

Una aproximación terapéutica al enfermo con nefropatía diabética

M. TROYA*, L. CAÑAS*, I. SALINAS**, R. ROMERO*

*Servicios de Nefrología y **Endocrinología del Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona

RESUMEN: En los países desarrollados la nefropatía diabética (ND) es una de las causas más frecuentes de inclusión en programas de diálisis y trasplante. Esto ocurre en parte por una mejor supervivencia de los pacientes diabéticos, pero en mayor medida por un incremento espectacular de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. Los clásicos estadios de los pacientes con DM tipo 1 que desarrollan ND son menos claros en la DM tipo 2, aunque al menos en los pacientes con proteinuria la evolución es muy similar. Pero en ambos casos existe hiperfiltración inicial, microalbuminuria (MAL), posterior proteinuria e insuficiencia renal progresiva y siempre HTA, especialmente en la DM tipo 2 que en ocasiones la precede. Además de la predisposición genética a la enfermedad existen unos factores de riesgo comunes en ambos tipos de DM

que explican porqué un tercio de la pacientes con DM desarrollan la enfermedad. Evidentemente el mal control de la glucemia y una presión arterial elevada explican casi en su totalidad el riesgo de desarrollar una ND, aunque existen otros factores de riesgo que empeoran el pronóstico o dificultan el tratamiento. Por ello en el momento actual el control estricto de la glucemia y de la presión arterial incluyendo fármacos que bloqueen el sistema renina angiotensina aldosterona son esenciales para prevenir la ND. Otros factores de riesgo como la hiperfiltración glomerular, el tabaquismo o la hipercolesterolemia son difíciles de evaluar y conocer en cuanto contribuyen al desarrollo de la ND pero especialmente el abandono del tabaquismo o el tratamiento de la dislipemia son esenciales para prevenir el riesgo cardiovascular.

nefroPlus 2008; 1(2):7-15

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, nefropatía diabética, factores de riesgo, hipertensión arterial, tratamiento nefropatía diabética

Correspondencia: Servicios de Nefrología y Endocrinología • romero.germanstrias@gencat.net
Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Carretera del Canyet s/n. 08916 Badalona.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Revisión en MEDLINE desde 1980. Idioma Inglés excepto documento de consenso Español.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una grave complicación que afecta a un tercio de los pacientes con ambos tipos de la diabetes mellitus (DM) (1,2,3) aunque afortunadamente se está reduciendo por la mejoría del tratamiento médico (4-6). La ND se presenta en diferentes estadios. Se inicia a los 10-15 años del inicio de la DM, inicialmente con microalbuminuria (MAL) y, si a los 25 años el paciente no presenta proteinuria, posiblemente permanecerá libre de la ND en el futuro (1). La evolución de la nefropatía es similar en ambos tipos de DM, especialmente una vez aparecida la proteinuria (7). **(TABLA 1 Y 2)**

Un primer aspecto de interés es el hecho que la ND "sólo" se observa en un tercio de los pacientes con DM, al contrario de lo que ocurre con la DM experimental, existiendo unos factores de riesgo genéticos y/o ambientales que predisponen a su aparición. En este artículo solo comentaremos, por razones obvias, los más relevantes.

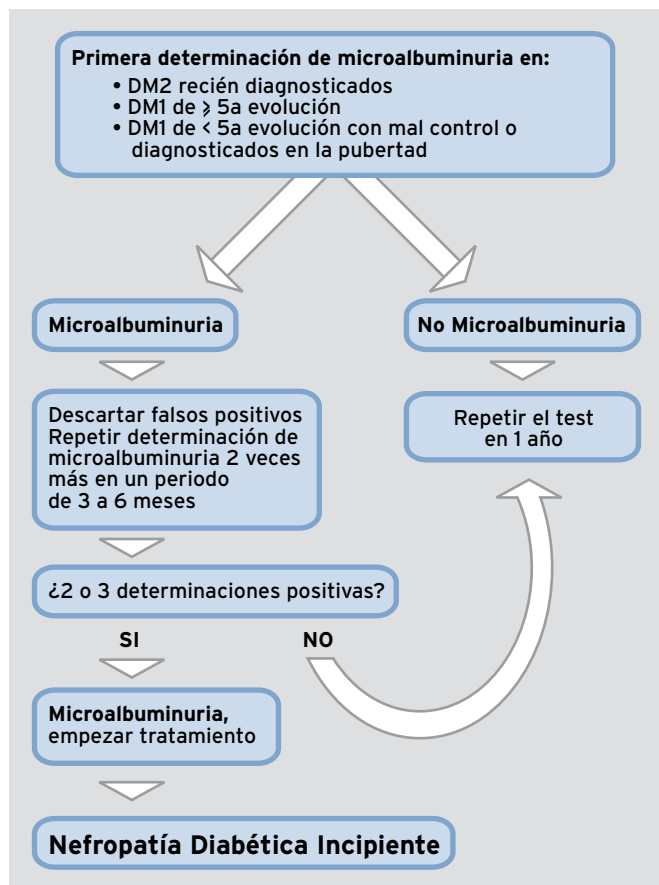
ASPECTOS GENÉTICOS

Uno de los factores de riesgo fundamentales de presentar una ND es la susceptibilidad genética (8-12). Existen claros ejemplos de agregación familiar o alta prevalencia en determinadas razas, pero además la susceptibilidad genética determina también la gravedad de la ND. Pero la elección de un gen o genes candidatos es siempre difícil. Así, un aspecto controvertido se produce por ejemplo al estudiar el gen de la ACE. El polimorfismo DD asociado a la presencia de ND no se confirmó en todas las poblaciones (14). El problema fundamental de los estudios genéticos está en que precisan un número amplio de pacientes y que existen interacciones entre los diferentes genes candidatos (11,12). Es de esperar que en un futuro próximo podamos conocer aquellos pacientes en exceso de riesgo genético para actuar tempranamente y prevenir la complicación renal. Mientras ello no sea posible debemos centrarnos en los factores de riesgo modificables que podemos tratar y prevenir.

Tabla 1 Diversos estadios de la ND según la determinación de albuminuria

Categoría	Orina 24h (mg/24h // µg/min)	Ratio albumina/creatinina (µg/mg)
Normal	<30 // <20	<30
Microalbuminuria	30-299 // 20-199	30-299
Proteinuria	≥300 // ≥200	≥300

Tabla 2 Manejo del paciente con Diabetes Mellitus

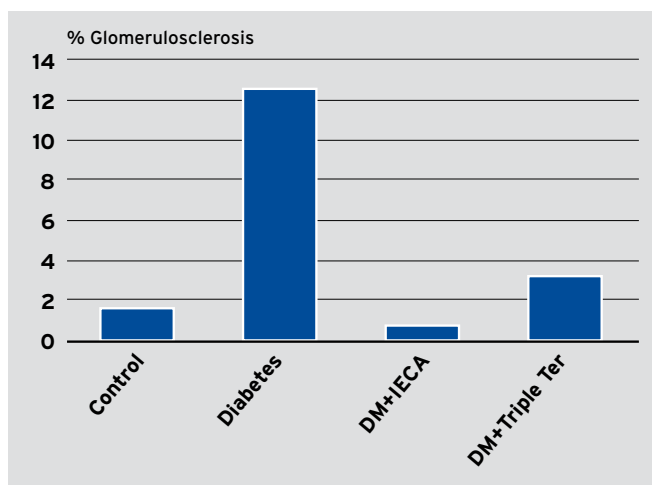


CONTROL DE LA GLUCEMIA

El primer aspecto es la hiperglucemia en si misma. No existe, obviamente, ND sin DM. El trasplante de riñones sanos a pacientes con DM reproduce la ND en los riñones trasplantados (13) y a la inversa el trasplante de riñones con lesiones diabéticas incipientes a un paciente no diabético normaliza la estructura glomerular (14). Asimismo los pacientes con buen control metabólico de su diabetes presentan una prevalencia de ND baja (15-19), pero es difícil de explicar el porcentaje no despreciable de sujetos diabéticos con mal control metabólico que no desarrollan ND. Nuevamente necesitaríamos recurrir a los factores genéticos determinantes. (20).

La normalización de la glucemia mediante un trasplante exitoso de páncreas reduce la hipertrofia glomerular, la hipertrofia mesan-

Figura 1 Estudios experimentales comparando diferentes pautas terapéuticas en la que se demuestra la importancia de los IECAs



gial, lesión glomerular y la albuminuria (21). Igualmente el control estricto de la glucemia disminuye la hiperfiltración glomerular, especialmente en pacientes normotensos (22, 23).

La hiperglucemia provoca numerosas alteraciones responsables de la ND mediante cambios hemodinámicos y activación de péptidos, kinasas, citocinas y factores de crecimiento que provocan una importante alteración de la ultraestructura glomerular con aumento de la permselectividad del poro de la membrana glomerular y una alteración fenotípica de los podocitos (24-28).

CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL. SISTEMA RAA

Un segundo factor de riesgo es la presencia de hipertensión arterial sistémica (HTA) y glomerular. El aumento de flujo y la hipertensión glomerular fueron puestos de manifiesto en los años 80 mediante brillantes estudios experimentales (20-31), si bien la metodología empleada fue posteriormente criticada basándose en defectos en la detección de la presión arteria (PA) y que las mediciones eran ex vivo y puntuales (32, 33). (FIGURA 1)

En prácticamente todos los estudios clínicos se observa una clara asociación entre el nivel de la PA y la evolución de la ND (34, 35). Pero desde hace años, importantes estudios demostraron que los fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) presentan efectos adicionales renoprotectores en pacientes con ND (35-41). Estos estudios fueron realizados en pacientes con ND en diferentes estadios evolutivos demostraron que el control de la PA con fármacos que bloquean el SRAA se acompaña de una mayor reducción del riesgo evolutivo (entre el 25 y 40%) que el tratamiento hipotensor convencional. Es importante anotar que siempre existió una diferencia tensional de 2-4 mm de Hg a favor de los tratados con IECA o ARAII. Pero, sin duda y con los conocimientos actuales es obligado introducir estos fármacos en el primer escalón terapéutico.

Recientemente, se han publicado algunos trabajos comparativos entre IECAs y ARA II. En un estudio se comparó el efecto reno-

protector del telmisartan y del enalapril en pacientes con DM tipo 2 (estudio DETAIL). Se estudiaron 250 pacientes con DM tipo 2 y ND incipiente definida como MAL (82%) o albuminuria inferior a 1.4 gramos /24 horas. El FG basal era de 93 ml/min por 1,73 m². Los objetivos principales fueron los cambios en el FG y los secundarios los cambios anuales del FG, la excreción de albuminuria, en la creatinina sérica, PA y eventos cardiovasculares. El seguimiento fue de 5 años. Los resultados demostraron un comportamiento similar de ambos fármacos en relación con el de FG, creatinina sérica y de excreción urinaria de albúmina. Desgraciadamente en este estudio un 33% de los pacientes abandonaron el seguimiento. Mas recientemente se realizó el estudio AMADEO en 850 pacientes con DM tipo 2 y PA > a 120/80 mm de Hg o en tratamiento hipotensor, creatinina < 3 mg o 3,2 según el genero y proteinuria > a 700 mg/g de creatinina. El estudio prospectivo y doble ciego comparo losartan y telmisartan. El objetivo primario fue la valoración de los cambios en la proteinuria, y como objetivos secundarios los cambios en el e-GFR, el cociente sodio/creatinina, duplicar la creatinina sérica, presentar IRC y mortalidad. El telmisartan redujo en mayor medida la proteinuria que el losartan (8% versus 21,4%, p <0,03) sin diferencias significativas de la PA, Sí se observaron diferencias significativas en eventos cardiovasculares a favor del telmisartan si bien el número de episodios fue reducido (43).

Últimamente, se ha estudiado el efecto renoprotector en la ND del aliskiren, que es un inhibidor directo de la renina. Se incluyeron 599 pacientes que se trataron con aliskiren y losartan, asociación que redujo un 20% más la proteinuria que el losartan y placebo. En el grupo tratado con aliskiren un 25% de los pacientes redujo la proteinuria en más de un 50%. No hubo diferencias significativas de PA entre ambos grupos (44).

Así pues, queda claro la importancia de la utilización de fármacos que bloquean el SRAA, pero conviene insistir en la necesidad de reducir la PA ya que con independencia del fármaco utilizado un mayor descenso de la PA se asoció a una mayor reducción de la proteinuria especialmente en los pacientes con DM tipo1 (45-48). En el UKPDS (35) por cada 10 mm de Hg de descenso de la PA sistólica se asoció a una disminución de 12 % de las complicaciones diabéticas, La administración de ARA II en los estudios INDT y RENAAL demostraron efectos similares (41, 49), aunque quizás el descenso de la PAS < 120 mm Hg se siguió de un aumento de mortalidad por otras causas (49). Otro aspecto relevante es que el descenso de más del 50% de la albuminuria en los 6 primeros meses de tratamiento se acompañó de un descenso de un 18% de eventos cardiovasculares y de un mejor pronóstico renal (50,51).

Actualmente se están realizando algunos estudios de prevención previos a la presencia de cualquier tipo de alteración renal. El estudio BENEDICT fue realizado en pacientes con DM tipo 2 sin MAL. El objetivo principal fue determinar el tiempo de aparición de la MAL persistente y se observó que el tratamiento con trandolapril previno en más de un 50% la aparición de la MAL. El IECA fue especialmente eficaz en los pacientes con la PA mal controlada (52). La utilidad practica de asociar 2 ó más fármacos que bloqueen el SRAA necesita de futuros trabajos amplios y específicos. (53).

A pesar todo lo anteriormente expuesto existen algunas discrepancias que ponen en duda la superioridad de los fármacos que

interfieren el SRAA sobre otros hipotensores y explican todo el efecto renoprotector por el descenso de la PA (54). Este metanálisis presenta el inconveniente que incluyeron estudios no diseñados específicamente para evaluar la renoprotección lo que dificulta su interpretación, pero también en la ultima revisión sistemática realizada por el Cochrane Renal Group se insiste en la necesidad de más estudios que definan no solamente su efecto sobre la ND sino también y especialmente su efecto sobre la supervivencia renal y general (55). No existen estudios consistentes realizados con otros fármacos hipotensores y que presenten un efecto antiproteinurico independiente de la reducción de la PA.

Así pues considerando estos dos factores de riesgo (Hiperglucemia e HTA) como esenciales, entraremos en otros factores que en la actualidad no son tan claramente básicos de prevención de la ND o quizás son de más difícil demostración, pero si entran plenamente en el tratamiento general de estos pacientes.

OTROS FACTORES IMPORTANTES

La presencia de **hiperfiltración glomerular** es otro factor de riesgo ligado a la presencia de una DM mal controlada desde el punto de vista metabólico. Es claro en la DM tipo 1 puesto que el 50% de los pacientes con hiperfiltración glomerular evolucionaron a ND, es menos evidente en la DM tipo 2, aunque en estudios en los que se siguió una población diabética desde el inicio de su enfermedad se observó hiperfiltración en una proporción similar (56,57). En general esta hiperfiltración suele estar precedida por una importante hipertrofia renal (58). En la patogenia, además de la hiperglucemia, por si misma, o a través de hormonas, péptidos y citocinas, existen numerosos factores que podrían estar implicados (59-62). Pero, independientemente de cuales sean los mecanismos patogénicos, la conclusión mas relevante es la intima relación entre hiperglucemia e hiperfiltración y por lo tanto es imprescindible el control metabólico estricto y continuado. (63). La disminución de la hiperfiltración reduce también la proteinuria y por lo tanto mejora el pronóstico renal, como claramente quedo demostrado tanto en estudios experimentales como en humanos (18, 22, 29-31,64).

El **tabaquismo** es un importante factor de riesgo cardiovascular y recientes estudios demostraron que es causa de importantes alteraciones renales (65-67). Por ello es obligado en todo paciente diabético (y no) impulsar la supresión del hábito tabaquito por los efectos beneficiosos renales, cardiovasculares, metabólicos y de todo orden.

La **obesidad** es frecuente en pacientes con DM tipo 2 y por si misma produce lesión renal, especialmente glomerulosclerosis y favorece su evolución hacia insuficiencia renal y la hiperfiltración glomerular. Además la reducción de peso mejora el control de la DM, se asocia a una disminución de la proteinuria, del síndrome metabólico, de la PA, la hiperfiltración glomerular y de algunas adipocitoquinas como la leptina que pueden asociarse a la glomerulosclerosis, (69-72).

La **dislipemia** es muy frecuente en los pacientes con diabetes, especialmente si presentan proteinuria. Sus efectos sobre el riñón se basan en estudios experimentales, epidemiológicos y algunos estudios clínicos. En algunos trabajos se observó que es un factor

de riesgo independiente de lesión renal (73-76). Concentraciones superiores a 220 mg/dl de colesterol total son un factor claro de riesgo, especialmente asociadas a presiones diastólicas superiores a 85 mm de Hg. (77). El efecto beneficioso de su tratamiento hipolipemiante sobre la evolución de la función renal no está demostrado fehacientemente. En algunos estudios en pacientes tratados con hipolipemiantes se apreciaron efectos beneficiosos sobre la función renal y la albuminuria (77-79). Como ocurre con el tabaquismo, la discusión puede ser exclusivamente académica ya que su tratamiento es imprescindible para la prevención de cardiovascular, por lo tanto no requiere una especial discusión como indicación para la prevención renal (80).

Otro factor secundario de progresión de la ND es la **proteinuria**. La proteinuria en sí misma es un excelente marcador de lesión renal y contribuye a su progresión incluso cuando está presente en cantidades mínimas. La proteinuria se inicia por una alteración de la barrera glomerular, inicialmente los podocitos, pero también participan las células endoteliales y mesangiales con alteración de la membrana basal glomerular. Los mecanismos propuestos han sido publicados en excelentes revisiones, cuya lectura atenta es recomendable (81,82). La consecuencia final es la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial. Es posible que la MAL conduzca ya desde sus inicios a la lesión renal, a través de una activación celular tubular que provoque lesión intersticial que condicione la evolución de la nefropatía hacia la insuficiencia renal. (83,84). Conviene recordar que es el grado de lesión intersticial el mejor predictor de evolución de la función renal (85,86) y como hemos comentado ampliamente existen fármacos que bloquean el SRAA y reducen la proteinuria independientemente de la disminución de la PA.

CONCLUSIONES PRACTICAS

Como conclusión de todo lo anteriormente expuesto el abordaje del paciente diabético sería:

Prevención de la ND:

- 1.- Prevención primaria: es decir pacientes con DM con ausencia de clínica o analítica de lesión renal con el objetivo mantener función renal normal y ausencia de albuminuria.
- 2.- Prevención secundaria: en pacientes con microalbuminuria, el objetivo está en evitar la progresión de microalbuminuria a proteinuria.
- 3.- Prevención terciaria: en pacientes con proteinuria y/o descenso de la función renal. La prevención se dirige a enlentecer o evitar la progresión hacia la insuficiencia renal.

El marcador más importante de ND incipiente es la presencia de albuminuria en ambos tipos de DM y es útil como control de eficacia terapéutica (87,88). Basándose en estos datos y siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas (87,88) es claro que debemos utilizar una serie de medidas terapéuticas para intentar prevenir la aparición de una ND. Debemos considerar especialmente aquellos pacientes con riesgo aumentado como son los que presentan antecedentes familiares de ND o IRC o historia familiar de HTA y realizar en ellos un seguimiento más intensivo. El control de la hiperglucemia es esencial tanto en la prevención primaria

como en la prevención secundaria. Estudios realizados con grupos poblacionales amplios como el DCCT (16,17) y recientemente en el estudio EDIC (19) en DM tipo 1, como con el UKPDS o el estudio ADVANCE (15, 18) en DM tipo 2, demostraron claramente su eficacia. En la DM tipo 1 el tratamiento intensivo de la glucemia redujo la aparición de MAL en un 39% y de albuminuria en un 54%. Resultados similares se obtuvieron en el UKPDS en pacientes con DM tipo 2, si bien en este último estudio por su especial diseño estos objetivos fueron más difíciles de interpretar. En el estudio ADVANCE se puso claramente de manifiesto que los pacientes con control estricto de la glucemia presentaron un 21% de reducción de la ND. Además la optimización de la glucemia reduce la hiperfiltración glomerular (17, 19, 89) y corrige las alteraciones estructurales renales (14,21). Por lo tanto, como no podía ser de otra manera, el principal objetivo terapéutico pasa necesariamente por un control óptimo de la alteración metabólica, tanto en la prevención primaria como secundaria.

Como comentamos previamente tan importante como el control de la glucemia es el control de la PA necesariamente incluyendo fármacos que bloqueen el SRAA (5,6,34-41,54,73,87,88). Así podríamos remarcar que los fármacos que interfieren el SRAA (44) tienen efectos similares sobre la ND en ambos tipos de DM y lo que quizás es más novedoso es que (estudio BENEDICT) la utilización de un IECA en sujetos normoalbuminúricos redujo la presencia de MAL "de novo". Así pues el bloqueo del SRAA es útil en todos los estadios tanto en la prevención primaria como secundaria como terciaria. E incluso en presencia de alteración renal puede ser más importante que el mismísimo control glucémico (35-40,53). El tratamiento agresivo de la PA puede incluso hacer regresar la ND (45-48).

Además de la utilización de los fármacos hipotensores para reducir la PA nos interesa resaltar su utilidad para reducir la albuminuria. En trabajos experimentales la albuminuria se correlaciona íntimamente con la glomerulosclerosis y la lesión intersticial (28-33) y que los fármacos que bloquean el SRAA reducen específicamente la albuminuria y el deterioro de la función renal (36-40, 42, 44, 51, 52).

Otros factores de riesgo renal, como la restricción proteica, la hipercolesterolemia, la obesidad, el tratamiento con fármacos que disminuyen la adherencia de las plaquetas, son tratamientos más empíricos y es difícil de demostrar su utilidad renoprotectora, pero están indicados para la prevención cardiovascular. No parece necesario insistir en la necesidad de evitar el tabaquismo por razones evidentes. La reducción de la ingesta proteica es eficaz en estudios experimentales y humanos, pero su utilidad clínica es objeto de discusión por la dificultad de su seguimiento (89,90). Una reducción moderada podría ser recomendable (<0.8-0.6 gr/Kg de peso/ día). Una discusión similar se podría realizar con la presencia de dislipemia que fue objeto de algunos estudios experimentales y clínicos (91-4). Las recientes recomendaciones de las sociedades científicas internacionales involucradas en el riesgo cardiovascular referentes a la prevención primaria y secundaria de la hipercolesterolemia dificultan de manera notable conocer la importancia del colesterol y su tratamiento sobre la función renal, puesto que no sería ético mantener pacientes con hipercolesterolemia de forma prolongada con el objetivo de conocer si producen daño renal. Existen estudios experimentales y epidemiológicos demostrativos de la importancia del colesterol como agentes lesivos sobre el glomérulo (73,74,

95-97). Por lo tanto el tratamiento con hipolipemiantes se impone en este grupo de pacientes en alto grado de riesgo cardiovascular (98).

Un último aspecto es la reducción de peso. La obesidad se acompaña de una mayor incidencia de DM tipo 2, peor control metabólico, hiperfiltración glomerular, de HTA y en obesos no diabéticos presencia de albuminuria y de glomerulosclerosis. La reducción de peso se acompaña de un descenso marcado de la proteinuria (69,71) por ello la reducción objetiva de peso debería ser una de los objetivos básicos de un tratamiento bien planificado.

Así pues en la prevención primaria en pacientes diabéticos sin signos ni síntomas de enfermedad renal es obligado el estricto control metabólico además del control de la PA con inhibidores o bloqueadores del SRAA. Recomendaciones generales del estilo de vida como: no fumar, ejercicio físico, reducción de peso o ingesta moderada de proteínas así como el control de otras enfermedades metabólicas son imprescindibles.

La prevención secundaria en aquellos pacientes con presencia de MAL para evitar su progresión a la proteinuria e incluso su regresión precisa de un tratamiento intenso de todos los factores de riesgo, también aquí el control metabólico y sobre todo hipotensor es importantísimo, incluyendo fármacos que bloqueen el SRAA.

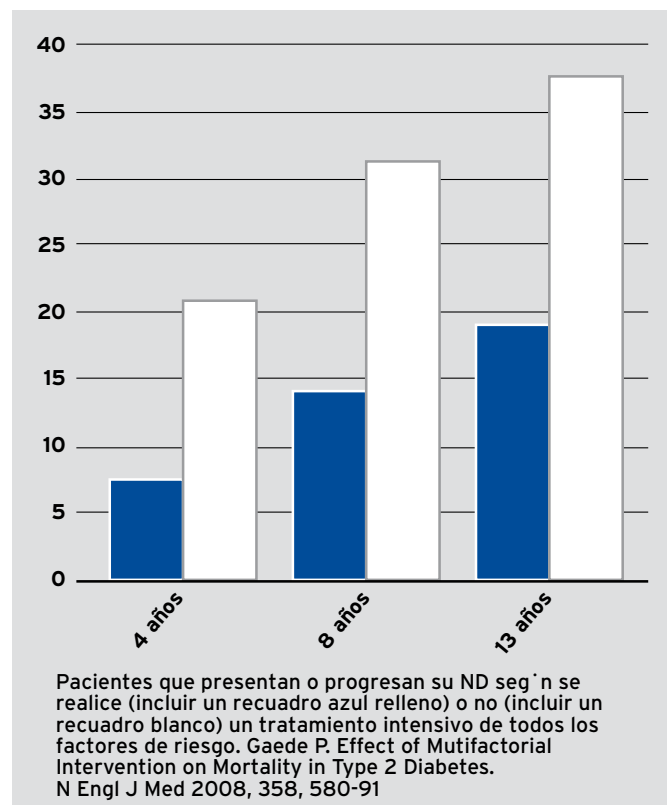
En presencia de proteinuria y/o insuficiencia renal, la prevención terciaria se dirigirá a evitar la progresión de la insuficiencia renal esencialmente mediante un control de la PA, dislipemia, la anemia, la alteración del metabolismo fosfocálcico como se ha demostrado en los pacientes no diabéticos. El control glucémico en presencia de insuficiencia renal es menos relevante, pero sigue siendo importante para reducir el riesgo cardiovascular.

Basándose en todo lo anteriormente expuesto y siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas resumimos los objetivos terapéuticos de la ND. ◀

{ PUNTOS CLAVE }

- **Objetivos terapéuticos hipotensores:** El principal objetivo terapéutico es reducir la PA por debajo de **130/80** mm Hg. incluyendo como tratamiento de base un **IECA o ARA II**. Para ello habitualmente es obligado la utilización de más de 2 fármacos (99) En presencia de **proteinuria** la recomendación sería reducir la PA a valores inferiores a **120/75** mm de Hg. (100). El nivel más alto de reducción de riesgo se observó cuando la presión sistólica se descendió por debajo de 120/ mm de Hg. (101).
- Los **objetivos terapéuticos metabólicos** esenciales serían: una **hemoglobina glicada < 7%** o inferior (6%) en pacientes de alto riesgo sin hipoglucemias. Los **ingresos calóricos** ajustados a su peso. La **ingesta de grasas saturadas** no debe exceder el 7% de las calorías totales. Se recomendará **actividad física** de al menos 150 minutos semana. La PA debería ser en todo caso inferior a 130/80 mm Hg., y se recomienda tratamiento **hipolipemiantes** y modificaciones dietéticas y del estilo de vida con el objetivo de conseguir un LDL colesterol < 100 mg/dl (< 70 mg/dl si presentan patología cardiovascular), los triglicéridos < 150 mg/dl.
- El **tratamiento múltiple** de los factores de riesgo de desarrollar una ND y para reducir el riesgo cardiovascular son esenciales como demostró Gaede (Figura 2). Evidente para optimizar los resultados es precisa una **aproximación multidisciplinar** que incluya además la formación de los pacientes.

Figura 2 Importancia del tratamiento optimizado de todos los factores de riesgo de la ND en la que se observa una menor progresión en pacientes con un mejor control



Bibliografía

1. Parving HH., Hommel E., Mathiesen E. et al: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J.: 1988, 296, 156-60.
2. Orchard T.J., Dorman J.S., Maser RE. et al: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Diabetes 1990, 10, 1116-1124.
3. Ismail N., Becker B., Strzelczyk P., Rotz E.: Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus Kidney Int. 1999, 55, 1-28
4. Bojestig M., Arnqvist HJ., Hermansson Et Al: Declining incidence of diabetic nephropathy insulin-dependent diabetes mellitus N Eng J Med 1994, 330, 15-18
5. Parving HH, Andresen AR, Smitd UM, Hommel E, Mathiensen ER, Svendsen PA.: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Br Med J 1987; 294: 1443-1447
6. Peter Gæde, Henrik Lund-Andersen, Hans-Henrik Parving, and Oluf Pedersen.: Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358:580-91.
7. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P., Michael C.: Similar risk of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol. Dial. Transplant. 1989, 4, 859-863.
8. Seaquist ER., Goetz FC., Rich S., Barbosa J.: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N. Eng J Med 1989, 320, 1161-5.
9. Pettit DJ., Saad MF., Bennett PH., et al.: familial predisposition to renal disease in two generations of PIMA Indians with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 1990, 33, 438-443.
10. Earle K., Walker J., Hill C., Viberti GC.: Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. N Engl J Med 1992, 326, 673-7
11. Freedman BI, Bostrom M, Daeiagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2(6): 1306-16).
12. Rogus JJ, Poznik GD, Pezzolesi MG, Smiles AM, Dunn J, Walker W, Wanic K, Moczulski D, Canani L, Araki S, Makita Y, Warram JH, Krolewski AS. High-density single nucleotide polymorphism genome-wide linkage scan for susceptibility genes for diabetic nephropathy in type 1 diabetes: discordant sibpair approach. Diabetes. 2008;57(9):2519-26.).
13. Mauer SM, Steffes Nw., Connert et al.: The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. Diabetes 1983, 32, 948-952.
14. Abonna GM, Kremer GD, Daddah SK y cols.: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non diabetic recipients. Lancet 1983, 2, 1274-76.
15. UK Prospective Diabetes Study group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998, 352, 837-53.
16. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993, 329, 977-986.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. Kidney Int 1995, 47, 1703-1720.
18. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008; 358(24):2560-72.
19. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003;290(16):2159-67.
20. Mogensen CE: Genetics and diabetic renal disease. Still a big black hole. Diabetes Care 2003, 26, 1631-2..
21. Paola Fioretto, M.D., Ph.D., Michael W. Steffes, M.D., Ph.D., David E.R. Sutherland, M.D., Ph.D., Frederick C. Goetz, M.D., and Michael Mauer, M.D. : Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. N Engl J Med. 1998; 339:69-75.
22. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycaemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus N Engl J Med. 1991;324(23): 1626-32.
23. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med. 1996;335 :1636-42.
24. Simonson MS.: Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2007;71(9):846-54
25. Blanco S, Bonet J, Lopez D, Casas I, Romero R.: ACE inhibitors improve nephrin expression in Zucker rats with glomerulosclerosis.. Kidney Int Suppl. 2005 ;(93):S10-4.
26. White KE, Bilous RW.: Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant. 2004 ;19, 1437-40.

27. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: mechanistic viewpoint. *Kidney Int* 2008; 74, 22-36.
28. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):2974-84.
29. Zatz R, Dunn B.R., Meyer T.W., Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M.: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J. Clin. Invest.* 1986, 77, 1925-30.
30. Hostetter Th H., Rennke HG., Brenner BM.: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982, 72, 375-380.
- ** Trabajo que puso de manifiesto la importancia de la HTA e hiperfiltración glomerular.*
31. Anderson S., Rennke HG., García DL., Brenner BM.: Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989, 36, 526-536.
32. Griffin KA, Bidani AK.: Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):1054-65.
33. Bidani AK, Griffin KA.: Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*. 2004 Nov;44(5):595-601.
- * Artículo en que se realiza la HTA sistémica y glomerular sobre los efectos específicos de la fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina.*
34. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001;24;161(22):2661-7.
35. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:412-9.
36. Viberti GC., Mogensen CE., Groop I., et al: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994, 271, 275-279.
- ** Uno de los primeros artículos en que se demostró la importancia de los IECAs en la prevención de la nefropatía diabética incipiente.*
37. Lewis E., Hunsicker L., Bain R., et al.: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993, 329, 1456-1462.
- ** Uno de los primeros artículos en que se demostró la importancia del tratamiento con IECAs en la nefropatía diabética.*
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I.: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12):851-60.
- ** Estudio demostrativo de la importancia del bloqueo del SRAA con ARA II en pacientes con ND y DM tipo 2.*
39. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):281-7.
40. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
- ** Estudio demostrativo de la importancia del bloqueo del SRAA con ARA II en pacientes con ND y DM tipo 2.*
41. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM: RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*. 2003;163(13): 1555-65.
42. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J.: Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004; 351(19): 1952-61.
- * Trabajo relevante por cuanto realizan un estudio comparativo entre un IECA y un ARA II. Obteniendo similares resultados con respecto a los parámetros renales estudiados. Progresión de la albuminuria y descenso del FG.*
43. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidaí G, Koval S.: AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008; 74(3): 364-9.
44. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008; 358 (23): 2433-46.
45. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH. Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1180-6.
- * Importante puesto que demuestra que un tratamiento agresivo de la HTA puede hacer reducir considerablemente la proteinuria nefrótica de un paciente con ND por DM.*
46. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Toft H, Parving J, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1972-7.
47. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int*. 2001;60(1):277-83.
48. Steffes MW. Affecting the decline of renal function in diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2001; 60(1):378-9.
49. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schemthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ; 16(10):3027-37.
50. Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM.: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004, 24; 110(8):921-7
51. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim

Bibliografía

- GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D.: Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(5):1540-6.
- 52.** Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G.: Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004 ;351(19):1941-51
- ** Importante trabajo en pacientes con DM e HTA en que se demuestra que el tratamiento con IECAs previene la aparición de microalbuminuria.*
- 53.** Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S.: ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
- 54.** Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026-33.
- * Meta-análisis en cuyas conclusiones se cuestiona la importancia del bloqueo del SRAA y se realiza la importancia del control de la hipertensión arterial.*
- 55.** Strippoli G., Craig M., Deeks JJ., Schema FP., Craig JG: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004, 329:828-831.
- 56.** Rudberg S., Persson B., and Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy- An 8-year prospective study. *Kid Int.* 1992, 41, 822-28.
- 57.** Rius F, Pizarro E, Castells I, Salinas I, Sanmartín A., Romero R.: Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996, 49(suppl 55), s88-90.
- 58.** Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, Bognetti E, Paesano PL, Gianolli L, Querques M, Maestroni A, Calori G, Del Maschio A, Fazio F, Luzi L, Chiumello G. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55:2620-5.
- 59.** Gnudi L, Thomas SM, Viberti G.: Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(8):2226-32.
- 60.** Serri O; Beauregard H; Brazeau P; Aribat T; Lambert J; Harris A; Vachon L Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1991: 20; 265:888-92.
- 61.** Hirschberg R; Brunori G; Kopple JD; Guler HP. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 1993; 43:387-97.
- 62.** Passariello N; Sepe J; Marrazzo G; De Cicco A; Peluso A; Pisano MC; Sgambato S; Tesauro P; D'Onofrio F: Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 1993;16:789-95.
- 63.** Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Mar;16 Suppl 1:S30-3.
- 64.** Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, et al.: Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care.* 1993, 16, 597-600.
- 65.** Elliot SJ, Karl M, Berho M, Xia X, Pereria-Simon S, Espinosa-Heidmann D, Striker GE. Smoking induces glomerulosclerosis in aging estrogen-deficient mice through cross-talk between TGF-beta1 and IGF-I signaling pathways. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3315-24.
- 66.** Jaimes EA, Tian RX, Raij L. Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H76-82.
- 67.** Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Oct;9(10):1798-804.
- 68.** Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, Alastrue A, Ariza A. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008;73(8):947-55.
- * Trabajo en que se describe las lesiones renales inducidas por la obesidad.*
- 69.** Serra A, Granada ML, Romero R, Bayés B, Cantón A, Bonet J, Rull M, Alastrue A, Formiguera X.: The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr.* 2006;25(3):400-8.
- 70.** Nangaku M, Izuhara Y, Usuda N, Inagi R, Shibata T, Sugiyama S, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Miyata T.: In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12): 2661-9.
- 71.** Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M.: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2): 319-27.
- * Trabajo en que se demuestra la importancia de la reducción ponderal para retrasar la evolución de diferentes nefropatías.*
- 72.** Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1480-6.
- 73.** Ravid M. Lang R. Rachmani R., et al.: Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Inter Med* 1996, 156, 286-289.

- 74.** Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1998 11;158(9):998-1004.
- 75.** Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM; for the RENAAL Study. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care.* 2003; 26(5):1402-7.
- 76.** de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-20
- 77.** Krolewski AS; Warram JH; Christlieb AR: Hypercholesterolemia--a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:S125-31.
- 78.** Tonolo G, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Nosadini R.: Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes *Kidney Int.* 2006; 70(1): 177-86.
- 79.** Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3): 485-93.
- 80.** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 21; 364:685-96.
- 81.** Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(11): 2974-84.
- *Revisión del efecto patológico de la proteinuria y el porqué causa progresión de las lesiones renales independientemente de la causa que la ha provocado.*
- 82.** Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int.* 2008;74(1):22-36.
- **Importante revisión sobre el origen y efecto de la proteinuria en el riñón diabético.*
- 83.** Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1353-61.
- 84.** Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, Finkelstein DM, Ignatowska-Switalska H, Gaciong Z, Cupples LA, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):461-9)
- 85.** Meyer TW.: Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 2003; 63:774-87.
- 86.** Eddy AA.: Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1994 ;5:1273-87.
- 87.** Executive summary: standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008, 31, suppl 1, S55-S11.
- **Recomendaciones para un tratamiento integral del paciente con DM.*
- 88.** Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología.* 2002, 22, 521-30.
- ** Consenso de las diferentes sociedades científicas españolas sobre ND.*
- 89.** Walker JD., Bending JJ., Dodds RA., et all: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989, 2, 1411-1414.
- 90.** Hansen HP; Tauber-Lassen E; Jensen BR; Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62:220-8.
- 91.** Kasiske BL., O'Donnell MP., Cleary MP., Keane WP.: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int.* 1988, 33, 667-672.
- 92.** Higuero S., Vaquero M., Pastor C, Galimany R, Romero R. Fosinopril ameliorates exogenous cholesterol-induced incipient glomerular lesions in obese Zucker rats. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13, 2227-2233.
- 93.** Sasaki T., Kurata H., Nomura K., Utsunomiya K., Ikeda Y.: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Jpn J Med* 1990, 29, 156-163.
- 94.** Reverter, J.L. Sentis, M., Rubies-Prat, J., Lucas A., Salinas I, Pizarro E., Pedro-Botet J. Romero R, Sanmartí A. Relationship lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with stable metabolic control.: *Diabetes Care* 1994, 17, 189-194.
- 95.** Manttari M; Tiula E; Alikoski T; Manninen V.: Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995, 26, 670-5.
- 96.** Schaeffner ES; Kurth T; Curhan GC; Glynn RJ; Rexrode KM; Baigent C; Buring JE; Gaziano JM: Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2084-91.
- 97.** Muntner P; Coresh J; Smith JC; Eckfeldt J; Klag MJ.: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;; 58, 293-301.
- 98.** Castells I, Salinas I, Rius F, Fraile M, Rubio L, Pereferrer D, Romero R, Sanmartí A.: Inducible myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* : 2000; 49: 127-133
- 99.** Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:713-20.
- 100.** Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 31;330(13):877-84.
- 101.** Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:412-9.