



Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular

F. Valdés, D. Lorenzo, X. Calviño, M. Cao, C. Fernández Rivera y M. Pérez Fontán

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña.

La nefropatía diabética, definida por la presencia confirmada, al menos en 2 ocasiones en un intervalo de 3-6 meses, de albuminuria superior a 300 mg/día en ausencia de otras causas, es un síndrome evolutivo caracterizado por un incremento creciente en la excreción de albúmina, desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y disminución progresiva de la función renal. Esta entidad, y en particular la secundaria a diabetes tipo 2, es una de las principales causas, y la de mayor crecimiento, de Insuficiencia Renal Terminal (IRT) en nuestro país, en Europa, EE.UU. y Japón¹.

La diabetes mellitus (DM) es, además, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular de los pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis o en tratamiento sustitutivo². La supervivencia de los pacientes diabéticos con proteinuria tras 40 años de enfermedad es sólo del 10%, en contraposición al 70% de los que no la tienen, y el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica es 15 veces superior entre los enfermos con DM tipo 1 y proteinuria en comparación con los normoalbuminúricos³. En pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria (MAB) o proteinuria, la supervivencia a 10 años es del 30% en comparación con el 55% que alcanzan los pacientes con normoalbuminuria⁴.

En los últimos años, y gracias al mejor control de la glucemia y de las complicaciones diabéticas, así como a un manejo más racional de los factores de riesgo cardiovascular, la mortalidad secundaria a DM está decayendo. Así, en los años 90 ha descendido a un 20% a 10 años en contraposición al 80% en ese mismo intervalo temporal de los años 50³.

Los avances experimentados con las diferentes modalidades de diálisis y trasplante, incluyendo el combinado de páncreas y riñón, proporcionan un abanico de alternativas terapéuticas con excelentes resultados y calidad de vida a los pacientes con nefropatía diabética evolutiva en situación de IRT, impensables hasta hace pocos años. La mejor comprensión de los mecanismos patogénicos involucra-

dos en el daño renal y las posibles estrategias de intervención deberán conducir a un estancamiento, y posterior declive, en la incidencia de nefropatía y enfermedad renal terminal en los pacientes con DM en el futuro próximo.

La evolución de la enfermedad renal en la DM ha sido mejor definida en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2. En la diabetes tipo 1 se distinguen 5 estadios, caracterizados por substratos funcionales y estructurales diferentes tal y como se resumen en la tabla I⁵. Por su parte, la información sobre la evolución de la nefropatía en la diabetes tipo 2 es más limitada. En estos pacientes se sabe que en el momento del diagnóstico entre un 30-40% tienen un filtrado glomerular (GFR) elevado⁶ sin modificaciones en el flujo plasmático renal efectivo, por lo que la fracción de filtración permanece elevada⁷ e induce hipertensión capilar glomerular, un mecanismo muy importante en la evolución de la nefropatía en estos pacientes. Como en los pacientes con diabetes tipo 1, el GFR permanece estable hasta la fase de MAB y desarrollo de HTA, y posteriormente declina con una variabilidad más amplia (5-10 ml/min/año) de lo que ocurre en los pacientes con diabetes tipo 1, aunque en el mismo enfermo es predecible y se correlaciona con los niveles de tensión arterial.

MICROALBUMINURIA

El incremento en la excreción de albúmina es a la vez un marcador precoz y un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía evolutiva en pacientes con DM⁸⁻¹⁰. La MAB debe ser definida con rigor y precisión, especificando el tipo de muestra tomada, el método usado y la confirmación de los valores en 3 muestras sucesivas con un intervalo mensual (tabla II).

Microalbuminuria en la diabetes tipo 1

La probabilidad de progresión de MAB a nefropatía está en parte determinada por el tipo y duración de la diabetes. En la diabetes tipo 1 la afectación renal clínicamente evidente comienza generalmente a los 10-15 años del diagnóstico inicial; no obstan-

Correspondencia: Dr. D. Francisco Valdés
Hospital Juan Canalejo
Xubias de Arriba, 84
15005 A Coruña

Tabla I. Evolución de la enfermedad renal en la diabetes tipo 1

	Hiperfiltración	Nefropatía incipiente	Nefropatía establecida
	Estadio 1-2 (0-5 años)	Estadio 3 (5-15 años)	Estadio 4-5 (15-25 años)
Cambios funcionales	↑ GFR (25-50%) ↑ FSR 9-14%	Microalbuminuria Hipertensión	↓ GFR Proteinuria Síndrome nefrótico
Cambios estructurales	Hipertrofia renal	Expansión mesangial Engrosamiento membrana basal Hialinosis arteriolar	Nódulos mesangiales Fibrosis tubulointersticial

GFR: Tasa de filtrado glomerular.
FSR: Flujo sanguíneo renal.

Tabla II. Rango de excreción urinaria de albúmina

	Excreción urinaria de albúmina	
	Muestra 24 horas (mg/día)	Muestra nocturna (µg/min)
Normoalbuminuria	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-300	20-200
Proteinuria	> 300	> 200

te, los pacientes que no desarrollan proteinuria tras 20 años de enfermedad tienen un riesgo de padecer enfermedad renal evidente de sólo un uno por ciento por año¹⁰, y menos del 50% tienen riesgo de progresión¹¹. La mayoría de los pacientes con MAB en los diez primeros años de evolución de la diabetes progresan a proteinuria; por el contrario, la progresión de la nefropatía sucede sólo en la mitad de pacientes con desarrollo de MAB más tardía¹². La magnitud de este riesgo se estimó en una afectación del 18% cuando la MAB se evidenció tras 15-20 años de enfermedad diabética¹³, y no es sorprendente que la incidencia de enfermedad renal sea baja (4% a 14 años y 9% a 23 años) en pacientes sin MAB¹¹.

Además de la asociación con nefropatía, la MAB también se asocia con HTA. Los pacientes con diabetes tipo 1 generalmente son normotensos si la excreción de la albúmina es normal o sólo ligeramente aumentada¹⁴. La tensión arterial normalmente se incrementa a los 3 años del desarrollo de MAB¹⁵. Por otra parte, la incidencia de HTA es aproximadamente de un 15 a un 25% en todos los pacientes con MAB, y superior en caso de nefropatía evidente¹⁶.

Microalbuminuria en la diabetes tipo 2

Hasta el 20-40% de los pacientes con diabetes tipo 2 y MAB progresan a nefropatía en 10

años^{10,17,18}. Entre los factores que contribuyen a la progresión destacan la hiperglucemia, la HTA y el hábito de fumar¹⁸. En algunos grupos étnicos la progresión y severidad de la nefropatía es superior^{19,20}. Algunas de las diferencias en el comportamiento y evolución de la nefropatía en la diabetes tipo 1 y 2 pueden estar sesgadas por la edad (los pacientes con diabetes tipo 1 son más jóvenes) y por la naturaleza de la MAB, que en el caso de la diabetes tipo 2 no siempre es secundaria a nefropatía diabética, y puede estar inducida por nefroangiosclerosis u otras enfermedades. En cualquier caso, el curso de la progresión renal cuando se produce es similar en ambos tipos de enfermedad como demuestra un estudio realizado en 34 pacientes susceptibles, en los cuales tras 4 años de seguimiento se observó una caída media del GRF de 0,93 mL/min/mes, una proporción similar a lo observada en los pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía progresiva¹⁹.

Microalbuminuria y enfermedad cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de morbimortalidad en el paciente diabético y se ha demostrado que la MAB es un factor de riesgo añadido para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en ambos tipos de diabetes²¹⁻²⁴, así como en pacientes con HTA esencial^{25,26}. Precisamente, los resultados de algunos estudios realizados en pacientes con HTA esencial pueden explicar los mecanismos mediante los cuales la MAB puede producir daño cardiovascular. En concreto, se ha encontrado una asociación entre MAB e hipercolesterolemia con disminución de lipoproteínas de alta densidad, incremento de factor Von Willebrand o de homocisteína, que es un factor independiente de riesgo cardiovascular^{25,27,28}.

Aunque no implican una relación causal estricta, los resultados recientes del análisis de un subgrupo de 1.160 pacientes diabéticos tipo 1 en el DCCT demostraron que los grados progresivos de albuminuria se asociaban con un aumento en las lipoproteínas de baja densidad, lo que sugiere que puede ser la dislipemia asociada la responsable del incremento del riesgo cardiovascular asociado a MAB²⁹.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

El manejo óptimo del enfermo diabético, desde la perspectiva del nefrólogo, debe incluir los cuidados del paciente en fases muy precoces de la enfermedad con el objetivo de prevenir, y en su caso impedir o limitar la evolución de la nefropatía si ésta se produce. Por eso, los objetivos a cubrir con estos pacientes se pueden resumir así:

- Limitar el daño vascular y en consecuencia la aparición de enfermedad renal específica.
- Minimizar los riesgos de evolución desde la MAB a la proteinuria y desde ésta al desarrollo de insuficiencia renal progresiva y terminal.
- Poner en marcha estrategias de cardioprotección.
- Optimizar el tratamiento sustitutivo mediante diálisis y trasplante.

Desde el punto de vista práctico, y en el estado actual de los conocimientos disponibles, las medidas a tomar para cumplir con esos objetivos se concretan en el mantenimiento estricto de la glucemia en niveles adecuados, el control de la tensión arterial y de la proteinuria, y el manejo de la hiperlipidemia. En situación de IRT se tratará de elegir la forma más adecuada de tratamiento sustitutivo, teniendo en cuenta, sobre todo, su estado cardiovascular.

CARDIOPROTECCIÓN

La DM es un factor independiente de riesgo cardiovascular, por lo que la prevención y cardioprotección del paciente diabético en cualquier fase de la enfermedad y en cualquier forma de tratamiento sustitutivo debe ser una prioridad para el nefrólogo clínico. El proyecto HOT (Hipertensión Optimal Treatment) estableció, tras el estudio de 18.790 pacientes hipertensos tratados con felodipino y otros agentes en un proceso de cinco pasos para conseguir un nivel de presión arterial diastólica inferior a 90 mmHg o a 85 mmHg o a 80 mmHg, que la morbi-mortalidad cardiovascular descendía significativamente con la reducción de la tensión diastó-

lica, y que este efecto era aún superior en los diabéticos, en los que la disminución del riesgo cardiovascular fue del 51% entre los pacientes con tensión arterial diastólica entre 80 y 90 mmHg y aquellos con una tensión diastólica menor de 80 mmHg³⁰.

Se han realizado diferentes estudios —UKPDS³¹, CAPPP³², HOPE³³, SYST-EUR³⁴, ABCD³⁵ y FACET³⁶— respecto a cuál puede ser el mejor agente antihipertensivo para optimizar la cardioprotección que se puede conseguir con el descenso de la presión arterial (tabla III). Prácticamente en todos los estudios se comprobó una reducción del riesgo cardiovascular con el control de la tensión arterial, y este efecto fue superior en cada subgrupo de pacientes diabéticos. También se comprobó, con la excepción del UKPDS, que los beneficios fueron superiores con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) respecto a otros agentes. Los resultados conjuntos de cuatro de estos estudios (ABCD, CAPPP, FACET y UKPDS) han sido revisados en un meta-análisis reciente, concluyendo que en los tres primeros el empleo de IECAs redujo el riesgo de infarto de miocardio, de aparición de eventos cardiovasculares y de la mortalidad total, sin que estos resultados se pudieran explicar únicamente por los cambios en las cifras de la tensión arterial³⁷. Estos hallazgos, no obstante, no fueron confirmados por el UKPDS, por lo que la cuestión del captopril vs atenolol sigue abierta.

DIÁLISIS Y TRASPLANTE

En situación de IRT, el tratamiento del paciente diabético no difiere del utilizado para otras formas de enfermedad renal: diálisis —hemodiálisis (HD)/diálisis peritoneal (DP)— o trasplante. Dependiendo de los recursos, y de las características de

Tabla III. Ensayos sobre tratamiento antihipertensivo y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

IECAs VS TERAPIA CONVENCIONAL

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³¹
Captopril Prevention Project (CAPPP)³²
Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)³³

DIHIDROPIRIDÍNICOS VS PLACEBO

Systolic Hypertension in Europe Trial (SYST-EURO)³⁴

IECAs VS DIHIDROPIRIDÍNICOS

Appropriate Control of Blood Pressure in Diabetes (ABCD)³⁵
Fosinopril vs Amlodipine Cardiovascular Events (FACET)³⁶

las listas de espera, muchos pacientes diabéticos son excluidos de los programas de trasplante por su mayor edad y comorbilidad. En los últimos años, los resultados obtenidos con el trasplante combinado reno-pancreático lo han convertido en una alternativa razonable en el tratamiento de estos pacientes.

No se han observado diferencias claras en la supervivencia de los pacientes según el tipo de diálisis efectuado. Muchos de los estudios recogen el sesgo de la selección de pacientes de tal modo que los más jóvenes y con menor comorbilidad son trasplantados y los que quedan en diálisis, con una mayor edad y comorbilidad, pueden ser derivados a una u otra técnica de diálisis. Es muy difícil por problemas éticos obvios realizar un estudio prospectivo aleatorizado que compare el pronóstico a largo plazo con DP o HD. Los datos de los registros y de algunos estudios multicéntricos o de centros singulares muestran resultados contradictorios. El USDRS (United States Renal Data System) estima que la mortalidad en DP es un 19% superior que en HD y que el riesgo se incrementa en los pacientes diabéticos y mayores de 55 años. Por el contrario, el Registro Canadiense estima que el riesgo de muerte es un 14% menor en los pacientes diabéticos en DP por encima de 64 años que en HD. Las diferencias entre estos Registros pueden ser debidas a la diferente experiencia en uno y otro país con la DP —en Canadá es la modalidad de diálisis para el 48% de los pacientes y en EE.UU. sólo alcanza el 22%—, al no encontrar otras diferencias en las características de los pacientes tales como comorbilidad cardiovascular, estado nutricional, edad, o adecuación de la diálisis^{38,39}.

El trasplante renal, cuando es posible, es la mejor opción terapéutica para el paciente diabético con IRT. Recientemente se ha establecido de forma contundente que los pacientes con diabetes tiene menor riesgo de muerte, y por tanto unas expectativas de vida muy superiores cuando son trasplantados respecto a su permanencia en diálisis en lista de espera para trasplante (fig. 1)⁴⁰. No obstante, la supervivencia de los diabéticos trasplantados es menor que la observada en pacientes no diabéticos, ya que está condicionada por el exceso de mortalidad cardiovascular asociado a la diabetes. La supervivencia del injerto es similar a la de los receptores no diabéticos si se censan los resultados teniendo en cuenta los fallecimientos con injerto funcionante.

Los tres rasgos que definen la especificidad del receptor diabético de un trasplante tienen que ver con la búsqueda y reparación, si es posible, de factores de riesgo cardiovascular previos al trasplante, el manejo de la inmunosupresión apropiada y las medidas para evitar la progresión de las complicaciones de la diabetes y de la recidiva de la nefropatía en el injerto.

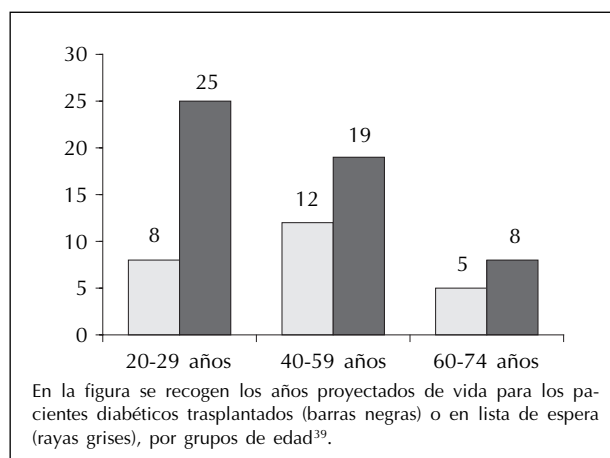


Fig. 1.—Expectativas de vida media en pacientes diabéticos en lista de espera o tras trasplante renal por tramos de edad.

Dado que la alta incidencia de mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos no puede ser explicada únicamente por enfermedad coronaria oclusiva, otros factores como la hipertrofia ventricular izquierda y la consiguiente alteración en la demanda de oxígeno deben jugar un papel importante. Sin embargo, lo cierto es que la incidencia de enfermedad coronaria, a menudo asintomática, es muy frecuente en pacientes diabéticos candidatos a trasplante, y que la investigación e intervención agresivas previas al trasplante reducen dramáticamente el riesgo posterior⁴⁰.

CONCLUSIONES

La DM, particularmente la diabetes tipo 2, emerge como una de las enfermedades más prevalentes en los países desarrollados y en algunas comunidades específicas en el último cuarto de siglo. Su impacto sobre los Sistemas de salud y sobre los programas renales y cardiovasculares es enorme, y sin duda se incrementará en el futuro más próximo. En las últimas décadas se han hecho esfuerzos muy notables en la asistencia a estos pacientes, fruto de una intensa labor de Investigación básica y clínica. En la actualidad, se conocen mejor los mecanismos y los factores de riesgo involucrados en la aparición de la enfermedad renal y en la elevada morbi-mortalidad cardiovascular de estos pacientes, posibilitando el despliegue de estrategias de intervención eficaces desde fases precoces de la enfermedad. Por otra parte, el trasplante renal o el reno-pancreático se han consolidado como alternativas con éxito en el tra-

tamiento de la enfermedad renal terminal. El papel globalizador del nefrólogo clínico y su visión integral del enfermo renal le harán estar en la vanguardia del tratamiento de la DM en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Lorenzo V, Martín Urcuyo B: Análisis epidemiológico del incremento de Insuficiencia Renal Terminal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* Vol XX (Supl. 5): 77-81, 2000.
- Pérez Fontán M, Rodríguez Carmona A, García Falcón T, Trascos C, Fernández Rivera C, Valdés F: Determinantes precoces de supervivencia en hemodiálisis hospitalaria y diálisis peritoneal. *Nefrología* Vol XIX. Nº 1. 61-69, 1999.
- Vora JP, Chattington PD, Ibrahim H: Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy. En *Comprehensive Clinical Nephrology*. Cap. 34. 1-11 RJ Johnson y J Feehally (eds.). London: Mosby, 2000.
- Chan JCN, Cheung CK, Cheung MTF Swaminathan R, Critchley JA, Cockram CS: Abnormal albuminuria as predictor of mortality and renal impairment in Chinese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 18: 1013-1016, 1995.
- Mogensen CE: How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* 46 (Supl. 2): 104-111, 1997.
- Vora JP, Doblen J, Dean JD y Thomas D, Williams JD, Owens DR, Peters JR. Renal haemodynamics in newly presenting non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41: 829-835, 1992.
- Rudberg S, Osterby R: Decreasing glomerular filtration rate-an indicator of more advanced diabetic glomerulopathy in the early course of microalbuminuria in IDDM adolescents. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1149-1154, 1997.
- Mogensen CE: Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 39: 761-767, 1990.
- Ruggenti P, Remuzzi G: Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 9: 2157-2169, 1998.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR: Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 317: 1390-1398, 1987.
- Mogensen, CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31: 673-689, 1987.
- Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS: Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 79: 30-37, 1996.
- Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop LC: Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of long duration. *BMJ* 305: 1051-1053, 1992.
- Fioretto, P Steffes MW, Mauer SM: Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 43: 1358-1364, 1994.
- Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T: Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 39: 245-249, 1990.
- Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK: Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 14 (Supl. 4): 13-26, 1991.
- Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 44: 916-923, 1995.
- Nelson DG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 335: 1636-1643, 1996.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 118: 577-581, 1993.
- Feldt-Rasmussen B. Mathiesen ER, Deckert T: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 2: 1300-1304, 1986.
- Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-741, 1992.
- Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340: 319-323, 1992.
- UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and association with hypertension, hyperglycaemia, and hypertriglyceridaemia. *Diabetología* 36: 1021-1029, 1993.
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1093-1100, 2000.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 34: 973-995, 1999.
- Calviño J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sánchez-Guisande D: Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 34: 996-1001, 1999.
- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell’Omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F y cols.: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 344: 14-18, 1994.
- Hoogveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, Donker AJ, Stehouwer CD: Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* 54: 203-209, 1998.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
- 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.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611-616, 1999.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The

- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
34. Staessen JA, ThijsL, Gasowski J, Cells H, Fagard RH: Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur trial. *Am J Cardiol* 12-82: 20-22, 1998.
 35. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-652, 1998.
 36. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21 (4): 597-603, 1998.
 37. Pahov M, Psaty B, Alderman M, Applegate W, Williamson J, Furberg C: Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 888-892. 2000.
 38. Bloembergen, WE, Port, FK, Mauger, EA, Wolfe RA. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 177-183, 1995.
 39. Churchill DN, Thorpe KE, Vonesh EF, Keshaviah PR. Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 8: 965-971, 1997.
 40. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 2: 341: 1725-1730, 1999.