



# Prevalencia de la afectación renal en una población de diabéticos tipo 2 seguidos en Atención Primaria

R. Marín<sup>1</sup>, A. Coca<sup>2</sup>, S. Tranche<sup>3</sup>, L. Rodríguez Mañas<sup>4</sup>, J. Abellán<sup>5</sup>, A. Moyá<sup>6</sup> en representación del Grupo de Estudio PIRDDOS (Prevención de la insuficiencia renal en diabetes tipo 2 [ver en *Apéndice* la lista de investigadores])

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Unidad de Hipertensión. Hospital Covadonga, Oviedo. <sup>2</sup>Unidad de Hipertensión, Hospital Clínico, Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Salud de El Cristo, Oviedo. <sup>4</sup>Servicio de Geriátrica, Hospital Universitario de Getafe, <sup>5</sup>Centro de Salud San Andrés, Murcia. <sup>6</sup>Centro de Salud de Lárez, Pontevedra.

## RESUMEN

*En sus fases iniciales el seguimiento clínico de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 se realiza en Atención Primaria. El objetivo principal del trabajo es conocer, en este nivel asistencial, la prevalencia y significado de la presencia de nefropatía.*

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo y transversal realizado en el ámbito de la Atención Primaria. Durante tres meses consecutivos 183 médicos de 16 Comunidades Autónomas de nuestro país incluyeron los primeros 20 enfermos con diabetes tipo 2, que de un modo consecutivo acudieron a la consulta. En cada paciente se midió la presión arterial y se determinó la concentración en sangre de creatinina, glucosa y HbA1c. La proteinuria se midió en la primera orina de la mañana mediante una tira reactiva. Además, se verificó la presencia de patología cardiovascular asociada.

**Resultados:** El total de la muestra fue de 3.583 diabéticos, con edad media de  $64 \pm 10$  años (varones 45%). En 523 (15,5%) pacientes se observó una creatinina  $\geq 1,2$  mg/dl y en 794 (23,5%) la proteinuria fue positiva, siendo  $\geq 2+$  en 215 (6,5%). Los pacientes con creatinina  $\geq 1,2$  mg/dl presentaron mayor edad, niveles más altos de presión arterial y mayor prevalencia de patología cardiovascular asociada (32% vs 19,5%), respecto a los enfermos con creatinina inferior. Esta diferencia se mantuvo tras el análisis de regresión logística múltiple (OR 1,47 I de C 1,14-1,90;  $p = 0,002$ ). Los pacientes con proteinuria mostraron una mayor prevalencia de patología cardiovascular concomitante (OR1,83; I de C 1,47-2,27;  $p < 0,0001$ ) que los pacientes con proteinuria negativa. Dicha asociación fue continua y creciente desde el grado de proteinuria negativa al de proteinuria  $\geq 2+$  ( $p < 0,001$  para la tendencia). El 69% de los diabéticos tenía un PA  $\geq 140/90$  mmHg y únicamente el 8% de ellos tenía una PA estrictamente controlada con cifras inferiores a 130/85 mmHg.

Recibido: 29-X-2001.  
En versión definitiva: 14-I-2002.  
Aceptado: 14-I-2002.

**Correspondencia:** Dr. Rafael Marín Iranzo  
Servicio de Nefrología  
Hospital Covadonga  
C/ Celestino Villamil, s/n  
33006 Oviedo  
E-mail: rmarini@senefro.org

**Conclusiones:** La cuarta parte de los diabéticos tipo 2 seguidos en Atención Primaria tienen afectación renal. El control estricto de presión arterial es muy deficitario a pesar de la mayor prevalencia de patología cardiovascular asociada en estos pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: **Nefropatía diabética. Diabetes tipo 2. Insuficiencia renal. Proteinuria. Hipertensión arterial. Atención Primaria.**

### RENAL IMPAIRMENT PREVALENCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A PRIMARY CARE-BASED STUDY

#### SUMMARY

Patients with type 2 diabetes use to be managed in their primary care settings during the early stages of the disease. The main objective of the study was to determine renal impairment prevalence, and to assess its significance, within type 2 diabetics controlled by their family physicians.

**Patients and method:** Transverse observation of patients with type 2 diabetes who were the first 20 unselected cases seen by 183 family physicians from 16 of the 17 Autonomous Communities of our country. The following variables were determined: serum creatinine, glucose, and HbA1c concentrations, proteinuria (dipstick test in a first-voided morning urine sample), blood pressure levels, and associated cardiovascular disease.

**Results:** Data from 3,583 type 2 diabetic subjects were evaluated. Mean age was  $64 \pm 10$  years and 45% were male. A serum creatinine  $\geq 1.2$  mg/dl was observed in 523 (15.5%) patients. Proteinuria was present in 794 (23.5%) cases, being  $\geq 2+$  in 215 (6.5%) subjects. Patients with a serum creatinine  $\geq 1.2$  mg/dl were older, shower higher blood pressure levels, and suffered from more cardiovascular disease (32.0 vs 19.5%) than those with a serum creatinine  $< 1.2$  mg/dl. In a multivariate analysis, this difference continued to be significant (OR 1.47; 95% CI 1.14 to 1.90;  $p = 0,002$ ). Patients with proteinuria showed a higher prevalence of cardiovascular disease (OR 1.83; 95% CI 1.47 to 2.27;  $p < 0,0001$ ) than those without proteinuria. This association was continuous through no proteinuria to the  $\geq 2+$  proteinuria ( $p < 0.001$ ). Blood pressure level was  $\geq 140/90$  mmHg in 69% of the cases, being  $< 130/85$  mmHg in only 8% of the subjects.

**Conclusions:** There is a high prevalence of renal impairment, approximately of 25% within type 2 diabetic patients seen at the primary care level. Optimal blood pressure level seems to be extremely infrequent bearing in mind the diagnosis of diabetes and the associated cardiovascular disease.

Key words: **Diabetic nephropathy. Type 2 diabetes. Renal failure. Proteinuria. Hypertension. Primary Care.**

#### INTRODUCCIÓN

En los países del área occidental hasta un 6-8% de la población padece diabetes mellitus correspondiendo el 90% de los casos a la diabetes tipo 2 (DM2) o

diabetes del adulto. Este tipo de diabetes se acompaña de una elevada prevalencia de patología cardiovascular asociada y es la primera causa de insuficiencia renal terminal<sup>1-4</sup>. En los últimos años, probablemente con relación con el envejecimiento pobla-

cional y una tendencia creciente a la obesidad y a la vida sedentaria, la incidencia de la enfermedad se ha incrementado de forma continua y se ha convertido en uno de los problemas básicos de salud<sup>5-7</sup>.

El riesgo de presentar nefropatía en la DM2 ha sido poco estudiado y se han apuntado cifras dispares entre el 10 y el 60%. En cualquier caso su prevalencia ha aumentado en las dos últimas décadas como consecuencia del mejor abordaje terapéutico de las complicaciones cardiovasculares clásicas de la diabetes (cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica) que ha permitido una prolongación en la esperanza de vida y un incremento del número de pacientes que tienen complicaciones más tardías como la nefropatía. Aproximadamente 2 de cada 3 pacientes diabéticos en programas de diálisis periódica son de tipo 2<sup>3,8-12</sup>.

En nuestro país el seguimiento clínico de los pacientes con DM2 esta adscrito en la mayoría de los casos de forma casi exclusiva a la Atención Primaria. Apenas existen publicaciones sobre la presencia de patología renal asociada en este nivel asistencial<sup>13</sup>. La detección precoz de microalbuminuria o proteinuria y el reconocimiento temprano de discretas reducciones de la función renal pueden ser útiles para intensificar el grado de control de la hipertensión arterial (HTA) y para promover la utilización de agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina con el objetivo de prevenir o retrasar la evolución de la nefropatía.

En el presente trabajo nos proponemos como objetivo principal conocer la prevalencia y significado de la insuficiencia renal, proteinuria y de la HTA en una población de DM2 que hacen su seguimiento en Atención Primaria. Como objetivo secundario, verificar en esa población, la patología cardiovascular asociada, el tipo de tratamiento que realizan y el grado de control.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y transversal realizado en el ámbito de la medicina de Atención Primaria entre octubre y diciembre de 2000. Participaron un total de 183 médicos de dieciséis Comunidades Autónomas y cada uno de ellos incluyó consecutivamente los primeros 20 enfermos diabéticos tipo 2, de ambos sexos y edad comprendida entre 40 y 80 años, que acudieron a su consulta durante un período de 3 meses.

### Protocolo de estudio

En cada paciente se obtuvieron datos demográficos (edad, sexo), clínicos (antigüedad de la diabetes y en

su caso de la HTA, peso, talla, presión arterial [PA] sistólica y diastólica en sedestación y bipedestación y frecuencia cardíaca) presencia de factores de riesgo (tabaquismo y dislipidemia) y de patología cardiovascular asociada (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular). En todos los pacientes se realizó un estudio analítico que incluyó la determinación en sangre, tras al menos ocho horas de ayunas, de las concentraciones de glucosa, HbA1c, colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, creatinina, ácido úrico y potasio. El LDL-colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedewald-Friedrickson cuando la concentración de triglicéridos era < de 400 mg/dl. En orina se determinó la proteinuria en una muestra de la primera orina de la mañana. Asimismo se anotaron los datos relativos al tipo de tratamiento anti-diabético y, en su caso, a la terapéutica antihipertensiva y/o hipolipemiente utilizada.

## Definiciones

### Diabetes tipo 2

Pacientes con diabetes ya conocida y en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina; cifras de glucemia basal en dos o más ocasiones consecutivas  $\geq 140$  mg/dl; o una prueba de tolerancia oral a la glucosa con cifra de glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas.

### Hipertensión arterial

Pacientes en tratamiento con dieta o fármacos antihipertensivos; cifras de PA sistólica en de cúbito  $\geq 140$  mmHg y/o de PA diastólica  $\geq 90$  mmHg. En los pacientes hipertensos se consideró que existía un control óptimo cuando el nivel de PA fue < 130/85 mmHg.

La medición de la presión arterial se hizo con esfigmomanómetros semiautomáticos validados OMRON, modelo HEM-705CP, tras mantener al paciente 5 minutos sentado; se utilizaron manguitos de 12 x 21 cm o de 15 x 31 cm cuando el perímetro del brazo fue  $\geq 33$  cm. Se hizo coincidir la PA sistólica y diastólica con las fases I y V de Korotkoff respectivamente. Las cifras de presión anotadas correspondieron al promedio de tres medidas separadas entre sí al menos 2 minutos. Además se hizo una medida tras permanecer el paciente un minuto de pie.

### Hiperlipemia

El antecedente de hiperlipemia incluyó cifras de colesterol total  $\geq 240$  mg/dl y/o de HDL-colesterol  $\leq 35$

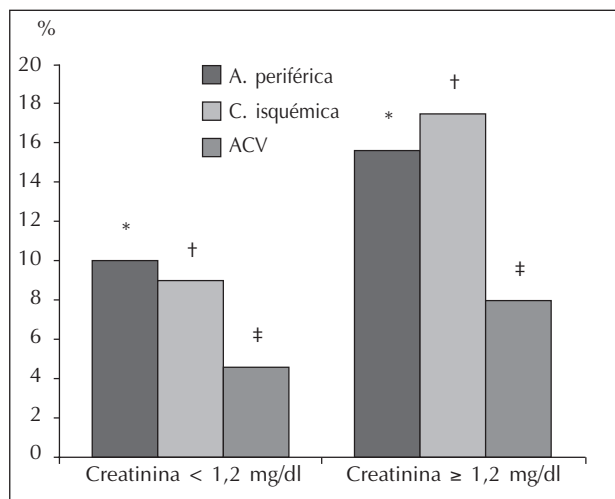


Fig. 1.—Prevalencia de patología cardiovascular según nivel de creatinina sérica. \*  $p < 0,001$ ; †  $p < 0,001$ ; ‡  $p < 0,01$ .

mg/dl y/o de triglicéridos  $\geq 200$  mg/dl. En caso de hiperlipemia se consideró un control óptimo cuando las cifras de LDL-colesterol eran inferiores a 100 mg/dl.

### Fumador

Toda persona que hubiese consumido tabaco (cigarrillos, puros, pipa) durante el último mes y *ex fumador* el que no había hecho en los últimos 12 meses.

### Obesidad

Índice de masa corporal (IMC), cociente entre el peso en kg y la talla en metros al cuadrado  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Morbilidad cardiovascular

Arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular documentados por ingreso hospitalario o estudio especializado.

### Proteinuria

Se midió mediante una tira reactiva (*Albym-test*) realizándose la lectura un minuto después de sumergirla en la orina. Se consideraron cuatro posibles valores: negativa, positiva 1 +, positiva 2 + y posi-

Tabla I. Datos generales de la muestra

|                                      |                            |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Número                               | 3.583                      |
| Edad                                 | 64 $\pm$ 10                |
| Varones                              | 1.612 (45%)                |
| Antigüedad de la diabetes (años)     | 8,3 $\pm$ 7,1              |
| HbA1c (%)                            | 6,88 $\pm$ 1,24            |
| HbA1c $\geq 7\%$                     | 1.486 (47%)                |
| PA sistólica / PA diastólica (mmHg)  | 150 $\pm$ 23 / 84 $\pm$ 12 |
| PA $\geq 140/90$ mmHg                | 2.422 (69%)                |
| PA $\geq 130/85$ mmHg                | 2.933 (83%)                |
| Colesterol total (mg/dl)             | 218 $\pm$ 42               |
| Colesterol $\geq 240$ mg/dl          | 979 (28%)                  |
| Colesterol $\geq 200$ mg/dl          | 2.311 (66%)                |
| LDL-Colesterol $\geq 100$ mg/dl      | 2.496 (28%)                |
| LDL-Colesterol                       | 51,5 $\pm$ 17              |
| Triglicéridos                        | 144 $\pm$ 65               |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )             | 29,2 $\pm$ 4               |
| IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>      | 1.297 (38%)                |
| Fumadores/Ex fumadores               | 585 (17%) / 602 (17%)      |
| Creatinina (mg/dl)                   | 0,98 $\pm$ 0,24            |
| Creatinina $\geq 1,2$ mg/dl          | 523 (15,5%)                |
| Proteinuria positiva (tira reactiva) | 794 (23,5%)                |
| Proteinuria 1 +                      | 579 (17%)                  |
| Proteinuria $\geq 2 +$               | 215 (6,5%)                 |
| Patología cardiovascular asociada    | 723 (21,5%)                |
| Arteriopatía periférica              | 350 (10,5%)                |
| Cardiopatía isquémica                | 349 (10,5%)                |
| Accidente cerebrovascular            | 166 (5%)                   |

IMC: índice de masa corporal.

tiva 3 +. No se aceptaron los casos con infección urinaria y/o fallo cardíaco.

### Nefropatía

Un diagnóstico de posible nefropatía establecida fue aceptado si la determinación de proteinuria era  $\geq 2 +$ . La presencia de una cifra de creatinina sérica  $\geq 1,2$  mg/dl fue asociada a un diagnóstico de posible insuficiencia renal.

### Análisis estadístico

La diferencia de las medias se calculó mediante la prueba *t* de Student. Los valores se expresaron como la media  $\pm$  DE. La significación estadística de las diferencias entre proporciones fue determinada usando la prueba del chi cuadrado (con la corrección de Yates cuando fue necesario) o con la prueba exacta de Fisher.

El análisis estadístico de los tres valores asignados a la proteinuria fue realizado en las variables conti-

**Tabla II.** Características de los pacientes con y sin creatinina elevada

|                                     | Creatinina $\geq$ 1,2<br>mg/dl | Creatinina $<$ 1,2<br>mg/dl | p<br>Odds ratio<br>(IC 95%) |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Prevalencia (%)                     | 15,5                           | 84,5                        |                             |
| Edad                                | 67,1 $\pm$ 9,7                 | 63,4 $\pm$ 10,1             | $<$ 0,001                   |
| Varones (%)                         | 63                             | 42                          | 2,37 (1,95-2,88)            |
| Antigüedad diabetes (años)          | 9,3 $\pm$ 8                    | 8,1 $\pm$ 7                 | 0,001                       |
| HbA1c (%)                           | 6,92 $\pm$ 1,26                | 6,85 $\pm$ 1,24             | 0,20                        |
| PAS/PAD (mmHg)                      | 153 $\pm$ 23/86 $\pm$ 13       | 149 $\pm$ 23/84 $\pm$ 12    | $<$ 0,001/0,004             |
| PA $\geq$ 130/85 mmhg (%)           | 95,5                           | 91                          | 2,00 (1,26-2,04)            |
| Colesterol total (mg/dl)            | 219 $\pm$ 40                   | 217 $\pm$ 42                | 0,12                        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 29,2 $\pm$ 4,6                 | 29,1 $\pm$ 4,6              | 0,71                        |
| Fumador* (%)                        | 43                             | 32                          | 1,59 (1,31-1,92)            |
| Creatinina (mg/dl)                  | 1,36 $\pm$ 0,29                | 0,91 $\pm$ 0,14             | $<$ 0,001                   |
| Proteinuria positiva (%)            | 39,5                           | 20,5                        | 2,51 (2,05-3,08)            |
| Proteinuria $\geq$ 2 + (%)          | 14                             | 5                           | 3,01 (2,22-4,09)            |
| Patología cardiovascular global (%) | 32                             | 19,5                        | 1,94 (1,56-2,39)            |
| Arteriopatía periférica (%)         | 15,5                           | 10                          | 1,65 (1,25-1,19)            |
| Cardiopatía isquémica (%)           | 17,5                           | 9                           | 2,12 (1,62-2,78)            |
| ACV (%)                             | 8                              | 4,5                         | 1,94 (1,56-2,39)            |

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.

\*Incluye fumadores activos y ex fumadores.

IMC: índice de masa corporal. ACV = accidente cerebrovascular.

naus por ANOVA. Las variables categóricas se evaluaron por el test de chi cuadrado en tabla de 2  $\times$  3.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple para analizar la influencia de diferentes factores pronósticos sobre la presencia de patología cardiovascular asociada.

La odds ratio midió el cociente de incidencias entre el grupo caso y el control; un intervalo de confianza que no incluyó la unidad definió a las diferencias con significado estadístico; asimismo, en todos los casos un valor de la  $p <$  de 0,05 fue considerado como significativo.

Todos los datos fueron centralizados y procesados a través de un paquete estadístico homologado SAS 6.12 en versión Windows.

## RESULTADOS

El total de pacientes válidos en la muestra estudiada fue de 3.583; la edad media fue de 64  $\pm$  10 años, siendo superior en las mujeres (64,6  $\pm$  10) que en los varones (63,1  $\pm$  10,  $p <$  0,001). Más de 2/3 de los pacientes presentaron hipertensión arterial y una proporción similar (66%) un nivel de colesterol total  $\geq$  200 mg/dl. En prácticamente la mitad de los

**Tabla III.** Grados de proteinuria y patología asociada

|                                     | Proteinuria<br>(-) | Proteinuria<br>1 + | Proteinuria<br>> 1 + | p          |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------|
| Prevalencia (%)                     | 76,5               | 17                 | 6,5                  |            |
| Edad                                | 63,5 $\pm$ 10      | 65,5 $\pm$ 9,5     | 64 $\pm$ 9           | $<$ 0,001† |
| Varones (%)                         | 44                 | 46,5               | 58                   | $<$ 0,001‡ |
| Antigüedad diabetes (años)          | 78,5 $\pm$ 6,8     | 8,9 $\pm$ 6,9      | 10,1 $\pm$ 6,9       | $<$ 0,001† |
| HbA1c (%)                           | 6,82 $\pm$ 1,22    | 6,90 $\pm$ 1,36    | 7,17 $\pm$ 1,20      | $<$ 0,001‡ |
| PAS (mmHg)                          | 147,5 $\pm$ 23     | 155 $\pm$ 23       | 160 $\pm$ 24         | $<$ 0,001† |
| PAD (mmHg)                          | 83,5-1,2           | 86 $\pm$ 12        | 90 $\pm$ 14          | $<$ 0,001† |
| PA $\geq$ 130/85 mmHg (%)           | 91                 | 94                 | 94,5                 | 0,049‡     |
| Colesterol total (mg/dl)            | 217 $\pm$ 42       | 217 $\pm$ 43       | 232 $\pm$ 49         | $<$ 0,001  |
| Fumador* (%)                        | 33                 | 33,5               | 49,5                 | $<$ 0,001‡ |
| Creatinina (mg/dl)                  | 0,96 $\pm$ 0,20    | 1,04 $\pm$ 0,28    | 1,14 $\pm$ 0,33      | $<$ 0,001† |
| Patología cardiovascular global (%) | 18%                | 30%                | 35%                  | $<$ 0,001‡ |
| Arteriopatía periférica (%)         | 8,5                | 16                 | 22                   | $<$ 0,001‡ |
| Cardiopatía isquémica (%)           | 8,5                | 16                 | 14                   | $<$ 0,001‡ |
| ACV (%)                             | 4                  | 6,5                | 11                   | $<$ 0,001‡ |

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica

\*Incluye fumadores activos y ex fumadores. ACV = accidente cerebrovascular

†Análisis de varianza

‡Test de chi<sup>2</sup>.

enfermos (47%) el control metabólico era insuficiente (HbA1c  $\geq$  7%). La creatinina sérica se determinó en 3.358 pacientes; en el 15,5% de los casos fue  $\geq$  1,2 mg/dl y en un 4,5%  $\geq$  1,4 mg/dl. La proteinuria se midió en 3.339 enfermos; en un 23,5% de los casos fue positiva siendo  $\geq$  2 + en el 6,5% de los pacientes. En la tabla I se describen los datos más importantes de la muestra. La discordancia entre algunos porcentajes respecto al total de los casos refleja la ausencia de datos en un reducido número de pacientes.

Al comparar los enfermos con creatinina  $\geq$  1,2 mg/dl con los que tenían una cifra inferior (tabla II) se constató que los primeros eran de edad más avanzada y presentaban mayor antigüedad de la diabetes, cifras más elevadas de presión arterial y una prevalencia más alta de patología cardiovascular asociada (fig. 1). Esta mayor prevalencia persistió tras un análisis de regresión logística múltiple que incluyó como variables la edad, el sexo, el tabaco, la antigüedad de la diabetes, el nivel de PA sistólica y diastólica, la cifra de colesterol total, y la HbA1c (OR 1,47; I de C 1,14 - 1,90  $p =$  0,002). También fueron variables independientes la edad, el sexo varón y la antigüedad de la diabetes.

Los datos de la proteinuria fueron distribuidos en tres valores (negativa, 1 + y  $\geq$  2 +) para su posterior análisis (tabla III). En los pacientes con proteinuria más intensa había predominio de varones,

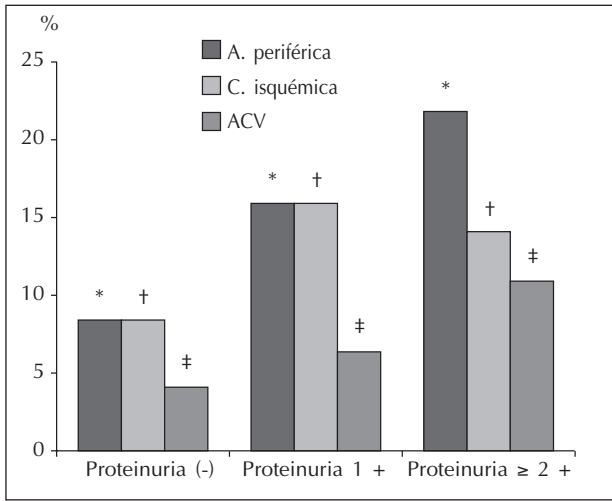


Fig. 2.—Prevalencia de patología cardiovascular en tres niveles de proteinuria. \*  $p = 0,0001$ ; †  $p = 0,0001$ ; ‡  $p = 0,0003$  para la tendencia entre los diferentes valores.

mayor antigüedad de la diabetes, peor control metabólico, valores más altos de PA sistólica, PA diastólica, colesterol total y también una prevalencia más alta de patología cardiovascular concomitante (fig. 2). Estas variables experimentaron un incremento continuo y progresivo desde el valor más bajo de la proteinuria (negativo) al valor más alto ( $\geq 2+$ ). La relación de la proteinuria positiva con la patología cardiovascular concomitante también persistió tras el análisis de regresión logística (OR 1,83; I de C 1,47-2,27;  $p < 0,0001$ ).

Los pacientes con HTA tenían mayor edad y antigüedad de la diabetes, peor control metabólico, cifras más altas de creatinina y mayor prevalencia de proteinuria y de patología cardiovascular global, aunque sólo era significativa en los subgrupos de enfermedad vascular en el caso del accidente cerebrovascular (tabla IV). Un 80% de los pacientes con HTA recibía tratamiento farmacológico, de ellos 57% en forma de monoterapia; los agentes más utilizados fueron los inhibidores de la enzima convertidora (tabla V). El grado de control de los enfermos etiquetados como hipertensos y que estaban recibiendo terapéutica antihipertensiva viene reflejado en la figura 3.

La HbA1c fue determinada en 3.137 casos; los pacientes con peor control metabólico ( $HbA1c \geq 7\%$ ) tenían mayor antigüedad de la diabetes y niveles más elevados de PA, IMC y creatinina; también una mayor prevalencia de proteinuria y de patología cardiovascular global. Un 18% de los diabéticos fueron tratados sólo con dieta. De los que recibían fár-

Tabla IV. Características de los pacientes con y sin HTA

|                                     | PA $\geq 140/90$ (mmHg)  | PA $< 140/90$ (mmHg)    | p Odds ratio (IC 95%) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Prevalencia (%)                     | 69                       | 31                      |                       |
| Edad                                | 64,7 $\pm$ 9,6           | 62,2 $\pm$ 10,9         | < 0,001               |
| Varones (%)                         | 45                       | 46,5                    | 0,93(0,81-1,07)       |
| Antigüedad diabetes (años)          | 8,6 $\pm$ 7              | 7,8 $\pm$ 7             | < 0,001               |
| HbA1c (%)                           | 6,93 $\pm$ 1,22          | 6,75 $\pm$ 1,29         | < 0,001               |
| PAS/PAD (mmHg)                      | 161 $\pm$ 18/88 $\pm$ 11 | 124 $\pm$ 11/75 $\pm$ 8 | < 0,001/< 0,001       |
| Colesterol total (mg/dl)            | 220 $\pm$ 42             | 212 $\pm$ 41            | < 0,001               |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 29,4 $\pm$ 4,5           | 28,5 $\pm$ 4,8          | < 0,001               |
| Fumador* (%)                        | 33,5                     | 35                      | 0,92(0,79-1,07)       |
| Creatinina (mg/dl)                  | 1,00 $\pm$ 0,25          | 0,95 $\pm$ 0,20         | < 0,001               |
| Proteinuria positiva (%)            | 28                       | 15                      | 2,14 (1,77-2,60)      |
| Proteinuria $\geq 2+$ (%)           | 8                        | 3                       | 2,86 (1,97-4,22)      |
| Patología cardiovascular global (%) | 22,5                     | 19                      | 1,26 (1,05-1,51)      |
| Arteriopatía periférica (%)         | 11                       | 9,5                     | 1,18 (0,92-1,51)      |
| Cardiopatía isquémica (%)           | 10,5                     | 10,4                    | 1,01 (0,79-1,28)      |
| ACV (%)                             | 6                        | 2,5                     | 2,48 (1,63-3,78)      |

HTA = hipertensión arterial (PA  $\geq 140/90$  mmHg). PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.

\*Incluye fumadores activos y ex fumadores.

IMC: índice de masa corporal. ACV = accidente cerebrovascular.

macos, un 20% se trataba de insulina y el resto con antidiabéticos orales (sulfonilureas 45%, biguanidas 20% y 15% inhibidores de la alfa-glucosidasa).

Los pacientes con hiperlipemia estaban tratados sólo con dieta el 34% y en los que se prescribieron

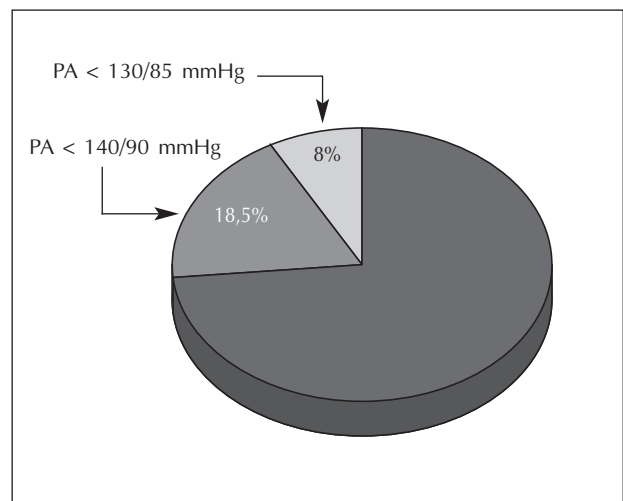


Fig. 3.—Grado de control de hipertensión arterial en los pacientes diabéticos que estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo.

**Tabla I.** Características del tratamiento antihipertensivo

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Tratados sólo con dieta   | 20% |
| Tratados sólo con fármaco | 57% |
| Tipo de fármacos:         |     |
| Inhibidores de la ECA     | 35% |
| Diuréticos                | 22% |
| Antagonistas del calcio   | 19% |
| ARA-II                    | 12% |
| Betabloqueantes           | 7%  |
| Alfabloqueantes           | 5%  |

ECA = enzima convertidora de la angiotensina.

ARA-II antagonista de los receptores de la angiotensina-II.

fármacos, recibían estatinas el 83%, fibratos el 16% y resinas el 1%.

## DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que entre los pacientes con DM2 que hacen su seguimiento en Atención Primaria existe una elevada prevalencia de casos con afectación renal expresada por la presencia de una cifra alta de creatinina y/o de proteinuria; ambos factores mostraron una correlación directa con la presencia de patología cardiovascular asociada. Además, se verificó que más de 2/3 de la población tenía HTA siendo su grado de control muy pobre.

En los informes iniciales de los grandes estudios epidemiológicos (Framingham, MRFIT —Multiple Risk Factors Intervention Trial—) la concentración de creatinina sérica no fue incluida como parámetro de análisis entre los posibles factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, recientemente se han publicado varios estudios que han demostrado que niveles de creatinina sérica ligeramente elevados constituyen un factor de riesgo cardiovascular independiente. Se trata de estudios *post hoc* sobre poblaciones de pacientes que ya tenían factores de riesgo o patología cardiovascular asociada<sup>14-16</sup>. En el estudio HOPE (Heart Outcome and Prevention Evaluation) los 980 enfermos que tenían una creatinina basal  $\geq 1,4$  mg/dl tuvieron una prevalencia de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y mortalidad total significativamente más alta que los 8.307 pacientes con niveles de creatinina  $< 1,4$  mg/dl. Esta relación se mantuvo tanto en los pacientes no diabéticos como en los diabéticos, aunque en estos últimos la tasa de morbi-mortalidad cardiovascular fue mucho más alta<sup>14</sup>. Resultados similares se han comunicado en el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)<sup>15</sup> y el estudio Syst-

China (Systolic Hypertension in China)<sup>16</sup>. En el estudio poblacional NHANES-III los individuos con el percentil 99 de la creatinina (1,6 mg/dl en los varones y 1,4 mg/dl en las mujeres) tuvieron mayor prevalencia de hipertensión y de diabetes<sup>17</sup>. Sin embargo en el estudio de Framingham, en los enfermos con una creatinina entre 1,5-3 mg/dl no pudo demostrarse una asociación independiente con la morbi-mortalidad cardiovascular, aunque sí con la mortalidad total<sup>18</sup>. En base a estos datos, en los pacientes hipertensos el aumento de la creatinina se considera que es, no sólo un marcador de daño vascular renal aterosclerótico, sino también de daño vascular a otros niveles<sup>19</sup>.

En los pacientes con DM2 no se han realizado estudios epidemiológicos sobre la importancia pronóstica del aumento ligero del nivel de creatinina. Este hecho puede ser expresión, al igual que en la HTA esencial, de nefroesclerosis subyacente de un mayor riesgo cardiovascular. Si el aumento de creatinina se acompaña de retinopatía y de proteinuria significativa ( $\geq$  de 0,5 g/24 h) suele ser la expresión de nefropatía diabética. Los enfermos diabéticos con nefropatía tienen, a medio plazo, un riesgo de enfermedad cardiovascular 20 veces mayor que los que no tienen afectación renal<sup>20</sup>. En nuestro trabajo el umbral de insuficiencia renal se asignó a una cifra de creatinina ( $\geq 1,2$  mg/dl) ligeramente inferior a la de otros estudios. No obstante, en una población con edad avanzada como la aquí estudiada, y por tanto con masa muscular disminuida, es probable que exprese, en la mayoría de los casos, un moderado grado de insuficiencia renal. Esa cifra de creatinina se asoció con una mayor prevalencia de HTA y de patología cardiovascular y podría servir de referencia para el envío de los pacientes diabéticos al médico especialista de nefrología con el fin de realizar una valoración inicial y programar un seguimiento compartido.

La proteinuria, detectada a través del método de la tira reactiva, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular<sup>21,22</sup>. En el estudio MRFIT, un 18,1% de pacientes entre 35 y 57 años tuvieron proteinuria de 1 + o más y un 4,4% de 2 + o más elevada. Durante 6 años de seguimiento la presencia de proteinuria se asoció de forma independiente con una mayor morbi-mortalidad cardiovascular; la intensidad de esta relación fue proporcional al grado de proteinuria<sup>21</sup>. En el estudio de Framingham la presencia de indicios de proteinuria o de niveles  $\geq 1+$  se relacionó significativamente con la mortalidad total en varones y con la mortalidad cardiovascular en mujeres<sup>23</sup>. Tanto en diabetes tipo 1 como en la 2 la aparición de proteinuria tiene una relación directa con la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>24</sup>. Puede ser indicativa, lo

mismo que el aumento de la creatinina, de enfermedad vascular generalizada, pero cuando está asociada a retinopatía es expresión, casi siempre, de nefropatía diabética con todo el exceso de riesgo cardiovascular que este proceso comporta. En nuestros pacientes la proteinuria se asoció significativamente con una mayor antigüedad de la enfermedad, con peor control de la HTA y, también, con mayor patología cardiovascular.

Existe escasa información acerca del grado de afectación renal en diabéticos con seguimiento en consultas ambulatorias de Atención Primaria. Recientemente Ellis y Cairns<sup>25</sup> han publicado los resultados de un estudio en una población de 821 pacientes con HTA y/o diabetes atendidos en una consulta extrahospitalaria del Sur de Londres. Verificaron, que un 12,6% de los enfermos diabéticos tenían una creatinina sérica > de 120  $\mu\text{mol/l}$  y que la prevalencia de proteinuria (medida con tira reactiva) fue del 29,2% siendo  $\geq 2+$  (cantidad que juzgan como significativa) en el 8,3% de los casos. La prevalencia descrita es parecida a la expuesta en nuestro trabajo e indica que un segmento importante de población diabética presenta afectación renal en fases iniciales, por lo que podría beneficiarse de una atención más especializada. La Sociedad Americana de Diabetes ha recomendado que en todos los pacientes se determine al menos una vez al año la concentración de creatinina sérica y la proteinuria<sup>26</sup>. No tenemos datos sobre el grado de cumplimiento de este recomendación en nuestro país. En un estudio retrospectivo realizado con este objetivo, también en el Reino Unido, se verificó que en un plazo de 24 meses sólo el 53% de los 813 diabéticos auditados tenían practicadas tales determinaciones y sólo el 28% de los que tenían una creatinina > de 125  $\mu\text{mol/l}$  habían sido remitidos al nefrólogo<sup>27</sup>. Este pobre seguimiento ocasiona que, de forma no infrecuente, los enfermos diabéticos lleguen a la consulta del especialista en nefrología, en situación de insuficiencia renal avanzada, lo que conlleva una mayor morbi-mortalidad cuando inician los programas de tratamiento sustitutivo de la función renal<sup>28</sup>.

En la diabetes tipo 2 el control de HTA mejora el pronóstico cardiovascular y renal de forma más acusada que el control de hiperglucemia<sup>29</sup>. En nuestro estudio, el nivel medio de PA de la población diabética fue alto (150/84 mmHg), el porcentaje de enfermos que tenían cifras  $\geq 140/90$  mmHg (69%) era elevado, y todavía más (83%) el porcentaje de pacientes con cifras  $\geq 130/85$  mmHg, objetivo de presión a alcanzar sugerido por el último informe del JNC-VI<sup>30</sup>. Los pacientes con niveles de PA  $\geq 140/90$  mmHg tuvieron cifras más altas de creatinina, colesterol, y mayor prevalencia de patología cardio-

vascular, circunstancias todas estas bien reconocidas en la literatura<sup>7,30</sup>. Uno de los hechos más destacables fue que el grado de control entre los pacientes diagnosticados de HTA era muy pobre pues sólo el 8% tenían cifras inferiores a 130/85 mmHg. Esta circunstancia puede explicarse porque el 20% no recibía agentes antihipertensivos y porque más de la mitad de los casos tratados farmacológicamente estaba sólo con monoterapia. Se ha verificado en los ensayos más recientes que la reducción de la PA a niveles < 130/85 mmHg hace necesario utilizar con frecuencia tres o más fármacos hipotensores<sup>31</sup>. Los fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina (antagonistas de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) se han revelado como los más eficaces para retrasar la progresión de la enfermedad renal en los enfermos con nefropatía diabética incipiente o establecida, sugiriéndose su indicación como agentes de primer escalón<sup>8,31-34</sup>. Sin embargo, en la serie objeto de nuestro estudio su prescripción ni siquiera alcanzó a la mitad de los casos.

Nuestro estudio contiene algunas limitaciones que deben ser señaladas. El elevado número de observadores participantes puede favorecer la existencia de errores en la recogida de los datos; sin embargo, el gran tamaño de la muestra contribuye a aminorar la importancia de este hecho. La determinación de la función renal mediante la concentración de creatinina sérica no es el método ideal para medir la función renal, pero la sencillez de su determinación ha hecho que sea el método más utilizado en los diversos estudios epidemiológicos que han estudiado la relación entre insuficiencia renal y riesgo cardiovascular. Asimismo, la determinación de la proteinuria mediante la tira reactiva es un procedimiento semicuantitativo que puede ser fuente de errores sobre todo en la lectura de los valores más bajos; no obstante, para valores > 1+ el porcentaje de falsos positivos se ha comprobado que es menor del 10%<sup>35</sup>. También, por la sencillez de su determinación es el método preferido para los estudios de *screening* a nivel de la medicina de atención primaria.

La detección de una microalbuminuria elevada es el mejor método de *screening* en la detección precoz de la nefropatía diabética aunque su hallazgo en la DM2 no siempre es predictiva de afectación renal<sup>3</sup>. El valor de su determinación mediante tira reactiva (Micraltest) no está plenamente reconocido, lo que ha dificultado que sea una técnica de uso, a nivel de Atención Primaria, tan sencilla como la determinación de la proteinuria.

En conclusión, este estudio aporta la evidencia de que un alto porcentaje de diabéticos con segui-



miento clínico en la Atención Primaria tienen afectación renal y un insuficiente control de su hipertensión arterial. Son necesarios más estudios epidemiológicos para confirmar si la creatinina y la proteinuria son factores de riesgo cardiovascular independientes o simplemente testigos de enfermedad cardiovascular ya presente. Una conexión más estrecha entre la Atención Primaria y la Medicina Especializada podría contribuir a prevenir o diferir la insuficiencia renal terminal y las complicaciones cardiovasculares tan frecuentes en esta enfermedad.

#### APÉNDICE:

#### LISTA DE INVESTIGADORES DEL ESTUDIO PIRDDOS

—*Andalucía*: L. Ávila, M. A. Bueno, J. R. Boxo, M. A. Cabanas, J. F. Castro, El Qasem El Ali Qasem, A. Esteva, M. Ferreira, A. García García-Doncell, E. García Fernández, J. M. García, J. J. López Lara, J. López Ríos, R. Martín Walls, P. Martínez Cerezo, A. Morales, F. Muffak Granero, D. Núñez, J. Poza, F. Quesada, M. V. Rabell, J. J. Rodríguez Jiménez, J. Sánchez, A. Sariago, F. Tirado Bohórquez, F. M. Tirado Lozano, S. Tofé, A. Zafra.

—*Aragón*: F. Aganza.

—*Asturias*: C. Alonso Alonso, A. I. Alonso, A. Álvarez Álvarez, A. Álvarez Cosmea, J. Aracil, M. Barbe M. J. Barreda, A. Cabal, M. R. Fernández González, J. E. Forcada, C. García García, J. R. González Castañón, E. Hevia, A. Iglesias, A. Joglar, V. López Fernández, G. Martínez, C. Monte, J. Pérez Fernández, M. F. Plaza, D. Salgado, S. Suárez, J. A. Tarrazo, S. Tranche, R. Villa.

—*Baleares*: J. A. De Antonio, C. López Moreno, C. Montañés.

—*Canarias*: J. A. Hernández Bayo, C. Reboso.

—*Cantabria*: J. Hernández Urculo, A. Ruiz Mucientes.

—*Castilla-La Mancha*: J. M. Gómez Aguinaga, J. Gómez Cerezo, G. Lloscos, J. Montero, S. Moreno, Q. Olivares, J. C. Pastor, J. Requena, A. Sáez.

—*Castilla y León*: R. Bravo, L. A. Cuéllar, E. C. Lobón, I. Martín.

—*Catalunya*: J. Arroyo, M. Ayala, M. Bergua, J. Calpe, S. Codina, M. J. Coves, M. Doménech, A. Farnades, L. García Pascual, F. Gorina, M. C. Ligorria, J. M. Manzanares, F. J. Maravall, J. Matos, M. M. Millán, A. Nubiola, J. A. Oliva, E. Pizarro, I. M. Ratia, A. Recasens, J. L. Reverte, P. Riu, F. Rius, J. A. Rodríguez Hernández, J. Rodríguez Pascual, A. Rotllan, J. M. Sans Mallafre, J. Sobrino, M. Soler, E. Villegas, C. Vinzia.

—*Comunidad de Valencia*: P. Aguilar, R. Alarcón, A. M. Alfonso Benítez, B. Arribas, A. Asensio, A.

Bosch, M. Bruscas, T. J. Carrascosa, A. Castelló, A. Caturla, V. Cerda, M. García Navarro, D. V. Godoy, A. González Cruz, M. A. Hervas, A. López Almenar, D. Mansilla, J. F. Martí Colomer, J. L. Martínez Lázaro, M. L. Muñoz, E. Navarro, C. Núñez, A. Pérez Lázaro, M. I. Pérez Soto, A. Robles, C. Sánchez Juan, V. Sanchís, S. Santos Palacios, A. Soeres, J. V. Vaquer, A. Vicente.

—*Extremadura*: A. Barquilla, L. Puertas.

—*Galicia*: C. Cuerto, J. L. García Rodes, A. González Álvarez, C. Meijome, A. Mejuto, A. M. Moya, A. Pedreira, J. R. Villar.

—*La Rioja*: J. Egido, M. Flores, E. Royo.

—*Madrid*: I. Alonso Salces, P. Álvarez Vega, L. M. Biurrun, J. Carrión, A. Cunill, M. Gargallo, M. Garrido, J. M. Gómez Aguinaga, J. Gómez Cerezo, A. González Gamarra, V. González Ramallo, J. Montero, J. C. Pastor, F. Peco, A. Ruiz Ejarque, J. Salmerón, E. Sánchez Dulcet, A. Serraclara, M. Taha.

—*Murcia*: I. Fernández Martínez, F. Hernández Menárquez, V. Llorca, F. Martínez López, A. Martínez Pastor, S. Navarro, S. Rivera, F. J. Rodríguez selles FJ, A. Tovar.

—*Navarra*: J. Echevarrieta, M. C. Litago, A. Otamendi, I. Villanueva.

—*Pais Vasco*: K. Aso, I. Goikolea.

*Coordinadores Regionales*: J. Abellán, M. Ferreira, V. Gil Guillén, J. Lafita, A. M. Moya, L. Rodríguez Mañas, S. Tranche, A. Vicente Casanova, C. Vinzia.

*Coordinador Nacional*: R. Marín.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR y cols.: Prevalence of diabetes, impaired fast glucose and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 21: 518-24, 1998.
2. 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: 1093-100, 2000.
3. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 9: 2157-69, 1998.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-34, 1998.
5. Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol JL, Basora J y cols.: Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo. *Med Clin (Barc)* 114: 601-8, 2000.
6. McKinlay J, Marceau L: US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 356: 757-61, 2000.
7. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV y cols.: Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100: 1134-46, 1999.
8. Ortuño J: Diabetes mellitus y nefropatía diabética. ¿Cuál es la magnitud del problema? *Nefrología* 21 (Supl. 3) 4-11, 2001.

9. Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y registros autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología* 21: 246-52, 2001.
10. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S: End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34: 795-808, 1999.
11. Rodby RA. Type II diabetic nephropathy: its clinical course and therapeutic implications. *Semin Nephrol* 17: 132-47; 1997.
12. Excerpts from the United States Renal Data System 2000 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 36 (Supl. 2): S15-S36, 2000.
13. Ferrer Feliú A, Vernet Vernet M, Brunet Costa J, Pedrol Llorinós M, Herrero Vila E, Valero García C y cols.: Nefropatía en pacientes con diabetes tipo II e hipertensión arterial. *Aten Primaria* 13: 126-9, 1994.
14. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-36, 2001.
15. Ruilope KM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H y cols.: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225, 2001.
16. Wang J-G, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) trial collaborative group. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 37: 1069-74, 2001.
17. Coresh J, Wei L, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C y cols.: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. *Arch Intern Med* 161: 1207-16, 2001.
18. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-9, 1999.
19. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 161: 886-91, 2001.
20. Ritz E, Orth SR: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1127-33, 1999.
21. Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF: Wahi MM for the MRFIT research group. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. *Kidney Int* 52 (Supl. 63): S10-S14, 1997.
22. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema, Pyorala K, Laakso M: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 27: 2033-9, 1996.
23. Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D: Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 109: 1-8, 2000.
24. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabet Med* 12: 149-55, 1995.
25. Ellis PA, Cairns HS. Renal impairment in elderly patients with hypertension and diabetes. *Q J Med* 94: 261-5, 2001.
26. American Diabetes Association. Clinical recommendations 2000. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 23 (Supl. 1): S69-S72, 2000.
27. Kissmeyer L, Kong C, Cohen J, Unwin RJ, Woolfson RG, Neild GH: Community nephrology: audit of screening for renal insufficiency in a high risk population. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2150-5, 1999.
28. Roubicek C, Brunet P, Huiart L, Thirion X, Leonetti F, Dussol B y cols.: Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 36: 35-41, 2000.
29. Adler AI, Stratton IM, Neil AW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA y cols.: On behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412-9, 2000.
30. Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 157: 2413-46, 1997.
31. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R y cols.: for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-61, 2000.
32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JA y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.
33. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
34. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345, 870-8, 2001.
35. Kuo VS, Kuomantakis G, Gallery EDM: Proteinuric and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 167: 723-8, 1992.
36. Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G: Epidemiology of renal involvement in type II diabetes (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 32: 157-163, 1996.