



## DIABETES MELLITUS

# Directrices y guías de consenso para el manejo de la nefropatía diabética: ¿son realmente válidas?

A. Martínez Castela\*, F. de Álvaro\*\*, J. L. Górriz\*\*\* y M. T. González\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Bellvitge (HUB). Hospitalet Llobregat. Universidad de Barcelona. \*\*Hospital Universitario La Paz. Madrid. \*\*\*Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. GEENDIAB. SEN.

### INTRODUCCIÓN: EPIDEMIOLOGÍA DE LA DM Y DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La DM se ha convertido en un problema de salud que afecta actualmente a 140 millones de personas en todo el mundo, aunque sólo 60 millones están diagnosticadas. Los cálculos preveen que esa cifra puede alcanzar los 300 millones en el año 2025, correspondiendo un 41% del aumento a los países industrializados y el 170% a los países subdesarrollados (fig. 1). Se calcula que el 6 a 8% de la población española actual —más de dos millones de personas— padece DM, estimando Goday que la población con DM-2 conocida puede hallarse entre 1 y 1,25 millones de personas. Si incluimos los casos no diagnosticados la cifra puede alcanzar los dos millones de personas<sup>2</sup>.

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más severas de la enfermedad, entendiendo como tal la afección renal en el paciente diagnosticado de DM, con proteinuria superior a 300 mg/día en ausencia de otra patología renal. Se acompañará muy frecuentemente de hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal.

La ND constituye la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal (TSR) (fig. 2).

En la actualidad más de un tercio de los pacientes diabéticos padecen ND. Previsiones elaboradas en 1997 por el «Estudio Fármaco-económico sobre Nefropatía Diabética en España», evaluaban en más de 136.000 el número de posibles pacientes con ND para el año 2009<sup>3</sup>.

**Correspondencia:** Dr. Alberto Martínez Castela  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL.  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 Hospitalet de Llobregat  
Universitat de Barcelona  
E-mail: amcastel@terra.es

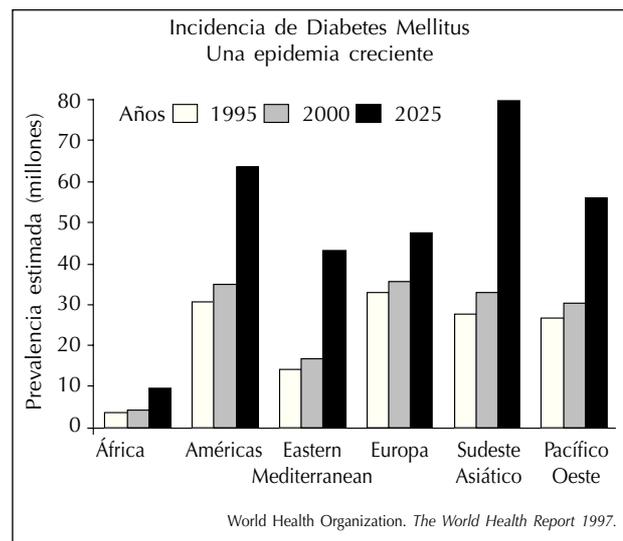


Fig. 1.—Prevalencia actual de la DM y estimación hasta el año 2025.

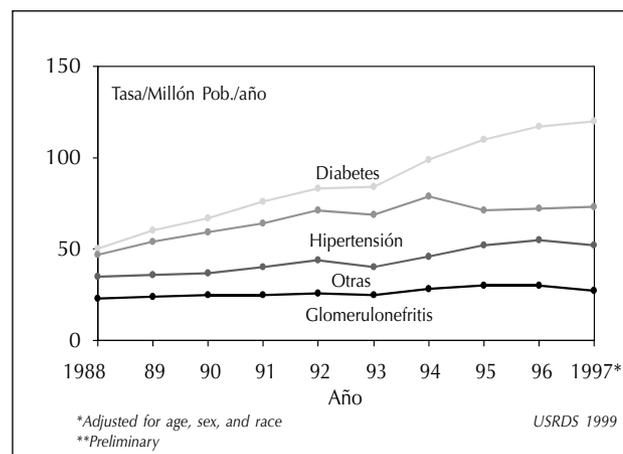


Fig. 2.—Causas de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). Modificado de USRDS 1999.

Estamos ante una enfermedad que provoca un elevado coste social, estimado hace ya cinco años en más de 1.800 millones de dólares en EE.UU. y más de 800 millones de dólares en Europa. Para España podría cifrarse en más 210 millones de €/año.

**HISTORIA NATURAL DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA. DIFERENCIAS EVOLUTIVAS ENTRE DM-1 Y 2**

La historia natural de la DM es diferente en la DM-1 (fig. 3)<sup>4</sup>, que en la DM-2 (fig. 4)<sup>5,6</sup>.

Aunque en los pacientes con DM-2 que presentan microalbuminuria o proteinuria establecida pueden detectarse lesiones clásicas de nefropatía tipo Kimmels-tiel-Wilson, un elevado porcentaje de ellos presenta lesiones vasculares inespecíficas y lesiones intersticiales con mínima afectación glomerular o, incluso, sin ella.

Existen una serie de diferencias morfológicas que se traducen en otras funcionales en la ND entre DM-1 y DM-2, que hacen que en la DM-2 la ND pueda detectarse incluso antes que la propia DM.

Por ello las manifestaciones clínicas pueden también ser diferentes, en cuanto a la progresión de la ND.

**ASPECTOS PROBLEMÁTICOS EN LA APLICACIÓN DE LOS DOCUMENTOS DE CONSENSO**

La aplicación a la práctica clínica diaria de los conocimientos proporcionados por las Guías y Documentos de Consenso, choca con no pocas dificultades. Podríamos resumir en siete puntos los aspectos más problemáticos:

**1. Control metabólico. Implicaciones dietéticas. Tratamientos hipoglucemiantes**

El mal control de la glucemia es un factor de predicción de mayor riesgo cardiovascular y de incremento de la mortalidad posterior en diálisis.

La hipoglucemia es un hecho frecuente en la nefropatía diabética, debido a la propia insuficiencia renal o al aumento de los requerimientos periféricos de glucosa, insulina, infecciones, sepsis. Los fármacos son la segunda causa en importancia de hipoglucemia en el diabético con insuficiencia renal.

Este aspecto de la adaptación del tratamiento de la hiperglucemia a la insuficiencia renal es uno de los menos tenidos en cuenta en la práctica habitual. Es frecuente que lleguen a nuestras consultas pacientes diabéticos con IR establecida, que continúan siendo tratados con hipoglucemiantes orales, tipo bi-

guinadas, sulfonilureas o metformina. En algún caso pueden provocar hipoglucemia enmascarada que conduzcan al fallecimiento del paciente. Acarbosa, nateglinida o las modernas glitazonas pueden ser utilizadas en presencia de IR, con adecuada vigilancia de la glucemia, HbA1c y función renal.

**2. Detección, prevención y tratamiento de la Microalbuminuria (tabla I; figs. 3-4)<sup>7,8</sup>**

Los documentos de Consenso establecen que la determinación seriada de microalbuminuria (Malb) debe practicarse rutinariamente desde el diagnóstico de la diabetes, dado que el grado de microalbuminuria se correlaciona con el desarrollo de nefropatía y con la afectación cardiovascular.

La detección debe hacerse en todos los pacientes con DM-1 y 2, en orden a valorar no sólo el riesgo de ND y la progresión de la misma, sino también el riesgo cardiovascular.

Se aconseja recurrir a métodos cuantitativos, en orina nocturna o de 12 horas, aunque la práctica habitual

**Tabla I.** Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)\*

	Orina de 24 horas (mg)	Muestra de orina aislada Índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg)	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbum.	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

\* La EUA puede determinarse de varias maneras, cada una con sus ventajas e inconvenientes. La elección del método depende de la práctica habitual en cada centro.

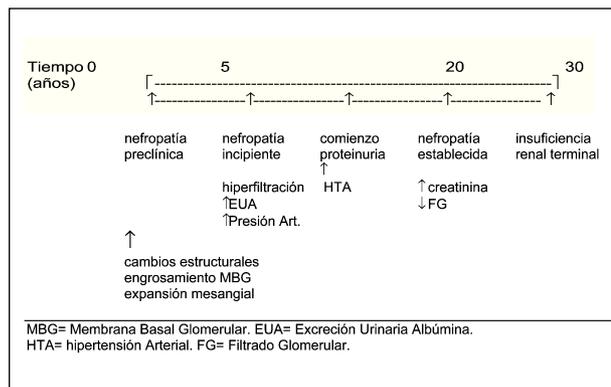


Fig. 3.—Historia natural de la nefropatía diabética (adaptado de Breyer J. Am J Kidney Dis 20 (6): 533-547, 1992).

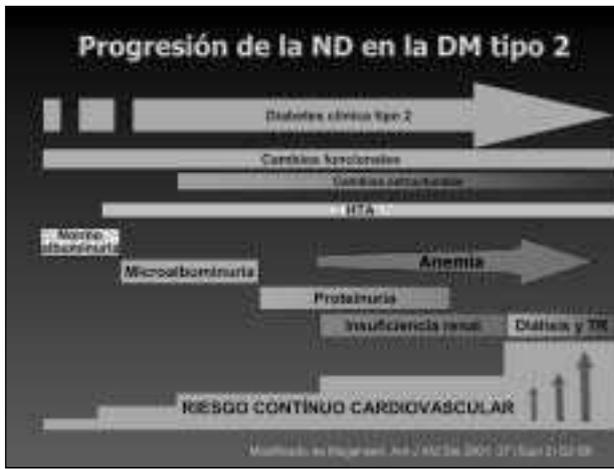


Fig. 4.—Historia natural de la nefropatía diabética en la DM-2.

aconseja la determinación del cociente albúmina/creatinina (A/c) en la primera orina de la mañana.

Se han realizado campañas para la detección sistemática de la Malb, como la desarrollada por el GEENDIAB en colaboración con la SEN y Sanofi-Synthelabo en centros de Asistencia Primaria (AP) de toda España a finales de 2003 y a lo largo de 2004.

A través de estas campañas hemos detectado la dificultad en algunos centros para la aplicación de la detección sistemática, dada la diversificación en la metodología de la detección. En no pocos centros de AP los médicos refieren enormes dificultades, en relación con la recogida de orina, disposición de tiras reactivas, metodología variable, etc.

### 3. Manejo de la Proteinuria (figs. 3-4)

La práctica habitual nos está mostrando que no se presta suficiente atención a la necesidad de mantener controlada la proteinuria por debajo de 1 g/día, intensificando y optimizando los tratamientos disponibles.

Hay que insistir al médico de AP y al propio nefrólogo en la necesidad de alcanzar dosis óptimas antiproteinúricas de IECA y ARA II, siempre vigilando la aparición o intensificación de posibles efectos adversos bien conocidos, como la elevación de creatinina superior al 30% sobre las cifras basales, o la elevación del K sérico.

### 4. Control de la Hipertensión arterial (HTA) (tabla II)

Los estudios más recientes, como el HOT<sup>9</sup>, UKPDS<sup>10</sup>, HOPE, MICROHOPE<sup>11</sup> y otros, insisten en

**Tabla II.** Medidas de protección renal y cardiovascular en la nefropatía diabética. \*Documento de Consenso sobre Prevención y Tratamiento de la ND 2002, *Nefrología* 22: 521-530, 2002

#### Objetivos

##### Control estricto de la presión arterial (< 130/80 mmHg)

- La mayoría de los pacientes necesitarán 2 ó más fármacos antihipertensivos
- Con proteinuria > 1 g/24 h intentar lograr nivel < 125/75 mmHg (el descenso debe ser paulatino, sobre todo en ancianos, y debe descartarse hipotensión ortostática)

##### Reducir la proteinuria (< 1 g/24 horas)

##### Control de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%)

- Con insuficiencia renal, insulina. Con filtrado glomerular > 30 ml/min (Creatinina > 2 mg/dl) pueden usarse gliquidona (otras sulfonilureas pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinodionas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa.

##### Cese del hábito tabáquico

##### Control de la dislipemia (LDL colesterol < 100 mg/dl, HDL-colesterol > 45 mg/dl en varones y > 55 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dl)

##### Antiagregación plaquetaria

Dosis bajas de AAS como prevención cardiovascular primaria y secundaria.

#### Terapéutica

##### Medidas no farmacológicas

- Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (< 6 g/día)
- Control del exceso de peso
- Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal
- Ejercicio físico (al menos pasear 60 minutos, 4-5 días por semana)

##### Fármacos antihipertensivos

###### • Primer escalón:

- IECA (de preferencia en diabetes tipo 1) o ARAII (de preferencia en DM-2). Uso alternativo si intolerancia
- Controlar creatinina y potasio séricos 1-2 semanas después de su instauración

###### • Segundo escalón:

- Diuréticos tiazídicos (12,5-25 mg/24 h)
- En insuficiencia renal moderada-avanzada diurético de asa

###### • Tercer escalón:

- Antagonistas del calcio o βbloqueantes o αbloqueantes
- Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se considerarán de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas)
- Los βbloqueantes estarán especialmente indicados en cardiopatía isquémica

###### • Cuarto escalón:

- Antagonistas del calcio o αbloqueantes o βbloqueantes si no se han usado antes.
- Otras alternativas: agentes de acción central (moxonidina)

AAS, Ácido acetilsalicílico; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARAII, antagonista de los receptores de la angiotensina II.

que el control de la HTA es fundamental para frenar la progresión de la microangiopatía y de la ND.

El estudio HOT<sup>9</sup>, que incluye 1.500 pacientes diabéticos, muestra cómo se reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad cuando se optimiza la reducción de la PA sistólica y diastólica. El estudio UKPDS<sup>10</sup> ha demostrado que en DM-2 el estricto control de la PA disminuye el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, así como el riesgo de muerte.

Por ello todos los estudios coinciden en la importancia de controlar las cifras de presión arterial en el diabético, por debajo de 130/85 mm Hg. La PA ideal debe situarse por debajo de 120/75 mm Hg cuando existe proteinuria > 1 g/día.

### ***Nuevas evidencias en renoprotección y en el manejo de la HTA en la DM-2***

Las evidencias más recientes respecto a la progresión de la ND, las han proporcionado tres estudios publicados en 2001: el estudio IRMA II en DM 2 con microalbuminuria, tratados con irbesartán<sup>12</sup> y los estudios IDNT<sup>13</sup> y RENAAL<sup>14</sup>, con irbesartán y losartán, respectivamente, ambos en DM 2 con nefropatía establecida.

Ello viene a remarcar la importancia de un estricto control de la proteinuria, así como de la PA, que es muy difícil de obtener en este tipo de pacientes y que obliga a asociar varios fármacos para intentar un adecuado control de su PA.

Más recientemente el 7<sup>th</sup> Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VII Report)<sup>15</sup> insiste en la necesidad de asociar dos o más fármacos para lograr un adecuado control de la PA en el paciente diabético, inferior a 130/80 mm Hg, y cómo IECA y ARA II son fármacos indicados para lograrlo.

Las Guías Europeas (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology)<sup>16</sup> subrayan (position statement 13) la necesidad de control de la PA asociando fármacos para obtener PA por debajo de 130/80 mm Hg, estando especialmente indicados los IECA en la DM-1<sup>17</sup> y los ARA-II en la DM-2<sup>13, 14, 18</sup>.

Los Documentos de Consenso de 1997 y 2002 aconsejan lograr un nivel de PA similar al descrito, así como intentar lograr una reducción en la excreción urinaria de albúmina (EUA) del 50%. Debe prestarse atención a la HTA sistólica aislada, frecuente en el diabético tipo 2. En estos pacientes el objetivo es reducir la PA sistólica a menos de 160 mm Hg cuando la PA sistólica inicial es superior a

180 mm Hg y disminuir la PA sistólica en 20 mm Hg cuando la PA sistólica de partida está entre 160-179 mm Hg.

### ***Las pautas de tratamiento antihipertensivo actualizadas: ¿IECA, ARA II o ambos?***

Como señala la ADA<sup>18</sup>, la primera indicación de tratamiento en el diabético tipo 2 con proteinuria debe ser un ARA II. Estudios recientes muestran que el doble bloqueo del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona puede ser más eficaz que el bloqueo simple<sup>19,20</sup>. Los datos que proporcionará el estudio ONTARGET ayudarán a clarificar este aspecto.

En cualquier caso, el manejo óptimo de la HTA en el diabético es muy problemático. El grado de control varía notablemente según los diversos estudios. Así, en el Estudio MERENA<sup>21</sup>, comparando una población no diabética de 672 pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadios 3 y 4, con población diabética (n = 443), los diabéticos presentan cifras de PA promedio de 145/75 mmHg vs 139/77 mm Hg en los no diabéticos. En el estudio EPODIAB<sup>22</sup> practicado en 136 pacientes con DM-2, anemia y ND, la cifra de PA al inicio del estudio era 151/77 mmHg, y al cabo de un año de tratamiento con r-Hu-EPO, la PA era de 146/78 mmHg.

Aunque se ha mejorado en cuanto a la optimización del control, estamos lejos de lograr las cifras de PA que recomiendan todas las Guías. Por ello se ha de insistir en la necesidad de tratamientos combinados, con 3, 4 o más fármacos. Junto a ello, es importante educar al paciente en la necesidad de mantener la dieta hiposódica, cosa que el paciente olvida con mucha frecuencia.

### **5. Control de la Obesidad y la Dislipemia (tabla II)**

Las lipoproteínas en la DM son más aterogénicas, hecho que sin duda contribuye al mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares de la diabetes<sup>23</sup>. El manejo de la obesidad y la dislipemia continua siendo problemático, no ya en Atención Primaria, sino por parte de los propios nefrólogos.

Aunque la aplicación de tratamientos hipolipemiantes adecuados, estatinas fundamentalmente, ha ido mejorando en los últimos años, continuamos manteniendo a nuestros pacientes con cifras de colesterol total y c-LDL por encima y c-HDL por debajo de lo recomendado por las Guías y Documentos de Consenso.

Los datos basales del estudio MERENA, han mostrado un colesterol total en el grupo de diabéticos

de  $188 \pm 42$  mg/dl vs  $198 \pm 40$  mg/dl en los no diabéticos. El c-LDL era  $108 \pm 37$  mg/dl en diabéticos y  $120 \pm 36$  mg/dl en no diabéticos. El porcentaje de pacientes tratados con estatinas es del 64% en diabéticos vs 46% en no diabéticos.

## 6. Detección y tratamiento de la anemia

La anemia es más precoz en el diabético con IRC que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente, dado que puede contribuir a mejorar la situación de ángor hemodinámico, así como a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la progresión de la nefropatía, de la retinopatía y mejorar la calidad de vida del diabético. Los agentes eritropoyéticos externos han cambiado profundamente la problemática en estas situaciones.

Los datos del Estudio EPODIAB, llevado a cabo en 136 pacientes con DM-2, con anemia e IRC estadios 3 y 4 NFK-DOQI, muestran que la Hb basal, antes de iniciar tratamiento con EPO alfa, fue de  $10,2 \pm 1$  mg/dl. El tratamiento con EPO mejoró la anemia y la calidad de vida relacionada con la salud. En los pacientes que lograron una Hb igual o superior a 12 g/dl, la rapidez de la evolución de la IRC fue menor que en aquéllos que no alcanzaron dicho nivel de Hb.

Los datos basales del Estudio MERENA han mostrado en el diabético una Hb promedio de  $12,7 \pm 1,8$  g/dl, similar a la del paciente no diabético en dicho estudio ( $12,8 \pm 1,5$  g/dl). Sin embargo, en el estudio, un 65,5% de los pacientes diabéticos presentaban anemia y un 68% ferropenia.

Es necesario detectar y corregir precozmente la anemia en estos pacientes, dadas sus implicaciones en la morbi-mortalidad de los mismos.

## 7. Insuficiencia Renal Crónica (IRC). IRC Terminal (IRCT). Preparación para el Tratamiento Sustitutivo (Diálisis y/o trasplante)

Ambos Documentos de Consenso, 1997<sup>7</sup> y 2002<sup>8</sup>, establecen claramente que la creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres (FG calculado inferior a 70 ml/minuto), indican el inicio de una situación habitualmente irreversible, con declinar progresivo de la función renal.

Cuando el FG esté situado por debajo de 25 a 20 ml/min el nefrólogo valorará cuál es la mejor técnica sustitutiva para cada paciente en concreto, individualizando en cada caso en atención a indicaciones y contraindicaciones de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, según el estado de cada pacien-

te y su entorno familiar y preparando al paciente para un adecuado acceso vascular o peritoneal y para el posible trasplante renal o reno-pancreático.

Pese a estos consejos, hoy día aún se reciben en los Servicios de Nefrología pacientes que no han sido remitidos al nefrólogo a su debido tiempo, a pesar de haberse detectado la presencia de insuficiencia renal<sup>25</sup> (tabla III). Ello obligará, si es que el paciente no fallece antes por complicaciones cardiovasculares, a la colocación en muchos casos de un acceso vascular transitorio para iniciar Hemodiálisis. Ese paciente es un firme candidato a complicaciones derivadas del catéter (sepsis, trombosis venosas, etc) que hipotecarán sus futuros accesos vasculares, aumentando su morbilidad y su mortalidad. Como ha sido demostrado en el estudio de Górriz y cols.<sup>26</sup>, la remisión precoz del paciente con IRC al nefrólogo comporta disminución de la morbi-mortalidad.

## CONCLUSIONES

La *prevención y abordaje multidisciplinario de la Nefropatía Diabética* supone:

1) Régimen de vida y ejercicio adecuados. 2) Supresión del tabaco. 3) Control metabólico hidrocarbonado riguroso. 4) Control eficaz y suficiente de la Presión Arterial (IECA, ARA II, otros antihipertensivos). 5) Tratamiento precoz y eficaz de la dislipemia, control de la obesidad. 6) Corrección precoz de la anemia. 7) Concienciación de los profesionales y del propio paciente de la «*educación integral*», que supone el conocimiento y la *aplicación precoz* de todas las pautas conocidas de profilaxis y tratamiento de la ND. Los estudios de Gaede y cols.<sup>26</sup> muestran que la *prevención y el abordaje multidisciplinario* de la ND son imprescindibles para un adecuado manejo del paciente diabético.

Consideramos que la coordinación entre los diferentes niveles de atención al paciente diabético y el conocimiento y asunción de las normas elaboradas a la luz de la Medicina basada en la Evidencia, y recogida en los Documentos de Consenso y Guías,

**Tabla III.** Criterios de derivación a la asistencia especializada

- **Aumento o persistencia de la microalbuminuria en DM-1 o DM-2**, a pesar del tratamiento adecuado instaurado.
- **Aparición de Insuficiencia Renal:** Cr sérica igual o mayor a 1.4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres.
- Presencia de **proteinuria en DM-1 ó DM-2**.
- **HTA no controlada mayor a 130/80**, a pesar de tratamiento.

HTA = Hipertensión Arterial.

siguen siendo los pilares básicos para la aplicación temprana de las normas conocidas. Es imprescindible remitir precozmente al paciente a la asistencia especializada. Con ello contribuiremos a la prevención del riesgo cardio-vásculo-renal y a optimizar los recursos disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- McKinlay J, Marceasu L: US public health and the 21<sup>st</sup> century: diabetes mellitus. *Lancet* 356: 757-761, 2000.
- Goday A: Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 55: 234-241, 2002.
- Nefropatía diabética: Estudio farmaco-económico de la terapia con captopril. EMISA, Madrid, 1997.
- Breyer JA: Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kid Dis* 20: 533-547, 1992.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 (Supl. 2): 64-78, 1983.
- Mogensen CE: The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 2): s2-s6, 2001.
- Documento de Consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía Diabética en España: Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria, y Nefrología. *Nefrología* 17 (6): 467-474, 1997.
- Documento de Consenso 2002 sobre Pautas de Detección, Prevención y Tratamiento de la Nefropatía Diabética en España: Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética. Asociación Española de Nefrología Pediátrica, SED, SEEN, SEH-LELHA, SEMFYC, SEMERGEN, SEN. *Nefrología* 22: 521-530, 2002.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G y cols.: 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.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br M J* 317: 703-713, 1998.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluations (HOPE) Study Investigators. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J y cols., for the Irbesartan in Patients with Type-2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: the effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
- Lewis E J, Hunsicker LG, Clarke W y cols., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12): 851-860, 2001.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y cols., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-62, 1993.
- ADA: American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 25 (Supl. 1): s1-s147, 2002.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1019-1024, 2002.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I y cols.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 321: 1440-1444, 2000.
- Martínez Castela A, Górriz JL, De Álvaro F y cols.: Morbidity and mortality factors in chronic renal disease in diabetic and non diabetic patients (MIRENA study). Preliminary results. *J Am Soc Nephrol* 15: 324 A, 2004.
- Martínez Castela A, Górriz JL, De Álvaro F, Lens XM, Martínez I: Influence of an early treatment of anemia with r-Hu-EPO alfa on the quality of life and nephropathy progression in type-2 diabetes mellitus patients (EPODIAB study). *J Am Soc Nephrol* 15: 865 A-866 A, 2004.
- Martínez Castela A, Ramos R, González MT, Castiñeiras MJ: Dyslipidemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus patients with associated diabetic nephropathy. *Nefrología* 22 (Supl. 1): 51-58, 2002.
- Ritz E: Consequences of late referral in diabetic renal disease. *Acta Diabetol* 39 (Supl. 1): S3-S8, 2002.
- Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM y cols.: Prognostic significance of programmed dialysis in patients who initiate renal substitutive treatment. Multicenter study in Spain. *Nefrología* 22: 49-59, 2002.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N y cols.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.