



Nefropatía diabética: estrategias de prevención más allá del bloqueo del sistema renina-angiotensina

R. Romero e I. Salinas

Servicio de Nefrología y Endocrinología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

La nefropatía diabética (ND) es una complicación observada entre el 25-45% de los pacientes con ambos tipos de diabetes mellitus (DM)¹⁻³. Esta alta prevalencia se ha reducido en los hospitales de excelencia en los últimos años con la mejoría del tratamiento médico⁴⁻⁷. La ND se manifiesta habitualmente a los 10-15 años del inicio de la DM y, si a los 25 años de evolución el paciente no presenta proteinuria, posiblemente permanecerá libre de la ND¹. La evolución de la ND establecida es similar en ambos tipos de DM⁷.

El primer aspecto de interés de esta entidad está relacionado precisamente con su prevalencia. Existe una importante diferencia en relación con la ND observada en la diabetes experimental, ¿por qué solo unos pacientes y no todos presentan una ND? Ello ocurre, incluso, entre los indios Pima⁶ con alta prevalencia de DM, en que la prevalencia de ND alcanza el 50%. Por ello hablamos de factores de riesgo de ND aunque realmente desconocemos si estamos hablando al mismo tiempo de factores de riesgo y de factores de protección renal.

FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores de riesgo fundamentales para presentar una ND es la susceptibilidad genética⁸⁻¹². Existen claros ejemplos como el comentado de los indios Pima. Además se observa una importante incidencia de ND entre hermanos y familiares, en sujetos de raza blanca caucásica. Asimismo, la evolución de los riñones trasplantados en pacientes

diabéticos sigue una evolución no homogénea, y se podría suponer una cierta resistencia al desarrollo de una ND de novo¹³.

Un aspecto controvertido se produce al estudiar uno de los genes candidato de la ND como es el gen de la ACE. El polimorfismo DD se observó asociado a la presencia de ND. No obstante, en una reciente revisión no se confirmó su asociación en la raza caucásica, pero sí entre sujetos asiáticos¹⁴. Probablemente uno de los problemas fundamentales en los estudios de polimorfismos genéticos está en que se estudian un número insuficiente de sujetos y que existen interacciones entre los diversos genes candidatos. Es de esperar que con las nuevas metodologías, especialmente con el estudio de la combinación de diversos genotipos y de las interacciones génicas y el desarrollo de la farmacogenómica podamos seleccionar aquellos pacientes en exceso de riesgo y además conocer que fármacos debemos utilizar. Existen etnias como los afroamericanos que presentan un riesgo 5 veces más elevado de ND¹⁵.

Pero posiblemente en la actualidad solo debemos centrarnos en los factores de riesgo modificables, es decir que podemos tratar y prevenir. En primer lugar solo un comentario sobre la presencia de HTA, que es el factor más determinante tanto de riesgo de ND, como por su relevancia en el tratamiento. En prácticamente todos los estudios se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial, incluso antecedentes familiares de HTA y el desarrollo de ND¹⁶⁻¹⁷. La reducción efectiva de la presión arterial, especialmente inhibiendo o bloqueando la angiotensina II reduce el deterioro de la función renal y la proteinuria¹⁸⁻³³. Pero a pesar de esto, en la última 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 la supervivencia cardiovascular³³.

Un segundo factor de riesgo es obviamente, la hiperglucemia. No existe ND sin diabetes. El trasplante

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

de riñones sanos a pacientes en IRC por DM reproduce la enfermedad en los riñones trasplantados¹³ y, a la inversa, el trasplante de riñones con lesiones diabéticas iniciales a un paciente no diabético repara la ND incipiente³⁴. Los pacientes con un mal control metabólico de su diabetes presentan una prevalencia de ND mucho más elevada³⁵⁻³⁸, pero es difícil de explicar por qué un porcentaje no despreciable de sujetos con un mal control metabólico no presentan ND. Nuevamente necesitaríamos recurrir a factores genéticos que determinan la evolución de la diabetes³⁹.

El control estricto de la glucemia reduce la hipertrofia glomerular, retrasa la aparición de la microalbuminuria y la normalización de la glucemia mediante un trasplante pancreático con éxito normaliza la lesión glomerular⁴⁰. También disminuye la hiperfiltración glomerular, especialmente en pacientes normotensos. La hiperglucemia provoca numerosas alteraciones responsables de la ND. La hiperglucemia provoca expansión mesangial directamente por incremento de la matriz mesangial. La activación de citoquinas especialmente TGF- β contribuye al incremento de la síntesis de colágeno e hipertrofia celular. Por ejemplo, la transfección de un gen quimérico de la TGF- β redujo considerablemente la lesión glomerular. De forma similar se produjo una importante protección renal con la administración de anticuerpos anti-TGF- β . La hiperglicemia también produce activación de las kinasas que intervienen en el ciclo celular y en la síntesis proteica⁴¹⁻⁴⁵. Por último, la presencia de diabetes produce una alteración de la estructura glomerular con aumento de la permselectividad del poro de la membrana con una alteración fenotípica del podocito^{13,34,46-48}.

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. En la DM tipo 1 el 50% de los pacientes con hiperfiltración glomerular desarrollaran ND, esto es menos evidente en la DM tipo 2⁴⁹⁻⁵¹. En la patogenia, además de la hiperglucemia por sí misma o a través de las citocinas, tenemos que considerar algunas hormonas que podrían ser relevantes. Así la perfusión de un análogo de la somatostatina disminuye la hiperfiltración asociada a una disminución de la IGF-1⁵². La perfusión de IGF-1 provoca alteraciones similares a la ND en ausencia de hiperglucemia. También el acumulo de sorbitol intracelular favorece la ND. La administración de Tolrestar, que es un inhibidor de la aldolasa reductasa, normaliza el filtrado glomerular en sujetos hiperfiltrantes con DM tipo 1⁵⁴. Otra vía por la que la hiperglucemia puede lesionar el riñón sería por un aumento del estrés oxidativo, aunque la administra-

ción de antioxidantes todavía no ha demostrado eficacia en pacientes con DM⁵⁵.

El tabaquismo es un importante factor de riesgo cardiovascular y también renal⁵⁶. Más de 10 estudios demostraron que fumar reduce el filtrado glomerular, si bien la reducción es modesta y se desconoce si relevante en cuanto a la evolución de la función renal. A pesar de ello el hábito tabáquico se debe suprimir por los beneficios cardiovasculares, metabólicos y de todo orden⁵⁶.

Otro aspecto relevante es la dislipemia muy frecuente en los pacientes con diabetes y especialmente elevada en aquellos que presentan proteinuria. En la mayoría de trabajos se aprecia que es un factor de riesgo independiente^{25,30-32}. Sus efectos sobre el riñón se basan en estudios experimentales, epidemiológicos y prospectivos. Concentraciones superiores a 220 mg/dl de colesterol total son un factor claro de riesgo especialmente asociadas a presiones diastólicas superiores a 85 mmHg⁵⁷. El efecto beneficioso de un tratamiento hipolipemiente sobre la evolución de la función renal no está demostrada de forma fehaciente. En series reducidas se apreció que el tratamiento con estatinas presentó efectos beneficiosos sobre la función renal y la albuminuria⁵⁸. Como ocurría con el tabaquismo, el tratamiento hipolipemiente está fuertemente recomendado para la prevención de episodios cardiovasculares⁵⁹.

Un factor de riesgo frecuentemente asociado a la DM tipo 2 y a la dislipemia es la obesidad. La obesidad es un factor de riesgo de progresión de diversas nefropatías y se asocia a hiperfiltración glomerular. En pacientes diabéticos con ND esta asociación está poco estudiada. La reducción de peso, en general, normaliza las alteraciones renales por lo que en pacientes con ND tiene un especial valor la indicación de una dieta hipocalórica⁶⁰⁻⁶².

Entre otros factores secundarios de progresión de la ND está la excreción urinaria de albúmina (EUA). La EUA en sí misma, además de ser un excelente marcador de lesión renal, contribuye a la progresión de la nefropatía. Los mecanismos propuestos para explicar su mecanismo de lesión son el atrapamiento mesangial, hiperplasia mesangial y celular, la activación y cambio fenotípico de las células epiteliales tubulares. La toxicidad específica de algunas proteínas como la transferrina/hierro, ácidos grasos ligados a la albúmina, algunos factores de crecimiento y otras moléculas proinflamatorias también contribuyen a la lesión renal⁶³⁻⁶⁶. La EUA parece provocar, en pequeñas concentraciones, una activación celular tubular que desencadena la lesión intersticial que condicione la evolución de la nefropatía hacia la insuficiencia renal⁶⁷⁻⁶⁹.

Otro aspecto frecuente en la ND es la presencia de anemia que es un factor independiente de progresión de la insuficiencia renal. Pero sólo un estudio comparó de forma aleatoria la utilidad del tratamiento de la anemia, demostrando que enlentecía la progresión de insuficiencia renal⁷⁰.

PREVENCIÓN DE LA ND

Prevención terciaria: El marcador más importante de ND incipiente es la presencia de UEA^{51,71} en ambos tipos de diabetes mellitus^{72,73}. También se puede utilizar como marcador de eficacia terapéutica. Se asocia a mal control metabólico, a la hipertensión y al tabaquismo⁵⁶. 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. Excluyendo el tratamiento de la hipertensión arterial, que se trata en otros trabajo de éste número, me referiré fundamentalmente a los otros factores de riesgo, especialmente a los metabólicos.

El control de la hiperglucemia es esencial tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria. Los resultados obtenidos fundamentalmente con el DCCT^{36,37} y recientemente en el estudio EDIC⁷⁴ en diabetes mellitus tipo 1, como con el UKPDS³⁵ en DM tipo 2 demostraron claramente su eficacia. En la DM tipo 1 el tratamiento metabólico intensivo redujo la aparición de UEA en un 39% y de albuminuria en un 54%, aunque se observó que un 16% de los pacientes desarrollaban UEA 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 UEA, siendo por ello más difícil de interpretar. Un estudio realizado en Japón (38) en pacientes con DM tipo 2 mostró también que el tratamiento intensivo con insulina fue eficaz para retrasar la aparición y evolución de la ND. Otro aspecto especialmente relevante es que la optimización de la glucemia reduce la hiperfiltración glomerular^{36-38,74,75}. La evidencia definitiva la proporciona la evolución de la biopsia renal de aquellos pacientes diabéticos a los que se trasplanta un páncreas con éxito y la evolución de los riñones de pacientes diabéticos que se trasplantaron a sujetos no diabéticos^{34,40}. Por lo tanto, el principal objetivo terapéutico pasa necesariamente por un control óptimo de la alteración me-

tabólica, tanto en la prevención primaria como secundaria. Algunos fármacos hipotensores reducen específicamente la albuminuria y el deterioro de la función renal, siendo por ello prioritaria su utilización^{18,25-32}.

La dieta hiperproteica, la hipercolesterolemia, la obesidad, son factores cuyo tratamiento puede ser útil en la renoprotección, además su corrección es primordial para la prevención cardiovascular. 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 seguimiento⁷⁶⁻⁷⁸. Una reducción moderada podría ser recomendable (< 0,8-0,6 g/kg de peso/día). La presencia de dislipemia y su tratamiento ha sido objeto de algunos estudios experimentales y clínicos⁷⁹⁻⁸³ que la relacionaron con la progresión de la ND.

Las estrictas recomendaciones de las sociedades científicas internacionales sobre el riesgo cardiovascular en 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 es ético mantener pacientes sin tratar con hipercolesterolemia de forma prolongada para observar la evolución del daño renal. Existen estudios experimentales y epidemiológicos que demuestran la importancia del colesterol como agente lesivo sobre el glomérulo^{25,79,81,82,84-86}. Por lo tanto, el tratamiento con hipolipemiantes se impone en este grupo de pacientes con ND⁸⁷.

En resumen, la prevención primaria de la ND en los pacientes diabéticos sin signos ni síntomas de enfermedad renal se basa en el estricto control metabólico y el mantenimiento de la normotensión con inhibidores o bloqueadores de la Angiotensina II. Recomendaciones generales sobre el estilo de vida, como evitar el tabaquismo, el ejercicio físico, la reducción de peso o la ingesta moderada de proteínas, así como el control de otras enfermedades metabólicas son imprescindibles. La prevención secundaria en aquellos pacientes con presencia de UEA para evitar su progresión a la proteinuria e incluso su regresión, precisa de un tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo anteriormente mencionados. En presencia de proteinuria, prevención terciaria, evitaremos la progresión de la insuficiencia renal esencialmente mediante un control de la presión arterial, dislipemia, anemia y el control del metabolismo fosfocálcico, como 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.

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. pp. 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. 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.
9. 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: 1161-5, 1989.
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* 326: 673-7, 1992.
11. 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.
12. Krolewski AS. : Genetics of diabetic nephropathy: evidence for mayor and minor gene effects. *Kidney Int* 55: 1582-96, 1999.
13. 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.
14. 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.
15. 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: 3079-84, 1992.
16. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetic with proteinuria and effect of initials antihypertensive treatment. *Scand J Lab Invest* 36: 383-388, 1976.
17. Stament on Hypertension in Diabetes Mellitus. Final report. *Arch Intern Med* 147: 830-842, 1987.
18. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-30, 1986.
19. 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.
20. 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.
21. 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: 1092-5, 1988.
22. 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 Clinical Practice* 17: 191-198, 1992.
23. 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.
24. 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.
25. Ravid M, Lang R, Rachmani R y cols.: Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 286-289, 1996.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. UK Prospective Diabetes Study group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317: 713-20, 1998.
30. 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* 158: 998-1004, 1998.
31. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jiménez 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* 26: 1402-7, 2003.
32. 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* 65: 2309-20, 2004.
33. 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* 329: 828-831, 2004.
34. Abonna GM, Kremer GD, Daddah SK y cols.: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non diabetic recipients. *Lancet* ii, 1274-76, 1983.
35. 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: 837-53, 1998.
36. 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* ii, 1300-1304, 1986.

37. 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.
38. 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.
39. Mogensen CE: Genetics and diabetic renal disease. Still a big black hole. *Diabetes Care* 26: 1631-2, 2003.
40. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M: Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
41. Craven PA, DeRubertis FR: Protein kinase C is activated in glomeruli from streptozotocin diabetic rats: possible mediation by glucose. *J Clin Invest* 87: 31, 1989.
42. Chen S, Cohen MP, Lautenslager GT y cols.: Glycated albumin stimulates TGF-beta 1 production and protein kinase C activity in glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 59: 799, 2001.
43. Haneda M, Kikkawa R, Sugimoto T y cols.: Abnormalities in protein kinase C and MAP kinase cascade in mesangial cells cultured under high glucose conditions. *J Diabetes Complications* 9: 246-8, 1995.
44. Ziyadeh FN, Fumo P, Rodenberger CH, Kuncio GS, Neilson EG: Role of protein kinase C and cyclic AMP/protein kinase A in high glucose-stimulated transcriptional activation of collagen alpha 1 (IV) in glomerular mesangial cells. *J Diabetes Complications* 9: 255-61, 1995.
45. Araki S, Ng DP, Krolewski B y cols.: Identification of a common risk haplotype for diabetic nephropathy at the protein kinase C-beta 1 (PRKCB1) gene locus. *J Am Soc Nephrol* 14: 2015-24, 2003.
46. Blanco S, Bonet J, Lopez D, Casas I, Romero R: ACE inhibitors improve nephrin expression in Zucker rats with glomerulosclerosis. *Kidney Int (Supl.)*: 93: S10-4, 2005.
47. White KE, Bilous RW: Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1437-40, 2004.
48. cita 2.
49. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy. An 8-year prospective study. *Kid Int* 41: 822-28, 1992.
50. Rius F, Pizarro E, Castells I, Salinas I, Sanmartín A and Romero R.: Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 49 (Supl. 55): s88-s90, 1996.
51. American Diabetes Association Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 1357-82, 1994.
52. Serri O, Beaugard H, Brazeau P y cols.: Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *JAMA* 265: 888-92, 1991.
53. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP: Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 43: 387-97, 1993.
54. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G y cols.: Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 16: 789-95, 1993.
55. Cowell RM; Russell JW: Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy. *J Investig Med* 52: 33-44, 2004.
56. Martínez-Ocaña JC, Romero R: Tabaquismo y albuminuria en Hipertensión y Diabetes. *Med Clin* 112: 176-8, 1999.
57. Krolewski AS; Warram JH; Christlieb AR: Hypercholesterolemia –a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 45: S125-31, 1994.
58. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P y cols.: Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 20: 1891-5, 1997.
59. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN y cols.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-96, 2004.
60. Kasiske BL, Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 146: 1105-9, 1986.
61. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498-509, 2001.
62. Chagnac A, Weinstein T, Herman M y cols.: The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 14: 1480-6, 2003.
63. Burton C, Harris KP: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27: 765-75, 1996.
64. Wang Y, Chen J, Chen L y cols.: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 8: 1537-45, 1997.
65. Hebert LA, Agarwal G, Sedmak DD y cols.: Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria. *Kidney Int* 57: 1962-7, 2000.
66. Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ: Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *J Am Soc Nephrol* 14: 17-27, 2003.
67. Ong AC, Fine LG: Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? *Kidney Int* 45: 345-51, 1994.
68. Meyer TW: Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 63: 774-87, 2003.
69. Eddy AA: Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 5: 1273-87, 1994.
70. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H y cols.: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77: 176-85, 1997.
71. 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: 572-81, 1995.
72. Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Intern* 31: 673-689, 1987.
73. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-60, 1984.
74. 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* 290: 2159-67, 2003.
75. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-22, 1999.
76. 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.

MANEJO NEFROPATÍA DIABÉTICA MÁS ALLÁ BLOQUEO SRA

77. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA y cols.: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* ii: 1411-1414, 1989.
78. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62: 220-8, 2002.
79. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WP: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33: 667-672, 1988.
80. 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.
81. Reverter JL, Sentis M, Rubies-Prat J y cols.: Relationship lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type ii diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 17: 189-194, 1994.
82. 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.
83. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-32, 1996.
84. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V: Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 26: 670-5, 1995.
85. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC y cols.: Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 14: 2084-91, 2003.
86. 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* 58: 293-301, 2000.
87. Castells I, Salinas I, Rius F y cols.: Inducible myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 49: 127-133, 2000.