)¹⁷, diseñado para analizar el efecto del bloqueo del Sistema Renina Angiotensina (SRA) con un IECA, ramipril contra placebo sobre el riesgo CV, ha demostrado que el tratamiento con ramipril es capaz de reducir muy significativamente el riesgo cardiovascular de IM, ACV o muerte de causa CV, pero también redujo el riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2 en los sujetos previamente normoglucémicos y de desarrollar y progresar la ND en los sujetos previamente diabéticos. Esta reducción del riesgo se obtuvo a pesar de mínimas variaciones de la PA únicamente un máximo de 3 mm de Hg de PAS y de 1,5 mm de Hg en la PAD en el grupo tratado con ramipril comparativamente con el placebo.

LA HTA NO CONTROLADA ES UN IMPORTANTE FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE IRT

El otro factor de riesgo en el desarrollo de IRT es la HTA mal controlada y así de acuerdo con los datos del *screening* del Multiple Risk Factor Intervention

Trial (MRFIT) así llamado también por que únicamente participaron varones en el estudio, el riesgo relativo de desarrollar IRT a lo largo de 16 años en más de 300.000 varones americanos, se incrementaba progresivamente y para todos los niveles de PA, dependiendo de las cifras tensionales según la clasificación del 5º informe del JNC y así con la referencia de riesgo 1 para los varones con TA óptima, el riesgo asciende progresivamente para los distintos grados de HTA siendo de 10 para la HTA de grado 3 y de 20 para la HTA de grado 4. Este riesgo es superior para la población negra afroamericana que para la población blanca¹⁸. Tampoco existe ninguna duda de que el control de la PA disminuye el riesgo de insuficiencia renal. En un estudio realizado por Mitchell Perry, se observa que el riesgo de IRT disminuye progresivamente en relación con la reducción de la PA sistólica. En esta observación, el riesgo de desarrollar IRT se reduce a la mitad cuando la PAS disminuye entre 16-20 mm de Hg y casi unas dos terceras partes cuando el control de la PAS implica una reducción de más de 20 mm de Hg¹⁹.

Quizá se pueda explicar mejor el hecho de un progresivo incremento en la proporción de pacientes con IRT cuya causa estaría en la HTA no controlada si tenemos en cuenta, la clara insuficiencia en el porcentaje de pacientes hipertensos bien controlados y así, los últimos datos publicados sobre porcentaje de control de la PA demuestran un pobre control que en EE.UU. y Europa oscila entre el 27% de control en cifras < 140/90 mm de Hg en EE.UU. y un mínimo de 6% en el Reino Unido. Las cifras de España del 16% están en la media europea⁶⁻⁸. Si además tenemos en cuenta que estamos hablando de los hipertensos en tratamiento, lo que supone aproximadamente la mitad de todos los hipertensos. Estos datos significan que únicamente entre el 3% y el 15% de los hipertensos presentan un adecuado control de sus cifras tensionales. El incremento en la prevalencia de HTA debido al envejecimiento, con tal pobre control tensional justifica el incremento de IRT secundaria a daño vascular renal.

En un estudio realizado por Rostand y publicado en 1989 se analizó la evolución renal de 94 pacientes con HTA esencial tratada. Todos ellos tenían Cr < 1,5 mg/dl. A los 5 años de seguimiento se observó que un 16% de los sujetos que habían mantenido aparentemente controlada la PA en cifras de PAD < 90 mm de Hg, presentaron sin embargo un progresivo incremento de las cifras de Cr. Estos datos probablemente significan que en los sujetos susceptibles o con afectación renal previa el clásico control de PA en cifras < 140/90 mm de Hg puede no ser suficiente y requerir para reducir el riesgo renal un control más estricto de la PA²⁰.

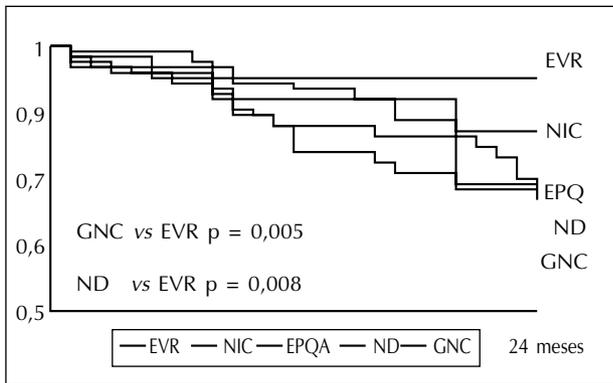


Fig. 3.—Supervivencia renal actuarial dependiendo de la enfermedad causal de la IRC.

Lo que sí parece haber mejorado en la última década es la rapidez en la progresión de la IRT y así, comparando los datos obtenidos por Saulo Klahr en 1985²¹ con los datos del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) una década más tarde, se puede observar una mejora en la progresión media a IRT de cerca de 2 ml/min/año^{22,23}. El mejor control de la PA y los nuevos fármacos bloqueantes del SRA como los IECA quizá pueda ser responsable de este enlentecimiento.

FACTORES DE RIESGO EN LA PROGRESIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

Una vez que se desarrolla la IRC y se pierde una cantidad crítica de masa renal, independientemente de cuál sea su causa, la IR progresa a velocidad variable hasta la situación de IRT y existen una serie de factores que contribuyen a esta progresión y así, para prevenir la evolución a IRT es necesario identificar estos factores de progresión. Nosotros hemos estudiado los factores de riesgo en la progresión a IRT en 613 pacientes con diversas nefropatías seguidos en nuestra clínica nefrológica durante dos años²⁴. En la figura 3, se puede observar la supervivencia renal (diálisis o fallecimiento) dependiendo de la enfermedad de base y así la EVR en la que se supone que la HTA es causa de la enfermedad renal y la nefropatía intersticial (NIC) evolucionan más lentamente a la IRT que la enfermedad poliquística (EPQ) del adulto la glomerulonefritis crónica (GNC) o la ND (aunque en el caso de la EPQ esta peor evolución no llega a alcanzar niveles de significación estadística debido al escaso número de pacientes afectados de EPQ).

En un análisis de regresión logística múltiple sobre aquellas variables que habían demostrado una co-

relación significativa en los análisis de regresión univariable hemos observado que las variables independientes predictoras del riesgo de progresar a IRT eran aparte de la menor función renal al inicio, el sexo varón, la severidad de la proteinuria y la hipertensión arterial, lo que hace sugestivo el hecho de que la intervención para frenar estos factores, el estricto control de la PA con fármacos de probada acción antiproteinurica como los bloqueantes del SRA sobre todo en varones, sea capaz de frenar la progresión a la IRT. Según nuestros datos, el factor de progresión más potente es la proteinuria y así, cuando se analiza la supervivencia renal dependiendo de la proteinuria y de la PA se observa que el potente efecto negativo de la mayor proteinuria sobre la progresión a IRT prácticamente enmascara el efecto negativo de la HTA sobre esta progresión. También hemos analizado el efecto sobre la progresión renal del tratamiento con IECA y observamos que los pacientes que están en tratamiento con IECA tienen una mejor supervivencia renal que los pacientes no tratados con IECA. Este hecho se observa tanto en los pacientes con ND como en todos los pacientes con IRC, aunque es más significativo en los pacientes diabéticos.

Debido a que en los análisis de regresión logística múltiple observamos que la pertenencia al sexo varón era una variable independiente predictiva de la progresión a IRT, también hemos analizado la supervivencia renal actuarial dependiendo del sexo en aquellas nefropatías que progresaban con mayor rapidez a la IRT como son la GNC, la ND y la EPQ y hemos observado que en todas ellas, los varones evolucionan más rápidamente a IRT que las mujeres, aunque estos datos únicamente son significativos en el caso de la ND (67% vs 85% p = 0,03).

NECESIDAD DE UN ESTRICTO CONTROL DE LA PA PARA REDUCIR LA RAPIDEZ EN LA PROGRESIÓN A INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

La necesidad de un estricto control de la PA para reducir la progresión a la IRT, sobre todo en las enfermedades renales que cursan con proteinuria parte del estudio americano del MDRD^{22,23}, un estudio en principio diseñado para analizar el efecto de la dieta baja en proteínas sobre la progresión de la IR. El estudio se realizó en dos grupos dependiendo de la función renal que fueron randomizados a dieta normal en proteínas, baja en proteínas y muy baja en proteínas y además fueron asignados aleatoriamente a control convencional de la PA con un objetivo de PA media (PAM) de 107 (140/90) mm Hg o a control estricto con objetivo de PAM de 92 (125/75) mm

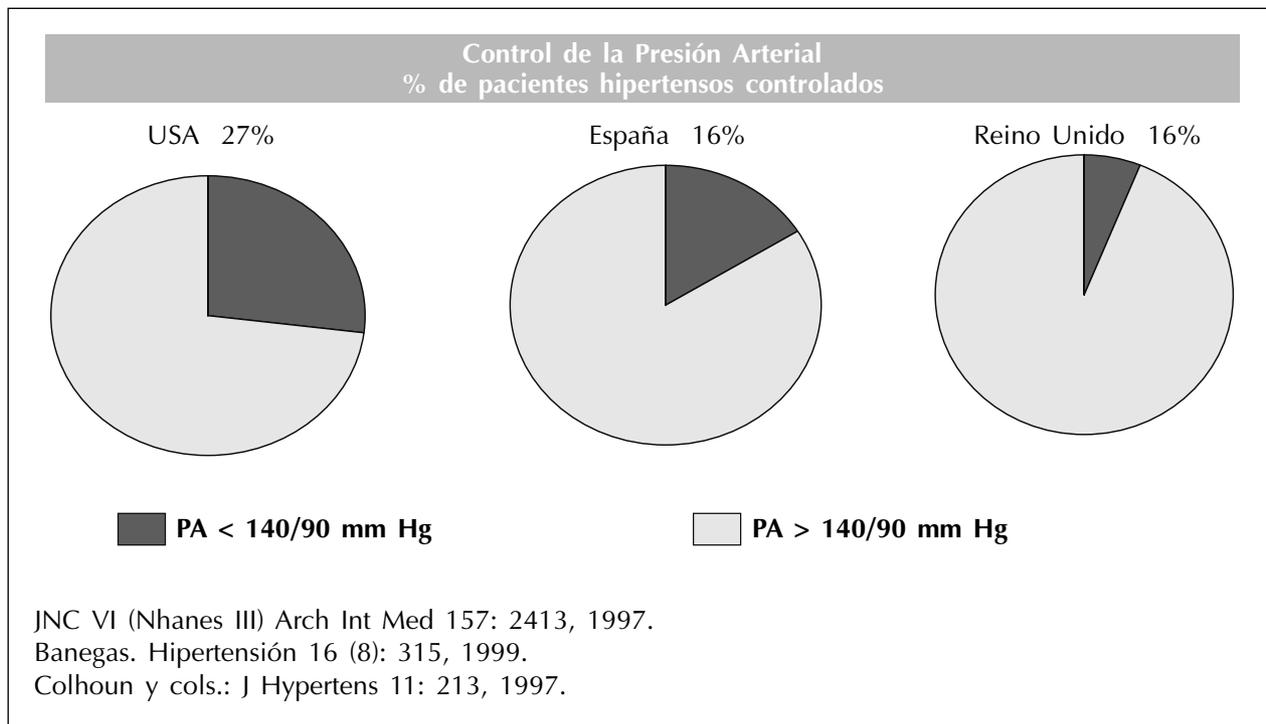


Fig. 4.—Porcentaje de enfermos hipertensos en tratamiento que mantienen cifras de PA controladas en cifras inferiores a 140/90 mm de Hg. Comparando los datos más recientemente publicados en los EE.UU. de América (USA) con los datos obtenidos en España y en el Reino Unido.

Hg y aunque los resultados del efecto de la dieta de restricción proteica fueron bastante decepcionantes, ya que después de un seguimiento de 2,2 años, el efecto de la dieta baja en proteínas fue significativo aunque escaso en el grupo A y la dieta muy baja en proteínas no demostró beneficio en el grupo B, el estricto control de la PA en ambos grupos fue capaz de reducir significativamente la progresión a IRT. Quizá el dato más importante obtenido del MDRD fue la observación de que en ambos estudios, la proteinuria fue el principal factor predictor del riesgo de progresar a IR y en los enfermos con proteinuria superior a 1 g/día, la progresión a la IRT era significativamente menor en el grupo asignado a control estricto de la PA. Por ello y a partir de este trabajo el 6º informe del JNC recomienda el estricto control de la PA en cifras inferiores a 125/75 mm de Hg en los enfermos con proteinuria superior a 1 g/día para frenar la rápida progresión de la IR⁶.

En los pacientes con nefropatía diabética, Bakris en un meta-análisis en el que analiza todos los estudios en pacientes con ND tipo 2 de más de tres años de seguimiento observa una significativa correlación entre el control de la PA y una menor progresión de la IR²⁵. Aparte del estricto control de la PA el empleo

de fármacos antihipertensivos bloqueantes del SRA) parecen tener un efecto antiproteinúrico y protector renal añadido al propio efecto antihipertensivo y así Kasiske en un meta-análisis de 100 estudios sobre el efecto de distintos antihipertensivos sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con ND observa que los IECA tienen mayor efecto antiproteinúrico y protector de la función renal que otros antihipertensivos como BB o Calcioantagonistas²⁶.

En el estudio prospectivo randomizado del grupo italiano de estudios epidemiológicos en nefrología (GISEN), se valora el efecto del IECA ramipril frente a placebo sobre la progresión de la IR en 352 pacientes en este caso con nefropatías primarias no diabéticas^{27,28}. En este estudio se concluye que en los pacientes con proteinuria superior a 3 g al día tratados con ramipril se reduce la proteinuria y se frena la caída del filtrado glomerular, que se relaciona significativamente con el decremento de la proteinuria, pero no con la disminución de la presión arterial sistémica.

Otro hecho importante a destacar es la falta de relación entre la dosis antihipertensiva y antiproteinúrica de los IECA o ARA. En un estudio en que se trataron con el IECA lisinopril, titulado a dosis cre-

cientes, durante 4 semanas, pacientes con nefropatía IgA y proteinuria, se pudo observar que para el mismo efecto sobre la PA, dosis crecientes de lisinopril eran capaces de obtener una mayor respuesta antiproteinúrica²⁹. Este hecho también se ha observado utilizando Antagonistas de los receptores de la angiotensina II³⁰. Por ello, si consideramos que el efecto antiproteinúrico de los bloqueantes del SRA es un efecto terapéutico positivo para frenar la progresión a la IRT, para lograr maximizar este efecto posiblemente no sea suficiente el empleo de dosis clásicamente consideradas como antihipertensivas y haya que incrementar la dosis para obtener un mayor efecto sobre la proteinuria.

BIBLIOGRAFÍA

- Burt VL, Cutler JA, Higgins M y cols.: Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 26: 60-69, 1995.
- National Center for Health Statistics: Health, United States. Hyattsville, Md: US Public Health Service, 1997.
- Berthoux F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D: Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* Oct; 14 (10): 2332-42, 1999.
- The United States Renal Data System:USRDS 1994 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1994.
- García López FJ, Robles R, Gentil MA, Lorenzo V, Clèries M, García Blasco MJ, Arrieta J: en representación del Grupo de Registros de Enfermos Renales de España Comparación de la incidencia, prevalencia, modalidades de tratamiento y mortalidad en pacientes con tratamiento renal sustitutivo en cinco comunidades autónomas españolas en el período 1991-1996. *Nefrología* 19: 5, 1999.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (Nhanes III) *Arch Int Med* 157: 2413, 1997.
- Banegas: *Hypertension* 16 (8): 315, 1999.
- Colhoun y cols.: *J Hypertens* 11: 213, 1997.
- Ritz E, Stefanski A: Diabetic Nephropathy in Type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
- Raine AE: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 diabetic patients in Europe. *Dia-betologia* 36: 99-104, 1993.
- Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21: 730-738, 1982.
- Hasslacher C, Ritz E, Whal P, Michael C: Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-863, 1989.
- Yokoyama H, Okudaira M, OTAN T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 58: 302-311, 2000.
- Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH: An epidemic of proteinuria in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 54: 6: 2081-2088, 1998.
- Anónimo: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342: 6, 381-9, 2000.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of Atenolol and Captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 342: 3, 145-53, 2000.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J: End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 277: 16, 1293-8, 1997.
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 4 Pt 1, 587-94, 1995.
- Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension *N Engl J Med* 320: 11, 684-8, 1989.
- Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *New Engl J Med* 318: 1657-1666, 1988.
- Klahr S, Levey AS, Beck G, J Gaggiola AW, Hunsicker L, JW Kusek G, Striker A: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
- Modificación of Diet in Renal Disease Group: *Kidney Int* 51: 1908, 1997.
- Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá FJ, Lorenzo I, Rodríguez P, Dall'Anese C, Rodríguez A, Valderrábano F. Factores Predictivos en la progresión de la enfermedad renal *Nefrología* 19: 6, 523-531, 1999.
- Bakris GL: *Diabetes Res Clin Pract.* 39 (Supl.): S35-42, 1998.
- Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 2, 129-38, 1993.
- Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk to terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *The Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
- Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi A: For the Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition and blood pressure control on chronic non-diabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 9: 2096-2101, 1998.
- Palla R, Panichi V, Finato V, Parrini M, Andreini B, Bianchi AM, Giovannini L, Migliori M, Bertelli AA: Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int J Clin Pharmacol Res* 14: 1, 35-43, 1994.
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, De Jong PE: Is the proteinuric effect of ACE inhibitor mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-867, 1994.