

Nefropatía diabética. Mecanismos de progresión. Alternativas terapéuticas

R. Romero e I. Salinas *

Servicios de Nefrología y * Endocrinología. Hospital Universitario Germans Triás i Pujol. Badalona (Barcelona).

Conceptos generales

Clasificación y epidemiología

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por una alteración crónica del metabolismo de los hidratos de carbono. Esta alteración metabólica conduce con los años a una afectación vascular macro y microangiopática que afecta fundamentalmente al corazón, sistema nervioso, retina y riñones. La DM se subdivide en: DM tipo I o insulinodependiente (DNID) y la DM tipo II o no insulinodependiente (DMNID)¹².

La prevalencia de la DM declarada en nuestro país es difícil de precisar y oscila entre un 2,3 y un 8,2 % de la población³. La nefropatía diabética (ND) es la complicación más importante de la DM y es la causa etiológica más frecuente de insuficiencia renal terminal (IRC) en los EE. UU.⁴. En Europa, la incidencia de ND en programas de diálisis y trasplante oscila alrededor de un 10 % y es más elevada en los países del norte europeo⁵.

La prevalencia de la ND en etapas menos evolucionadas es difícil de precisar, en especial de la ND incipiente (es decir, presencia en la orina de albuminuria o «microalbuminuria» entre 20 y 200 µg/min o 30 a 300 mg/veinticuatro horas) y, en general, en la DM tipo II está mucho menos estudiada^{6,7}. La incidencia acumulativa de la ND establecida, definida por la presencia permanente de proteinuria superior a 500 mg/veinticuatro horas, oscila entre un 30-40 % para ambos tipos de DM^{8,9}. La mayor mortalidad general y cardiovascular de los pacientes con DMNID¹⁰ y la mayor velocidad de deterioro de la función renal en los pacientes con DMID¹¹ es el hecho que explica el porqué un mayor número de pacientes con DMID llegan a la insuficiencia renal terminal (IRC).

Un importante aspecto es la alta asociación entre la DM y la hipertensión arterial (HTA)¹²⁻¹⁵. La incidencia es más elevada en los pacientes con ND incipiente¹⁶⁻¹⁹, que son los que posteriormente evolucionan hacia ND establecida^{6,7,20}. Otro aspecto de interés es que la presión ar-

terial (PA) es relativamente más elevada en los sujetos con DMID que en los pacientes con DMNID cuando se corrigen las cifras de PA en relación con la edad^{12,21}.

El cuadro histológico de la ND se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares. Este engrosamiento, inicialmente difuso, con posterioridad se hace nodular y periférico. El término glomerulosclerosis diabética se refiere, por tanto, a la presencia de glomerulosclerosis difusa y/o nodular y al desarrollo de lesiones vasculares hialinas. Esta lesión fue descrita en 1936 por Kimmestiel y Wilson²². La lesión más frecuente es la glomerulosclerosis difusa y se observa habitualmente a partir de los cinco años del inicio de la DMID^{23,24}.

A los dos años del inicio de la enfermedad, en los pacientes con DMID ya se produce un incremento del espesor de la membrana basal glomerular, y a los cinco existe un ensanchamiento mesangial^{25,26}. Mientras que las alteraciones de la membrana glomerular tienen una débil correlación con el filtrado glomerular, la expansión mesangial guarda una estrecha y directa relación con la función renal y la proteinuria^{27,28}.

La definición histológica previa es necesaria, puesto que existe una alta incidencia de nefropatía no diabética, ya que hasta un 12 % de los pacientes con DM tipo I y en un 28 % de los pacientes con DM tipo II presentan una enfermedad renal no diabética, lo que dificulta en ocasiones la interpretación clínica e histológica²⁹.

Correlación clínico-fisiopatológica: Estadios de la ND

DMID o DM tipo I

La ND se observa entre un 30-40 % de los pacientes con DM tipo I y el inicio es bien conocido, puesto que sabemos el momento del debut; lo contrario ocurre con la historia natural de la ND en la DM tipo II, ya que su inicio clínico es poco preciso. La clasificación de la ND en diferentes estadios es útil desde el punto de vista fisiopatológico, clínico, pronóstico y terapéutico.

Estadio I: Hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. Ya en el comienzo de la DM, los pacientes pueden presentar hipertrofia renal, hiperfiltración y microalbuminuria (MAL), alteraciones que pueden ser controladas total o

Correspondencia: Dr. R. Romero.
Servicio de Nefrología.
Hospital Germans Triás i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. (Can Ruti).
08915 Badalona.

parcialmente con la optimización del control de la glicemia³⁰⁻³⁵. La biopsia renal en esta fase no muestra anormalidades y en los modelos experimentales se demostró una elevación de la presión glomerular³⁶. En el hombre, esta elevación puede medirse indirectamente determinando la fracción de filtración³⁷.

Estadio II: Lesiones glomerulares, sin enfermedad clínica. Consisten en un aumento del mesangio y de la membrana basal glomerular^{28, 38} y puede aparecer MAL con el ejercicio y con el mal control metabólico^{37, 39}. La ingesta proteica puede ser un importante factor desencadenante del incremento de la filtración glomerular³⁹⁻⁴¹ y la restricción proteica, junto con la optimización del control metabólico, podría preservar la función renal.

Estadio III: Nefropatía diabética incipiente. Después de unos ocho-diez años de evolución, la MAL en algunos pacientes (30-50 %) se hace constante⁴². Aunque la PA es normal, habitualmente es más elevada que en los pacientes diabéticos que no presentan MAL^{19, 43}. El hecho fundamental que define el estadio es la presencia de MAL de forma permanente. El filtrado glomerular es normal o elevado, aunque cuando la excreción de albúmina excede de 70 µg/min típicamente empieza a descender⁶. El 80 % de los pacientes con MAL presentarán posteriormente proteinuria²⁸. Posiblemente, la mejoría del control metabólico, la disminución de la ingesta proteica y el tratamiento hipotensor disminuirán la proteinuria y la caída del filtrado glomerular⁴⁴.

Estadio IV: Nefropatía diabética establecida, que se define por la presencia de proteinuria constante (proteinuria > 0,5 g en orina de veinticuatro horas en tres determinaciones consecutivas), HTA y disminución del filtrado glomerular (FG). La evolución natural de la ND es hacia la insuficiencia renal terminal en un período más o menos prolongado de tiempo, con un descenso de FG de aproximadamente 1 ml/min/mes^{44, 45}. La HTA es común en la ND establecida y su tratamiento retrasa el deterioro funcional y también la proteinuria^{42, 46-48}.

Estadio V: Insuficiencia renal terminal. La IRC se alcanza tras un período de veinte a treinta años de DM en un porcentaje que oscila entre el 30 y el 50 % de todos los pacientes con DMID y aproximadamente tras un período de diez años de ND. Aquellos pacientes que superan los veinte años de evolución de su diabetes sin nefropatía es muy improbable que la desarrollen con posterioridad³⁹.

DMNID o DM tipo II

Existe poca información sobre la historia natural de la ND en pacientes con DM tipo II. Aunque existen datos clínicos para pensar que en ambos tipos de DM el curso es similar, con algunas diferencias en su patocronía, el prolongado período subclínico en el tipo II de la DM, la presencia elevada de nefropatía no diabética y la alta mortalidad por causas no renales dificultan su conocimiento. En general, a pesar de una incidencia similar de proteinu-

ria^{8, 9}, el síndrome nefrótico y la IRC terminal parecen ser menos frecuentes^{39, 49, 50}.

Patogenia de la ND

Al margen de teorías marginales, como la inmunológica, que atribuye a un mecanismo inmunológico el inicio de la ND³⁸, existen tres causas patogénicas fundamentales que explican, en parte, la evolución de la ND.

Predisposición genética

Desde el punto de vista epidemiológico existe un subgrupo de pacientes diabéticos que tiene tendencia a presentar MAL, HTA y posteriormente ND. Parece evidente, aunque no está totalmente demostrado, la existencia de factores genéticos implicados en el desarrollo de la microangiopatía diabética. Así, se observa una alta frecuencia de asociación con determinados antígenos de histocompatibilidad y el desarrollo de microangiopatía entre sujetos predispuestos a DM y dentro de una misma familia⁵¹⁻⁵³. Además, se aprecia una alta incidencia de HTA y de alteraciones en el contrartransporte Na-Li en familiares de pacientes y en pacientes con ND (que es un conocido marcador de HTA y de riesgo cardiovascular)⁵⁴⁻⁵⁶. Todos estos datos hablan a favor de una predisposición genética a la microangiopatía y a un mayor riesgo de presentar una ND. Se puede concluir a la luz de estos trabajos que la predisposición genética a la microangiopatía e hipertensión, una mayor actividad del contrartransporte Na-Li asociado a un mal control metabólico, son factores determinantes en el desarrollo de la ND.

Pero además de esta predisposición genética⁵³ evidente existen otros factores imbricados^{57, 58} en la patogenia de la ND, como son los factores bioquímicos, los factores hemodinámicos, la HTA, la hiperlipemia y la coagulación intraglomerular, entre otros.

Alteración metabólica

Es evidente que la hiperglucemia es el mecanismo inicial fundamental para el desarrollo de ND. La diabetes química inducida en los animales causa unas alteraciones glomerulares similares a los de la ND humana⁵⁸ y estas alteraciones, por lo menos al inicio, son reversibles si se trasplanta el riñón a otro animal o persona no diabéticos^{58, 59}. La hiperglucemia conduce a diversas alteraciones metabólicas. Así, interfiere en la síntesis del colágeno de la membrana basal glomerular (MBC), por lo que disminuye el contenido en ácido siálico y heparán sulfato. Este hecho condiciona la pérdida de cargas negativas de la MBC, es decir, un incremento de la permselectividad, y permite el paso de macromoléculas aniónicas y su depósito en la MBC y mesangio^{38, 58, 60-63}. Otros fenómenos debidos al aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas son el incremento de su unión proteica por

puentes disulfuro y el atrapamiento de macromoléculas plasmáticas que se acompañan de una reducción del catabolismo tanto en las proteínas estructurales como de las retenidas³⁸.

Factores hemodinámicos

El otro importante componente patogénico lo constituye la presencia de alteraciones hemodinámicas intraglomerulares comunes a todas las nefropatías crónicas evolutivas. Cuando se reduce el tejido renal, las nefronas restantes o sanas incrementan los flujos y presiones intraglomerulares para mantener en equilibrio el medio interno. Esta es probablemente una vía final y común de la evolución de la mayoría de las nefropatías^{60, 64}. Recientemente se observó que la hipertensión intraglomerular por sí sola produce esclerosis glomerular focal^{60, 64-67}. Cuando el deterioro de la función renal progresa es habitual la aparición de HTA sistémica. En teoría pueden presentarse al menos tres situaciones, según exista HTA sistémica y glomerular, HTA sistémica o hipertensión glomerular aislada⁶⁵.

En el caso de HTA sistémica se produce un incremento del tono de la arteriola aferente, lo que protege al glomérulo de la presencia de hipertensión glomerular. Un fallo de este mecanismo produce hipertensión glomerular y el consiguiente daño glomerular⁶⁸⁻⁷¹. En esta situación se produce con el tiempo insuficiencia renal progresiva con HTA sistémica y glomerular.

El segundo caso sería la presencia de HTA sistémica sin hipertensión glomerular. Este fenómeno es el que se observa en las ratas que espontáneamente desarrollan HTA⁷², en las cuales la vasoconstricción relativa de la arteriola aferente protege al glomérulo de la PA elevada. En la especie humana esto se observa en la HTA esencial benigna. Esta protección desaparece cuando se añade daño renal de cualquier otra etiología^{70, 73}.

El tercer supuesto es la presencia de hipertensión glomerular sin HTA sistémica. En este caso se produce un incremento del flujo plasmático glomerular y de la presión intraglomerular con desarrollo de proteinuria y esclerosis glomerular. Un ejemplo de esta tercera posibilidad sería la DM^{60, 74}, por lo menos en sus estadios iniciales.

En el caso de la DM, el desarrollo inicial de la hipertensión-hiperfiltración glomerular está relacionado evidentemente con el mal control metabólico y es reversible inicialmente^{31, 34-36, 60}. La hiperglucemia por sí misma se acompaña de un incremento del flujo glomerular con dilatación de las arteriolas aferente y eferente, pero, además, coexiste, desde el inicio de la DM, con una hipertrofia estructural, lo cual produce un aumento de la superficie y capacidad de filtración^{28, 38, 58, 60}. El aumento de la presión hidráulica transcápsular incrementa la producción de matriz mesangial por las células epiteliales, lo que favorece también el atrapamiento de las macromoléculas plasmáticas filtradas, favorecido por el incremento de la permselectividad, como anteriormente hemos expues-

to^{36, 38, 58, 60}. Estas teorías patogénicas, como expondremos con posterioridad, pueden tener importantes implicaciones terapéuticas⁷⁵⁻⁸⁸.

Otros factores que podrían influir sobre la hemodinámica renal aumentando el filtrado glomerular son el incremento de la hormona de crecimiento y del glucagón. No obstante, recientemente no se confirmaron niveles diferentes de dichas hormonas entre pacientes con filtrado glomerular normal y aumentado⁸⁹. También se han encontrado datos discordantes con respecto a los niveles de hormonas vasoactivas, de prostaglandinas y del sistema renina-angiotensina^{15, 38, 58}. La posibilidad de que en los estadios iniciales de la enfermedad las prostaglandinas sean responsables de la vasodilatación renal ha sido demostrado experimentalmente. Se observó un incremento de prostaglandinas E₂ en ratas diabéticas en relación con las ratas controles, mientras que la producción de tromboxano B₂ era similar a los controles^{75, 90}. Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandina endógena en la rata diabética con indometacina redujo la hiperfiltración glomerular. Con estudios con micropunción se observó un aumento de la resistencia hidráulica de la arteriola aferente, mientras que la arteriola eferente sólo se incrementaba moderadamente. Como consecuencia de ello, el filtrado glomerular de la nefrona aislada se redujo por debajo de lo normal⁹¹. Datos, no obstante, que no fueron confirmados por otros autores⁹². Otros péptidos vasoactivos también pueden contribuir a la hiperfiltración observada al inicio en la rata diabética. Se observó que la rata moderadamente hiperglucémica tenía elevado el péptido atrial natriurético y que su bloqueo reducía el filtrado glomerular⁹³. El significado real de estas alteraciones no está definitivamente aclarado.

Otros factores

Pero además de estos factores existen otros cuya investigación está en curso y que pueden tener en el futuro una especial relevancia. Jansen y cols.⁹⁴ observaron una disfunción de las células endoteliales, consistente en un incremento de la liberación del factor de Von Willebrand que se deposita en la membrana basal, fenómeno esencial, puesto que provoca una mayor adherencia plaquetaria al endotelio. Estas alteraciones, sugieren, podrían tener una importancia patogénica en la trombosis y la aterosclerosis de estos pacientes. Además, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios reduce en algunos casos la eliminación urinaria de albúmina y preserva la función renal^{95, 96}.

Otro aspecto que podría tener una gran importancia es el nivel de colesterol plasmático. La hipercolesterolemia se observa con frecuencia en pacientes diabéticos, y recientemente se observó que por sí sola o asociada a hipertensión o reducción de la masa renal producía o agravaba la glomerulosclerosis experimental^{97, 98}. Además, en ratas Zucker hiperlipémicas, que presentan espontáneamente un cuadro similar a la diabetes mellitus tipo II, el

tratamiento con mevinolina o ácido fibríco redujo la excreción urinaria de albúmina y la glomerulosclerosis focal⁹⁹. Por último, entre otros factores patogénicos, se observó una alteración del patrón reológico sanguíneo en pacientes con ND establecida que se correlacionaba negativamente con el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal¹⁰⁰.

Como conclusión de estas teorías patogénicas podríamos extraer que aquellos pacientes con DM con antecedentes familiares de ND, de hipertensión arterial, con hiperfiltración glomerular y mal control metabólico son los que probablemente en el futuro presentarán una ND. Posiblemente, otras alteraciones, como la modificación en el balance de las prostaglandinas, la disfunción endotelial y las alteraciones lipídicas, contribuyen a la mala evolución de la función renal.

Tratamiento

Diabetes mellitus sin nefropatía diabética clínica

Dada la imposibilidad de predecir con exactitud qué pacientes con DM presentarán en su evolución una ND, nuestra actitud debe dirigirse a intentar corregir los factores de riesgo¹⁰¹. Esto es especialmente importante en sujetos con predisposición a desarrollar la nefropatía (ejemplo, antecedentes familiares) o hipertensión arterial. El tratamiento se basará en la optimización del control glucémico mediante la dieta y el tratamiento insulínico o hipoglucemiante oral³⁵. Se promocionará la automonitorización de los niveles de glucosa, el incremento del ejercicio físico y, en fin, una adecuada educación diabetológica. La disminución de la ingesta proteica⁴¹, para reducir la hiperfiltración glomerular, en aquellos pacientes con la ingesta elevada. Por último, la reducción de la ingesta sódica y el abandono del consumo de cigarrillos^{44,101}. Con ello se intentará mantener unos niveles de glicemia en ayunas y posprandiales relativamente normales (glucosa en ayunas entre 5,6 y 7,8 mmol/l y posprandiales inferiores a 11,1 mmol/l) y una hemoglobina glicosilada, presión arterial, triglicéridos y colesterol normales. La terapéutica agresiva con insulina en pacientes con macro y/o microangiopatía avanzada no sólo no es beneficiosa, sino que puede ser peligrosa. Otros gestos terapéuticos, como la administración de análogos de la somatostatina, los inhibidores de la aldolasa-reductasa o los IECA, son terapéuticas prometedoras que no está justificado utilizar en la actualidad en la práctica clínica⁴⁴.

Nefropatía diabética incipiente

Durante el período de ND incipiente, definida por la presencia de MAL, la actitud terapéutica requiere una mayor decisión. En esta fase es muy importante la optimización del control glucémico mediante inyecciones múltiples o la utilización de una bomba de insulina³⁰⁻³⁵, pues se demostró una disminución o estabilización de la MAL

en los pacientes que mantenían un control óptimo. Además, se observó en el grupo control una tendencia a la elevación tensional y al aumento de la proteinuria (27%)³¹. El tratamiento agresivo de la hiperglucemia también demostró a largo plazo que disminuía la hipertrofia renal y la hiperfiltración glomerular¹⁰².

La disminución de la ingesta proteica reduce la MAL independientemente de que se produzcan cambios en la PA⁴¹. El efecto protector de la dieta hipoproteica en la reducción de la glomerulosclerosis experimental es ampliamente conocido⁴⁰. La explicación es que la dieta hipoproteica produce vasodilatación de la arteriola aferente, lo que produce o incrementa la hiperfiltración-hipertensión glomerular^{36,40,88}. La dieta hipoproteica reduce la MAL y la hiperfiltración glomerular y el aumento de la ingesta proteica incrementa la proteinuria^{44,87,88,103,104}. Aunque faltan estudios prolongados que confirmen su utilidad clínica a largo plazo, es aconsejable mantener la ingesta proteica alrededor del 12-14% de las calorías diarias administradas^{44,87,88,104,105}. El problema que plantean las dietas hipoproteicas, en nuestra experiencia, es su difícil cumplimiento⁶⁷.

Un último aspecto muy importante es mantener el control de la PA dentro de los límites de la normalidad. La administración de IECA, tanto en pacientes hipertensos como normotensos, puede teóricamente prevenir o corregir las alteraciones hemodinámicas de la ND¹⁰⁶.

Experimentalmente se ha demostrado que los IECA producen una mayor dilatación de la arteriola eferente y con ello reducen la presión intraglomerular y reducen el incremento de la albuminuria y el desarrollo de la glomerulosclerosis^{65,70,71,74,75,106}. Los pacientes diabéticos que presentan MAL e hiperfiltración glomerular son los que posteriormente desarrollarán proteinuria e insuficiencia renal^{6,7,75}. Por ello parece legítimo preguntarse si se puede prevenir la ND reduciendo la hiperfiltración glomerular. Aunque se han obtenido resultados esperanzadores a nivel experimental, no existe en estos momentos en el hombre una respuesta definitiva^{31,75}. Recientemente se demostró que los IECA reducen la MAL en pacientes con hiperfiltración glomerular^{85,106-108}. Este efecto no es compartido por otros hipotensores. Cuando se comparó el efecto del captopril y de la nifedipina⁸⁶ sobre la MAL, se observó que presentaban un efecto contrapuesto, ya que la MAL se incrementaba con la nifedipina y se reducía con el captopril. Una probable explicación sería que la nifedipina es un potente vasodilatador que actúa fundamentalmente sobre la arteriola aferente glomerular, mientras que el captopril disminuye la presión intraglomerular al dilatar en mayor cuantía la arteriola eferente. Más recientemente, en un estudio multicéntrico australiano¹⁰⁹, en el que se comparó un IECA, en este caso el perindopril, con la nifedipina, no se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos. Ambos redujeron la MAL en los diabéticos hipertensos, mientras que no observaron ningún efecto en los normotensos; sin embargo, la suspensión de ambas drogas se acompañó de incremento significa-

tivo de la MAL. Baba¹¹⁰, en pacientes hipertensos con nefropatía diabética incipiente, también observó un efecto similar cuando comparó enalapril con nifedipina. Es difícil explicar esta discrepancia entre diferentes trabajos. El primer aspecto de interés es remarcar que los trabajos que no encontraron diferencias entre ambos fármacos eran en pacientes hipertensos fundamentalmente^{109, 110}, y pudiera ocurrir que en estos casos lo más importante sea el control de la HTA y este hecho fuera determinante en la reducción de la MAL. Otra posible explicación es que los diversos calcioantagonistas tengan diversas acciones sobre la dinámica glomerular o bien, al igual que sucede con los IECA, estos medicamentos podrían actuar no sólo sobre la hiperfiltración glomerular, sino también sobre la proliferación celular y mesangial^{78, 111, 112}. Por todo ello están en marcha estudios clínicos prolongados y con un número suficiente de pacientes para obtener conclusiones definitivas sobre la prevención de la evolución de la ND.

Nefropatía diabética establecida

La ND establecida habitualmente se acompaña de hipertensión arterial y, por ello, el tratamiento hipotensor es fundamental para enlentecer la evolución de la nefropatía. Con un tratamiento hipotensor correcto y precoz se enlentece la evolución de la ND y puede esperarse una supervivencia renal a los ocho años del 87 % en relación con el 48 % esperado según datos históricos^{15, 44, 46, 48, 76, 106, 113}.

El tratamiento hipotensor del paciente diabético siempre ha sido conflictivo por los efectos secundarios de los fármacos utilizados¹¹⁴⁻¹³¹. Por ello, en 1987, The Working Group on Hypertension in Diabetes propuso unas recomendaciones que modifican el tratamiento escalonado clásico²¹.

Las medidas higiénico-dietéticas son primordiales y previas al tratamiento farmacológico de la HTA del diabético. Además de una dieta cualitativa y cuantitativa para el control metabólico, la dieta debe reunir los requisitos útiles para el tratamiento del paciente hipertenso. Restricción de la ingesta de sodio a 2-5 g/día, ya que una dieta asódica más estricta es de difícil cumplimiento¹³². Disminución de la ingesta diaria de colesterol a 250-300 mg, con aumento de la proporción de ácidos grasos poliinsaturados. Aumento del contenido de fibra de la dieta. La disminución del exceso de peso que conlleva un mejor control de la HTA y de los parámetros metabólicos del diabético. Específicamente debe evitarse, como ya comentamos, una dieta hiperproteica.

Tratamiento farmacológico

Dentro de la complejidad del tratamiento farmacológico de la HTA debemos destacar especialmente aquellos efectos secundarios metabólicos con repercusión específica en la ND y sus complicaciones. Además, debemos tener en cuenta la presencia de complicaciones crónicas

clásicas de la enfermedad (cardiovasculares, impotencia, nefropatía, neuropatía autonómica). La utilización preferente de los hipotensores dependerá en cada caso de la edad, del sexo, de los tratamientos concomitantes, de las complicaciones diabetológicas, de otras enfermedades asociadas, de la aceptación personal del paciente, de la experiencia médica, requiriéndose siempre una decisión terapéutica individualizada¹³³.

Las indicaciones clásicas de una terapia hipotensora escalonada¹²⁷ a dosis bajas y con introducción progresiva de varios fármacos (para evitar los efectos secundarios dosis-dependientes) hasta conseguir el control de la PA se tienen que replantear en el caso del paciente diabético¹³³. Las bajas dosis aconsejadas por el Grupo de Trabajo de la Hipertensión en la Diabetes²¹ obligan a la introducción de otros fármacos. Como indica Kaplan¹³¹, debe preconizarse la monoterapia, ya que se suele tratar de pacientes politratados en los que simplificar el tratamiento en lo posible ayuda a un mejor cumplimiento. Además, la mayoría de efectos secundarios no son dosis-dependiente, por todo lo cual parece ser aconsejable usar un fármaco único cuando sea posible y a dosis plenas.

Recientemente se ha sugerido que los IECA reducen la presión intraglomerular, además de la sistémica, frenando la velocidad de deterioro del filtrado glomerular y disminuyendo la proteinuria^{75, 106}. Así, Taguma⁷⁷, en 1985, demostró en pacientes con DM tratados con insulina y ND severa que el tratamiento con captopril descendía la proteinuria sin relación con el descenso de la TA, y atribuyó que ello era debido a un descenso de la hipertensión intrarrenal. A partir de este trabajo se han publicado otros, también demostrativos de una reducción significativa de la proteinuria utilizando IECA⁷⁸⁻⁸¹. Björck⁸² encontró que el tratamiento con captopril disminuye el deterioro del FG en pacientes con DM a pesar de un descenso de sólo 5 mmHg de su PA, aunque sin reducción de la proteinuria. Con el fin de averiguar si los diferentes fármacos reducían de igual medida la proteinuria, que serviría como marcador de daño glomerular, se han realizado varios estudios comparativos. Recientemente se observó un descenso similar de la proteinuria en pacientes con ND tratados con diltiazén versus lisinopril¹³⁴, mientras que cuando se comparó el enalapril con el metoprolol, aunque ambos redujeron la proteinuria, el primero lo hizo en mayor cuantía¹³⁵. Igualmente, en pacientes con ND, se observó un efecto contrapuesto de la nifedipina y el captopril sobre la dinámica renal y la proteinuria¹³⁶. Cuando se comparó el efecto sobre la proteinuria del diltiazén versus nifedipina se observó que mientras la nifedipina la aumentaba, el diltiazén la reducía¹³⁷. Este hecho discordante se explicaría por la diversa acción sobre la dinámica glomerular. Por último, recientemente, Rosemberg¹³⁸ comparó el efecto del enalapril versus prazosín en 14 pacientes con diversas nefropatías, entre las que se incluían pacientes con diabetes. Ambos fármacos disminuyeron de forma similar la presión arterial, mientras que sólo el enalapril redujo la proteinuria total y la eliminación de IgG.

Aunque la albuminuria se redujo de forma similar con ambos fármacos, sólo el enalapril redujo de forma significativa el aclaramiento fraccional de albúmina e IgG. Por último, a igual nivel de descenso de presión arterial, el IECA redujo significativamente más la proteinuria. Los autores concluyen que el descenso de presión arterial reduce la proteinuria y la permselectividad y los IECA ejercen un mayor efecto. Como resumen, podríamos concluir que la preservación de la función renal y la reducción de la proteinuria se logra fundamentalmente con el adecuado control de la presión arterial. Los IECA presentan ventajas teóricas y clínicas adicionales, aunque también se observó descenso de la proteinuria, en menor cuantía, en pacientes hipertensos con los betabloqueantes, alfa-1-bloqueantes y algunos calcioantagonistas, si bien estos últimos con resultados contradictorios. Algunos hipotensores, como los diuréticos a dosis «plenas», presentan efectos adversos sobre la función renal¹³⁹.

Otras potenciales modalidades terapéuticas

Se conoce la asociación entre la vía del poliol y las complicaciones tardías de la DM. La glucosa se convierte en sorbitol por la acción de la aldolasa-reductasa en presencia de hiperglucemia y como resultado se produce una acumulación intracelular de sorbitol. Se produce concomitantemente una reducción de mioinositol en los tejidos. El sorbinil, una aldolasa-reductasa, redujo experimentalmente la proteinuria¹⁴⁰. En la actualidad no existen estudios clínicos demostrativos de la utilidad clínica de estos fármacos. Otro aspecto de interés, ya comentado con anterioridad, son las alteraciones de la actividad de las plaquetas, de la coagulación y del fibrinógeno, así como la alteración del balance de las prostaglandinas. Recientemente, Donadio⁹⁶, en un prolongado estudio con pacientes con ND establecida, demostró que la aspirina asociada a dipiridamol en un 25 % de los pacientes redujo la proteinuria y estabilizó la función renal. También se acompañó de una reducción de la eliminación de tromboxano. Aizawa⁹⁵, en pacientes con ND incipiente, observó que el dipiridamol redujo la eliminación de la MAL independientemente de los cambios en la presión arterial.

Un último aspecto de interés es la importancia de las alteraciones lipídicas en la evolución de las nefropatías. La hipercolesterolemia agravó la nefropatía inducida y el tratamiento con hipolipemiantes fue efectivo en la reducción de la glomerulosclerosis⁹⁷⁻⁹⁹. Recientemente, en un estudio piloto¹⁴¹, la administración de pravastatina a nueve pacientes hipercolesterolémicos con DM y diversos grados de proteinuria se acompañó de una reducción de la proteinuria y de la β_2 -microglobulina de forma significativa, sin cambios metabólicos, de la presión arterial ni, de la función renal. Queda por definir el mecanismo por el cual se reduce la proteinuria y si este efecto se mantiene prolongadamente.

Como conclusión, el control metabólico estricto es el

mejor tratamiento para prevenir la ND en las etapas tempranas de la enfermedad sin clínica renal aparente y en los estadios iniciales de la ND incipiente, pero ya no es útil en la ND establecida. Cuando se detecta MAL, proteinuria o IR, el control de la PA, posiblemente con IECAs y evitando en lo posible los diuréticos, es el mejor modo de enlentecer la evolución hacia la IRC.

Bibliografía

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28:1039-1057, 1979.
2. Singer DE, Samet JH, Coley ChM y Nathan D: Screening for sclerosis. *Ann Intern Med*, 109:639-649, 1988.
3. Plans P, Tesserar R, Pardell H y Salleras L: Epidemiología de la hipertensión arterial en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc.)*, 98,369-372, 1992.
4. Mogensen CE, Mauer SM y Kjelstrans CM: Diabetic nephropathy. En Schrier RW, Gottschalk CW, *Disease of the Kidney*, fourth edition. Little, Brown and Company, Boston, pp. 2395-2437, 1988.
5. Tufveson G, Geerlings W y Brunner FP: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XIX, 1988. *Nephrol Dial Transpl*, 4 (suppl. 4):5-40, 1989.
6. Mogensen CE y Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*, 311:89-93, 1984.
7. Mogensen LE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in naturity-onset diabetes. *N Engl J Med*, 310:356-360, 1984.
8. Knowler WC y Kunzelman ChL: Population comparisons of the frequency of diabetic nephropathy. En Mogensen CE (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Martinus Nijhoff Publishing, pp. 25-32, 1988.
9. Hasslacher Ch, Ritz E, Wahl P y Michael C: Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 4:859-863, 1989.
10. Tung P y Levin SR: Nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 85 (suppl. 5A):131-136, 1988.
11. Jerums G, Cooper ME, Seeman E, Murray RML y McNeil JJ: Spectrum of proteinuria in type I and type II diabetes. *Diabetes Care*, 10:419-427, 1987.
12. Jarret RJ: Hypertension in diabetic patients and differences between insulin-dependent diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Amer J Kid Dis*, 13:14-16, 1989.
13. Tuck M y Cory DB: Hypertension and its management in diabetes mellitus. En Brenner BM, Stein JH (eds.). *Contemporary issues in nephrology*. Churchill-Livingstone, New York, pp. 115-145, 1989.
14. Drury PL: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia*, 24:1-9, 1983.
15. Ritz E, Hasslacher C, Tschöpe W, Koch M y Mann JFE: Hypertension in diabetes mellitus. *Contr Nephrol*, 54:77-85, 1987.
16. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarret RJ y Keen H: Glucemia, arterial blood pressure and microalbuminuria in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 26:401-406, 1984.
17. Feldt-Rasmussen B, Bosch-Johnsen K y Mathiesen ER: Hypertension in diabetes as related to nephropathy: Early blood pressure changes. *Hypertension*, 7 (suppl. 2):1118-1120, 1985.
18. Berglund J, Lins PE, Anderson V y Lins EE: Microalbuminuria in long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand*, 22:333-338, 1987.
19. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E y cols.: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br Med J*, 296:156-160, 1988.
20. Viberti GL, Hill RD, Jarret RD y cols.: Microalbuminuria as a pre-

- dictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1:1430-1432, 1982.
21. The Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. *Arch Intern Med*, 147:830-842, 1987.
 22. Kimmelstiel P y Wilson C: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol*, 12:83-105, 1936.
 23. Heptinstall RH: Diabetes mellitus and gout. En *Pathology of the kidney*. Third edition. Little, Brown and Company. Boston, pp. 1397-1453, 1983.
 24. Bilous RW, Steffes MW y Mauer M: The ultrastructure of diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: Structural and functional relationships determinants of prognosis. En Mogensen CE (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, pp. 91-98, 1988.
 25. Osterby R: Early phases in the development of diabetic glomerulosclerosis. *Acta Med Scand*, 574 (suppl. 1):1-80, 1975.
 26. Lane PH, Steffes MW y Mauer SM: Renal histologic changes in diabetes mellitus. *Semin Nephrol*, 10:254-259, 1990.
 27. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN y cols.: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 74:1143-1155, 1984.
 28. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW y Maner SM: Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med*, 320, 966-970, 1989.
 29. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD y cols.: Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I-type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol*, 8:204-211, 1988.
 30. Wiseman MJ, Saunders A, Keen H y Viberti GC: Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 312:617-621, 1985.
 31. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER y Deckert I: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 2:1300-1304, 1986.
 32. Bending JJ, Viberti GL, Watkins PJ y Keen H: Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: Evolution and the effect of glycaemic control. *Br Med J*, 292:83-86, 1986.
 33. The Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med*, 311:365-372, 1984.
 34. Steno Study Group: Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet*, 1:121-123, 1982.
 35. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedüs L y Deckert T: Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N Engl J Med*, 314:665-670, 1986.
 36. Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*, 19:410-415, 1981.
 37. Vittinghus E y Mogensen CE: Albumin excretion and renal haemodynamic response to physical exercise in normal and diabetic man. *Scand J Clin Lab Invest*, 41:627-632, 1981.
 38. Castiglioni A y Savazzi GM: Physiopathology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron*, 50:151-153, 1988.
 39. Tuttle KR, Stein JH y DeFronzo RA: The natural history of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 10:184-193, 1990.
 40. Hostetter TH, Meyer TW, Renke HG y Brenner BM: Chronic effects of dietary protein on renal structure and function in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*, 30:509-517, 1986.
 41. Ciavarella A, DiMizio G, Stefoni S y cols.: Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*, 10:407-413, 1987.
 42. Hasslacher Ch, Stech W, Wahl P y Ritz E: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 28:6-11, 1985.
 43. Christensen CK: The concept of incipient diabetic nephropathy and the longitudinal course of microalbuminuria: Effect of antihypertensive intervention. En Mogensen CE (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, pp. 165-177, 1988.
 44. Mogensen CE: Prevention and treatment of renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *Semin Nephrol*, 10:260-273, 1990.
 45. Mogensen CE, Christensen CK y Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 32 (suppl. 2):64-78, 1983.
 46. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J*, 285:685-688, 1982.
 47. Parving HH, Andersen AR, Smidt VM, Hommel E, Mathiesen ER y Svendsen PA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J*, 294:1443-1447, 1987.
 48. Parving HH, Andersen AR, Smidt VM y Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1:1175-1179, 1983.
 49. Fabre J, Balant LP, Dayer PG y cols.: The kidney in maturity-onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. *Kidney Int*, 21:730-738, 1982.
 50. Cowie CC, Post FK, Wolfe RA y cols.: Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med*, 321:1074-1079, 1989.
 51. Keen H: The patients of diabetes: From nightmare to haecchade. *Br Med J*, 294:917-919, 1987.
 52. Raskin Ph y Rosenstock J: Blood glucose control and diabetic complications. *Ann Intern Med*, 105:254-263, 1986.
 53. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S y Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 320:1161-1165, 1989.
 54. Viberti GC, Keen H y Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuria insulin-dependent diabetics. *Brit Med J*, 295:515-517, 1987.
 55. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH y cols.: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin. *N Engl J Med*, 318:140-145, 1988.
 56. Mangili R, Bending J, Scott G y cols.: Increased sodium-lithium counter transport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 318:149-150, 1988.
 57. Jensen T, Bjerre-Kundsen J, Feldt-Rasmussen B y Deckert T: Features of endothelial nephropathy. *Lancet*, 1:461-463, 1989.
 58. Hostetter JH: Pathogenesis of diabetic nephropathy. En Mith WE, Brenner BM, Sterin JH (eds.). *The progressive nature of renal disease*. Churchill-Livingstone, New York, pp. 149-166, 1986.
 59. Abonna GM, Kremer GD, Daddah SK y cols.: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non diabetic recipients. *Lancet*, 2:1274-1276, 1983.
 60. Hostetter TH, Renke HG y Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*, 72:375-380, 1982.
 61. Wahl P, Dejjermann D y Hasslacher C: Biochemistry of glomerular basement membrane of the normal and diabetic human. *Kidney Int*, 21:744-749, 1982.
 62. Cohen MP y Surma ML: Sulfate incorporation into glomerular basement membrane glycosaminoglycans is decreased in experimental diabetes. *J Lab Clin Med*, 98:715-722, 1981.
 63. Nakamura Y y Myers B: Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, 37:1202-1211, 1988.
 64. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Dis*, 318:1657-1666, 1989.
 65. Anderson S y Brenner BM: Therapeutic benefit of converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. *Am J Hypertens*, 1:380S-383S, 1988.
 66. Mayer TW y Brenner BM: The contribution of glomerular hemodynamic alterations to progressive renal disease. En Mitch WE, Brenner BM, Stein JA (eds.). *The progressive nature of renal disease*. Churchill-Livingstone, New York, pp. 1-16, 1986.
 67. Bonet J y Romero R: Nuevas perspectivas de tratamiento médico en la insuficiencia renal crónica. *Med Clin*, 88:787-789, 1987.
 68. García DL, Renke HG, Brenner BM y Anderson S: Glucocorti-

- coids amplify glomerular injury in rats with renal ablation. *Am J Hypertens*, 1:54-57, 1988.
69. Azar S, Johnson MA, Iwai J y cols.: Simple nephron dynamics in post-salt rats with chronic hypertension. *J Lab Clin Med*, 91:155-156, 1978.
 70. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y Brenner HM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 76:612-619, 1985.
 71. Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*, 77:1993-2000, 1986.
 72. Arendshorst WJ y Beierwalter WH: Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol*, 236:F246-F251, 1979.
 73. Dworkin LD y Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats: A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:797-809, 1986.
 74. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW y cols.: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, 77:1925-1930, 1986.
 75. Noth RH, Krolewski AS, Kaysen GA, Meyer TW y Schambelan M: Diabetic nephropathy: Hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med*, 110:795-813, 1989.
 76. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initials antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest*, 36:383-388, 1976.
 77. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G y cols.: Effect of Captopril on heavy proteinuria in azatoemic diabetics. *N Engl J Med*, 313:1617-1620, 1985.
 78. Tolins JP y Raij L: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 38 (suppl. 30):S118-S122, 1990.
 79. Romero R, Sanmartí A, Salinas I y cols.: Utilidad de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la nefropatía diabética. *Med Clin*, 90:494-496, 1988.
 80. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E y cols.: Effect of Captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br J Med*, 293:467-470, 1986.
 81. Parving HH, Hommel E y Smidt VM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by Captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J*, 297:1086-1091, 1988.
 82. Björch S, Nyberg G, Mulec H y cols.: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J*, 293, 471-474, 1986.
 83. Hopper AH, Tindall H y Davies JA: Administration of Aspirin-Dipyridamole reduces proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 4:140-143, 1989.
 84. Romero R, Salinas I, Teixidó J y cols.: Long term follow up of the effect of Captopril proteinuria in hypertensive diabetic patients. *J Human Hypertens*, 4:671-675, 1990.
 85. Abu-Romeh SH, Nawaz MK, Ali JH, Al-Suhaili AR y Abu-Jayyab: Short-term effect of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril in incipient diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*, 31:18-21, 1989.
 86. Minran A, Insúa A, Pibstein J y cols.: Contrasting effects of Captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *J Hypertens*, 6:919-923, 1988.
 87. Cohen D, Dodds R y Viberti G: Effect of protein restriction in insulin-dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J*, 294:795-798, 1987.
 88. Anderson S: Low protein diets and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 10:287-293, 1990.
 89. Wiseman MJ, Redwood J, House F, Kenn H y Viberti GL: The glomerular hiperfiltration of diabetes is not associated with elevated plasma levels of glucagon and growth hormone. *Diabetologia*, 28:718-721, 1985.
 90. Schambelan M, Blake S, Sraer J y cols.: Increase Prostaglandin production by glomeruli isolated rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 75:404-412, 1985.
 91. Jensen PK, Steven K, Blaehr H, Christiansen JS y Parving HH: Effects of indomethacin on glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int*, 29:490-495, 1986.
 92. Bank N, Lahorra MAC, Aynedjian HS y Schlondorff D: Vasoregulatory hormones and hiperfiltration of diabetes. *Am J Physiol*, 254:F202-F209, 1988.
 93. Ortola FV, Balemman BJ, Anderson S, Méndez RE y Brenner BM: Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediator of hiperfiltration. *J Clin Invest*, 80:670-674, 1987.
 94. Jensen T, Bjerre J, Feld-Rasmussen B y Deckert T: Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet*, 1:461-463, 1989.
 95. Aizawa T, Suzuki S, Asawa T y cols.: Dipyridamole reduces urinary albumin excretion in diabetic patients with normo-or microalbuminuria. *Clin Nephrol*, 33:130-135, 1990.
 96. Donadio J, Ilstrup DM, Holley KE y Romero JC: Platelet-inhibitor treatment of diabetic nephropathy. A 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc*, 63:3-15, 1988.
 97. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y Keane MF: Effects of reduce renal mass on tissue and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int*, 35:40-47, 1989.
 98. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y y Keane WF: Renal injury of diet induced hipercholesterolemia in rats. *Kidney Int*, 37:880-891, 1990.
 99. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y Keane WP: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int*, 33:667-672, 1988.
 100. Solerte SB y Fioravanti M: Hemodynamic alterations in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy: Role of blood hyperviscosity and plasma protein changes. *Clin Nephrol*, 28:138-143, 1987.
 101. Reddi AS y Camerini-Davalos RA: Diabetic nephropathy. An update. *Arch Intern Med*, 150:31-43, 1990.
 102. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC y cols. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 324:1626-1632, 1991.
 103. Evanhoff GU, Thompson CS, Brown J y Weiman EJ: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic nephropathy. *Arch Intern Med*, 167:492-495, 1987.
 104. Walker JD, Dodds RA, Murelles TJ y cols.: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet*, 2:1411-1415, 1989.
 105. Pedersen MM, Winther E y Mogensen CE: Reducing protein in the diabetic diet. *Diabetes & Metabolisme*, 16:454-459, 1990.
 106. Keane WF, Anderson S, Aurell y cols.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
 107. Mathiensen ER, Hommel E, Giese J y Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J*, 303:81-87, 1991.
 108. Marre M, Chatellier G, LeBlanc H y cols.: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive with microalbuminuria. *Br Med J*, 297:1092-1095, 1988.
 109. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with . *Br Med J*, 302:210-216, 1991.
 110. Baba T, Murabayashi S y Takebe K: Comparison of renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist in hypertensive type 2 diabetic patients with : A randomised controlled trial. *Diabetologia*, 22:40-44, 1989.
 111. Valentino VA, Wilson MD, Weatr W y Bakris GL: A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. *Arch Intern Med*, 151:2367-2372, 1991.
 112. Epstein M: Calcium antagonists and diabetic nephropathy. *Arch Intern Med*, 151:2361-2363, 1991.
 113. Breckenridge A: Wich beta bloker? *Br Med J*, 256:1085-1088, 1983.
 114. Parving HH y Hommel E: Prognosis in diabetic nephropathy, *Br Med J*, 299:230-233, 1989.

115. Tannen RL: Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int*, 28:988-1000, 1985.
116. Pollare Th, Lithell H y Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipidd metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 321:868-873, 1989.
117. Wallin JD y Shah SV: Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med*, 147:654-659, 1987.
118. Romero R, Bonal J, Teixidó J y cols.: Antihypertensive and metabolic effects of bopindolol: A long-acting beta-blocker. *J Drug Dev*, 3 (2):71-76, 1990.
119. Bhatnagar SK, Amin MNA y Al-Yusuf AR: Diabetogenic effects of nifedipine. *Br Med J*, 289:19, 1984.
120. Grimm RH, Leon AS, Hunninghake DB, Lenz K, Hannan P y Blackburn H: Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in midly hypertensive patients. *Ann Intern Med*, 94:7-11, 1981.
121. Ames R: Effects of diuretics drug on the lipide profile. *Drugs*, 36 (suppl. 2):33-40, 1988.
122. Stark RM: The atherogenic risk of antihypertensive therapy. *Amer J Med*, 83 (suppl. 1B):86-88, 1988.
123. Lardinois CK y Neuman SL: The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med*, 148: 1280-1288, 1988.
124. Costa FV, Borghi C, Mussi A y Ambrosioni E: Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment wit captopril. *Amer J Med*, 84 (suppl. 3A):159-161, 1988.
125. Amery A y Lijnen P: Alterations in lipid metabolism induced by antihypertensive therapy. *Drugs*, 36 (suppl. 2):1-5, 1988.
126. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ y cols.: Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the MRFITT. *A J Hypertension*, 1:548-554, 1988.
127. The 1988 Report of the Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 148:1023-1038, 1988.
128. Libson LG: Special problems in the treatment of hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 144: 1829-1833, 1984.
129. Williams GH: Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med*, 319-323, 1517-1525, 1988.
130. Roberts DH, Tsao Y, McLonghlin GA y Breckenridge A: Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetolol and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet*, 2:650-653, 1987.
131. Kaplan NM, Rosenstoch J y Raskin P: A differing view of treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 147:1160-1162, 1987.
132. Dobson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF y Taylor KG: Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics. *Br Med J*, 298:227-230, 1989.
133. Kaplan NM: Critical comments on recent literature. The J courve and other problems with therapy. *Am J Hypertens*, 2:132-133, 1989.
134. Bakris GL: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 112:707-708, 1990.
135. Björck S, Mulec H, Johsen SA, Nyberg G y Aurell M: Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *Br Med J*, 300:904-907, 1990.
136. Romero R, Salinas I, Lucas A. y cols.: Comparative effects of captopril versus nifedipine on proteinuria of type II diabetic patients. *Diabetologia*, 34:133, 1991.
137. Demarie BK y Bakris GL: Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 113:987-988, 1990.
138. Rosemberg ME y Hostetter TH: Comparative effects of antihypertensives om proteinuria: Angiotensin convertingg enzyme inhibitor versus alfa-1-antagonist. *Am J Kidney Dis*, 18:472-482, 1991.
139. Warram JH, Laffel LM, Valsania P, Christlieb AR y Krolewski AS: Excess mortality associated with diabetic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 151:1350-1356, 1991.
140. Beyer-Mears A, Cruz E, Edelist T y Varagianis E: Diminished proteinuria in diabetes mellitus by sorbinil, an aldose reductase inhibitor. *Pharmacology*, 32:52-60, 1986.
141. Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K e Ikeda Y: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Jpn J Med*, 29:156-163, 1990.