



Nefropatía diabética: estrategias de prevención

R. Romero

Servicio de Nefrología y Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

RESUMEN

La incidencia acumulativa de la nefropatía diabética tras 25 años de diabetes mellitus oscila entre el 30-35% en la diabetes mellitus tipo 1 y al menos entre el 15 y el 20% en la diabetes mellitus tipo 2. Es una de las principales causas de insuficiencia renal en los países occidentales. Numerosas estrategias se han propuesto para retrasar o prevenir la nefropatía diabética pero las 2 principales medidas terapéuticas son el tratamiento y mejoría del control glucémico y el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente la utilización de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o los modernos antagonistas de los receptores de la angiotensina 2. Otras actividades terapéuticas incluyen el tratamiento de la dislipemia, abstenerse de fumar, o tratamiento con aspirina.

Palabras clave: **Diabetes mellitus. Nefropatía diabética. Prevención.**

SUMMARY

DIABETIC NEPHROPATHY: PREVENTION

A cumulative incidence of diabetic nephropathy of 30-35% has been documented after duration of diabetes of at least 25 years in type 1 diabetes mellitus and 15-25% in type 2 diabetes mellitus. Diabetic Nephropathy has become the leading cause of chronic renal failure. Several strategies has been suggested to prevent renal disease in patients with diabetes mellitus. Two main treatment strategies for primary prevention of diabetic nephropathy are improved glycaemic control and lowering the blood pressure particularly with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Other therapeutics include, lipid-lowering therapy, dietary protein restriction, smoking cessation and aspirin therapy.

Key words: **Diabetes mellitus. Diabetic nephropathy. Prevention.**

La nefropatía diabética es una complicación que se observa con frecuencia en la diabetes mellitus (DM), tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2. En la DM tipo 1 el problema ha sido ampliamente estudiado y la presencia de albuminuria se

observa entre el 25-45% de los pacientes. Adicionalmente más de un 30% presentan microalbuminuria (MAL)¹⁻³. Esta importante prevalencia se redujo en los últimos años del 35% al 9% en aquellos pacientes que se optimizó el tratamiento de la diabetes⁴. También se redujo considerablemente la evolución de la nefropatía diabética (ND) en los pacientes en los que se trató agresivamente la hipertensión arterial (HTA)⁵. La ND se inicia habitualmente a los 10-15 años del inicio de la DM y, si a los 25 años el paciente no presenta proteinuria, posiblemente permanecerá libre de la ND en el futuro¹.

Correspondencia: Dr. Ramón Romero
Servicio de Nefrología y Unidad de Hipertensión
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Universidad Autónoma de Barcelona
Ctra. del Canyet, s/n.
08916 Badalona
E-mail: rromero@ns.hugtip.scs.es

En la diabetes mellitus tipo 2 se acepta que la prevalencia de la ND es inferior a la observada en la DM tipo 1; en general la afectación renal ocurre en la mitad de los pacientes que en la tipo 1, es decir, entre un 15% y un 20% aproximadamente^{6,7}. Ello no ocurre, sin embargo, entre los indios Pima en que la prevalencia alcanza el 50%. Interpretaciones actuales equiparan la prevalencia de la nefropatía en ambos tipos de DM y atribuye la diferencia a la alta mortalidad global y cardiovascular que presentan los pacientes con DM tipo 2. Una vez aparecida la proteinuria la evolución hacia la IRC es similar en ambos tipos de DM (7).

La lesión histológica^{8,9} es similar en lo fundamental: expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal y esclerosis glomerular. En ocasiones, se observa, la típica lesión nodular, Kimmelstiel-Wilson, que no obstante, tiene un pronóstico clínico similar. La expansión mesangial y la glomerulosclerosis, que no siguen una evolución histológica paralela, tienen un significado patogénico diferente. La primera se produce por un efecto directo de la hiperglucemia aumentando la síntesis de matriz mesangial, mientras que la glomerulosclerosis parece ser secundarias a la hipertensión intraglomerular o a la isquemia glomerular. La glicosilación¹⁰ de las proteínas tisulares y plasmáticas circulantes también contribuye al desarrollo de la lesión renal. Los productos finales de la glicosilación aumentan la unión proteica, en especial del colágeno, y aumenta la expansión mesangial y las lesiones microangiopáticas. La activación de las citoquinas¹¹ es otro factor que contribuye al aumento de la matriz mesangial, especialmente el TGF- β . Todo esto podría tener en el futuro importancia desde el punto de vista de prevención o terapéutico en retrasar la evolución de la afectación renal.

FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores de riesgo fundamentales de presentar una ND, tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2, es la susceptibilidad genética¹²⁻¹⁶. Existen claros ejemplos como el observado entre los indios Pima que presentan una prevalencia mucho más elevada y que se aproxima al 50%. Los Indios Pima muestran la singularidad de tener unos glomérulos más grandes de lo normal, lo que pudiera constituir por sí misma una alteración genética. Pero existe también una importante incidencia de ND entre hermanos y familiares, en sujetos de raza blanca caucásica Americana o Europea, y en ambos tipos de diabetes. Asimismo la evolución de los riñones trasplantados en pacientes diabéticos sigue una evolución no homogénea, se podría suponer una cierta resistencia al desarrollo de una ND de novo³⁶.

Un componente de riesgo genético, aunque controvertido, puede ser el genotipo del gen de la ACE.

El polimorfismo DD se observó asociado a la presencia de ND. No obstante, en una reciente revisión¹⁷, no se confirmó su asociación en la raza caucásica, pero sí entre sujetos asiáticos. Probablemente uno de los problemas fundamentales en los estudios de polimorfismo genético está en que se incluyen un número insuficiente de sujetos en los estudios. Otro aspecto relacionado con la herencia posiblemente es la raza. Los sujetos negros presentan un riesgo de sufrir una ND cinco veces más elevado que los sujetos blancos¹⁸, también existe una mayor incidencia entre hispanos y nativos americanos. La mayor incidencia podría estar condicionada por factores socioeconómicos, mal control metabólico u obesidad. No obstante el aspecto genético todavía explicaría parte de la alta incidencia de ND, no explicada por factores ambientales, si se compara con los sujetos blancos.

Un segundo factor de riesgo es la presencia de HTA. En los estudios prospectivos se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial e incluso antecedentes familiares de HTA y el desarrollo de nefropatía, inclusive dentro de los rangos normales de presión arterial^{19,20}. La reducción de la presión arterial efectiva reduce el deterioro de la función renal y la proteinuria, los Inhibidores del Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA), y posiblemente los ARA II, reducen la proteinuria de forma significativa y en mayor medida que los otros fármacos hipotensores²¹⁻³⁵. Los IECA demostraron ser eficaces tanto en la prevención primaria como secundaria de la ND y en ambos tipos de DM. La presencia de historia familiar de HTA favorece el desarrollo de ND.

Un tercer factor imprescindible, como es obvio, para la presencia de ND es la hiperglucemia. La DM secundaria a una pancreatectomía o una hemocromatosis son indistinguibles de la DM tipo 1 ó 2. El trasplante de riñones a pacientes en IRC por DM reproduce la enfermedad en los riñones trasplantados³⁶ y a la inversa el trasplante de riñones con lesiones diabéticas iniciales a un paciente no diabético repara la ND incipiente³⁷. Evidentemente los pacientes con mal control metabólico de su diabetes presentan

Tabla I. Factores de riesgo de nefropatía diabética

- Herencia y raza.
- Hiperglucemia mantenida.
- Hipertensión arterial.
- Tabaquismo.
- Hiperfiltración glomerular.
- Alteraciones lipídicas.
- Alteraciones hormonales asociadas (HGH, IGF-1, glucagón, prostaglandinas...), factores de crecimiento.
- Disfunción endotelial, tratamiento con aspirina.

una prevalencia de ND mucho más elevada³⁸⁻⁴¹. La presencia de hiperfiltración glomerular es otro factor de riesgo ligado a la presencia de una diabetes 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 desarrollaran ND y es menos evidente en la DM tipo 2, aunque en estudios en los que se puede seguir una población diabética desde sus estadios iniciales se observa hiperfiltración en cerca del 50% de los sujetos⁴²⁻⁴⁴.

Existen otras alteraciones que constituyen factores de riesgo de presentar una ND, pero son menos relevantes desde el punto de vista asistencial como la presencia de alteraciones de las bombas membranas, o una alteración en la actividad de la prorenina plasmática o la sal sensibilidad, pero son factores de riesgo todavía menos útiles para el control clínico individual. Difícilmente se podría realizar un enfoque preventivo.

PREVENCIÓN DE LA ND

El marcador más importante de ND que disponemos en la actualidad es la presencia de microalbuminuria (MAL)^{44,45}. Se define por la presencia de pequeñas cantidades de albúmina en la orina, es decir entre 30 y 300 mg de albúmina en orina de 24 h. Es la mejor y más precisa determinación, pero presenta la dificultad de su recolección, especialmente en estudios epidemiológicos y en asistencia primaria. Por ello se sustituye en muchas ocasiones por una determinación en primera orina de la mañana y se mide en $\mu\text{g}/\text{min}$ (se considera positivo cuando es $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$). Todavía es más útil el cociente albúmina/creatinina que se considera positivo cuando tiene un valor superior a 30 mg/g. Últimamente se considera esta última la determinación preferida como control en los pacientes con DM, en los que se debería realizar, al menos, dos determinaciones al año. La correlación entre la MAL y la ND es evidente en especial si se considera aquellos pacientes con más de 45 mg de albuminuria. Es especialmente útil en los pacientes con DM tipo 1 en que el 50-80% de los pacientes progresarán a proteinuria, y menos evidente en los pacientes con DM tipo 2 en que progresan aproximadamente entre un 20-40%^{46,47}. La MAL que es un excelente marcador de riesgo renal, es especialmente ventajoso, en la DM tipo 2, como un extraordinario marcador de riesgo cardiovascular. También se puede utilizar como control de eficacia terapéutica.

En la DM tipo 1 son factores determinantes de progresión de ND el mal control metabólico y la hipertensión, mientras que en la DM tipo 2 lo es, además de la hiperglucemia y la HTA, el tabaquismo⁴⁸.

Basándose en estos datos es claro que medidas debemos utilizar para intentar prevenir la aparición de una ND. Debemos considerar especialmente aquellos pacientes con factores de riesgo, incluidos los genéticos como familiares con 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. Los estudios iniciales con grupos reducidos de pacientes proporcionaron resultados contradictorios, pero desde los resultados obtenidos fundamentalmente con el DCCT^{39,40} en diabetes mellitus tipo 1 como con el UKPDS³⁸ en DM tipo 2 demostraron claramente su eficacia. En la DM tipo 1 el tratamiento intensivo redujo la aparición de MAL en un 39% y de albuminuria en un 54%, aunque se observó que un 16% de los pacientes desarrollaban MAL de novo y un 26% de albuminuria. Resultados similares se obtuvieron en el UKPDS en pacientes con DM tipo 2, si bien en este último estudio los objetivos finales fueron el desarrollo de microangiopatía e IRC o la presencia de MAL, siendo por ello más difícil de interpretar. Un estudio realizado en Japón⁴¹ en pacientes con DM tipo 2 también el tratamiento intensivo con insulina fue eficaz en retrasar la aparición y/o evolución de la ND. 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. No comentaré aquí lo importante que es siempre el control metabólico para la prevención de la microangiopatía y la macroangiopatía diabéticas para prevenir complicaciones vasculares no renales en otros territorios vasculares.

El control de la presión arterial y de la albuminuria es posiblemente el aspecto terapéutico no relacionado con la alteración metabólica más relevante. La HTA y la albuminuria están íntimamente relacionadas y son determinantes en la evolución de la ND^{24,31,34}. En trabajos experimentales la albuminuria se correlaciona íntimamente con la glomerulosclerosis²¹⁻²³. El control de la presión arterial reduce la albuminuria y la caída del filtrado glomerular independientemente del fármaco utilizado. Desde los trabajos experimentales del inicio de los años ochenta se conoce que los fármacos hipotensores reducen la albuminuria y el deterioro de la función renal, pero la eficacia se amplifica de manera notable con la utilización de IECAs²¹. Estos trabajos experimentales fueron corroborados posteriormente en diversos estudios realizados en pacientes tanto con DM tipo 1^{29,32-34} como con pacientes con DM tipo 2^{31,35}. En pacientes hipertensos y normotensos. También demostraron su eficacia en pacientes con ND establecida retrasando su evolución y reduciendo los eventos cardio-

vasculares y la mortalidad. Diversos meta-análisis^{49,50} han sido asimismo demostrativos de su eficacia, por lo tanto la utilización de IECAs es mandatorio en pacientes con DM siempre que no presenten una contraindicación específica. Son fármacos todavía más eficaces en pacientes normotensos. Recientemente se han terminado diversos estudios con ARA II que parecen presentar efectos similares.

Otros factores de riesgo renal, como la restricción proteica, la hipercolesterolemia, el tratamiento con fármacos que disminuyen la adherencia de las plaquetas, son tratamientos más empíricos y es difícil de demostrar su utilidad porque además están indicados para la prevención cardiovascular de los pacientes. No parece necesario insistir en la necesidad de evitar el tabaquismo por razones evidentes.

La reducción de la ingesta proteica es eficaz en los estudios experimentales, pero su utilidad clínica es objeto de continua discusión, presenta la dificultad adicional de ser de difícil seguimiento^{51,52}. Una reducción moderada podría ser recomendable (< 0,8-0,6 g/kg de peso/día). Una discusión similar se podría realizar con la presencia de dislipemia que fue objeto de algunos estudios experimentales y clínicos⁵³⁻⁵⁶. Las recientes recomendaciones de las sociedades científicas del prevención primaria y secundaria de la hipercolesterolemia dificultan de manera notable contestar la pregunta referente a la importancia del colesterol sobre la función renal, puesto que no sería ético mantener pacientes con hipercolesterolemia de forma prolongada. Por lo tanto el tratamiento con hipolipemiantes se impone en este grupo de pacientes en alto grado de riesgo cardiovascular⁵⁷.

COMO CONCLUSIÓN TERAPÉUTICA

La ND es consecuencia, en la mayoría de pacientes, de un control metabólico deficiente durante años, pero un control estricto, reduce pero no evita, la presencia de una ND. En la DM tipo 2 el control es más complicado puesto que pasa desapercibida durante años y es durante estos años en los que ya se produce la ND, un 5% de los pacientes con DM tipo 2 de novo ya presenta proteinuria. Es por ello que debemos optimizar el tratamiento en todos los aspectos, especialmente en pacientes con riesgo. El avance más relevante realizado en las últimas dos décadas es el conocimiento de la importancia de mantener un control metabólico estricto desde el inicio del diagnóstico de la DM (óptimo Hba1c < 7%). Con posterioridad el control riguroso de la presión arterial (óptimo < 120/75) es esencial tanto como prevención primaria como secundaria. Son especialmente útiles la utilización de los IECAs tanto para la prevención como tratamiento de pacientes con

ambos tipos de DM Normo o microalbuminúricos. En la fase de ND establecida, el factor más importante para evitar la progresión es el tratamiento de la HTA.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 156-60, 1988.
2. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE. y cols.: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Diabetes* 10: 1116-1124, 1990.
3. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Rotz E.: Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 55: 1-28, 1999.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson y cols.: Declining incidence of diabetic nephropathy insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 330: 15-18, 1994.
5. Parving HH, Andresen AR, Smitd UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294: 1443-1447, 1987.
6. Knowler WC, Kunzelman ChL: Population comparisons of the frequency of diabetic nephropathy. En: Mogensen CE. (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Martinus Nijhoff Publishing. p. 25-32, 1988.
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* 4, 859-863, 1989.
8. Ruggenti P, Gambará V, Perna A y cols.: The nephropathy in non-insulin dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 9: 2336-43, 1998.
9. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, y cols.: Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 40: 107-10, 1991.
10. Sing AK, Mo W, Dunea G, Arruda JA: Effect of glycosylated proteins on the matrix of glomerular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 9: 802-10, 1998.
11. Border WA, Noble NA: Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54: 1390-1391, 1998.
12. Barzilay J, Warran JH, Bak M, Laffel LMB, Canesa M, Krolewski AS: Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 41: 723-730, 1992.
13. 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* 320: 1161-1165, 1989.
14. 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* 326: 673-677, 1992.
15. Pettit DJ, Saad MF, Bennett PH y cols.: Familial predisposition to renal disease in two generations of PIMA Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 33: 438-443, 1990.
16. Krolewski AS: Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 55: 1582-1596, 1999.
17. Kunz R, Bork JP, Frithche L y cols.: Association between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: A methodological appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 9: 1653-63, 1998.
18. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK y cols.: The excess of incidence of diabetic end stage renal disease among blacks. A population based study of potential explanatory factors. *JAMA* 268: 3079-3084, 1992.

19. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Lab Invest* 36: 383-388, 1976.
20. Stament on Hypertension in Diabetes Mellitus: Final report. *Arch Inter Med* 147: 830-842, 1987.
21. Zatz R, Dunn BR, Meyer T.W, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
22. 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* 72: 375-380, 1982.
23. Anderson S, Rennke HG, García DL, Brenner BM: Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36: 526-536, 1989.
24. Romero R, Salinas I, Teixido J y cols.: Long term follow up of the effect of captopril on severe proteinuria in hypertensive diabetic patients. *J Human Hypertens* 4: 671-675, 1990.
25. Minran A, Insua A, Pibstein J y cols.: Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *J Hypertens* 6: 919-923, 1988.
26. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyenne T, Menard J, Passa Ph: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 297: 1092-1095, 1988.
27. Romero R, Salinas I, Lucas A, Teixido J y cols.: Comparative effects of captopril versus nifedipine on proteinuria and renal function of type 2 diabetic patients. *Diabetes Research And Clinical Practice* 17: 191-198, 1992.
28. Demarie BK, Bakris GL: Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Inter Med* 113: 987-988, 1990.
29. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 303: 81-87, 1991.
30. Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E y cols.: Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 16: 597-600, 1993.
31. Ravid M, Lang R, Rachmani R y cols.: Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Inter Med* 156: 286-289, 1996.
32. The EUCLID study group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria and microalbuminuria. *Lancet* 349: 1787-1792, 1997.
33. Viberti GC, Mogensen CE, Groop I y cols.: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
34. Lewis E, Hunsicker L, Bain R y cols.: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
35. UK Prospective Diabetes Study group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
36. Mauer SM, Steffes Nw, Connert y cols.: The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 32: 948-952, 1983.
37. 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.
38. 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* 352: 837-853, 1998.
39. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert I: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 2: 1300-1304, 1986.
40. 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* 47: 1703-1720, 1995.
41. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E y cols.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
42. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy- An 8-year prospective study. *Kid Intern* 41: 822-828, 1992.
43. 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 International* 49 (Supl. 55): s88-s90, 1996.
44. American Diabetes Association Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 1357-1382, 1994.
45. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL y cols.: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18: 572-581, 1995.
46. Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Intern* 31: 673-689, 1987.
47. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
48. Martínez-Ocaña JC, Romero R: Tabaquismo y albuminuria en Hipertensión y Diabetes. *Med Clin* 112: 176-178, 1999.
49. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M, Ferrari P: Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Human Hypertens* 6 (Supl. 2): S23-S36, 1992.
50. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on kidney in patients with diabetes: A Meta -Regression Analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
51. Zeller K, Whitaker E, Sullivan L, Raskin Ph, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 324: 78-84, 1991.
52. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA y cols.: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 2: 1411-1414, 1989.
53. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WP: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Intern* 33: 667-672, 1988.
54. Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K, Ikeda Y: Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Jpn J Med* 29: 156-163, 1990.
55. Reverter, JL. Sentis, M, Rubies-Prat, J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, Pedro-Botet J: Romero R, Sanmartín A. Relationship lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 17: 189-194, 1994.
56. 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* 13: 2227-2233, 1998.
57. Castells I, Salinas I, Rius F, Fraile M, Rubio L, Pereferrer D, Romero R, Sanmartín A: Inducible myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 49: 127-133, 2000.