

## Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones

### TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetic nephropathy is a highly prevalent complication of diabetes, requiring early diagnosis and reduction of the impact of the risk factors involved in its pathogenesis and progression: hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia and smoking. The targets are HbA<sub>1c</sub> < 7%, blood pressure < 130/80 mmHg, LDL-cholesterol < 100 mg/dl, and smoking cessation. Blood pressure control implies renin-angiotensin system blockade. A multidisciplinary and planned approach is mandatory in renal failure, especially in end-stage disease. Currently, several therapeutic options are being investigated, most importantly those involving inhibition of advanced glycosylated end products, protein kinase C blockade, and the use of glucosaminoglycans.

*Key words:* Diabetic nephropathy. Treatment. Hyperglycemia. Hypertension. Smoking.

## Tratamiento de la nefropatía diabética

E. ESMATJES<sup>a,b</sup>, J. NICOLAU<sup>a</sup>, C. FERNÁNDEZ<sup>a</sup> Y S. RUEDA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. España.

<sup>b</sup>IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La nefropatía diabética es una complicación muy prevalente de la diabetes. Su abordaje exige un diagnóstico temprano, así como la reducción del impacto de los factores de riesgo implicados en su aparición y progresión: hiperglucemia, hipertensión, dislipemia y tabaquismo. Los objetivos que se deben conseguir son hemoglobina glucosilada < 7%, presión arterial < 130/80 mmHg, lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl y abstinencia tabáquica. El abordaje de la hipertensión arterial exige el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y el de la insuficiencia renal debe ser multidisciplinario y efectuarse de forma planificada, especialmente cuando se llega a la etapa terminal. En la actualidad se están estudiando diversas opciones terapéuticas, entre las que destacan la inhibición de la formación de productos avanzados de la glucosilación, el bloqueo de la proteínasa C y el uso de glucosaminoglucanos.

*Palabras clave:* Nefropatía diabética. Tratamiento. Hiperglucemia. Hipertensión. Tabaco.

### INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microangiopática con gran repercusión clínica y social, que terminará afectando, en mayor o menor grado, a una tercera parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1,2</sup>. Dado el incremento en la incidencia y prevalencia de la DM2, la cifra de pacientes con ND está adquiriendo proporciones dramáticas, de tal manera que se considera que en el año 2025 habrá 48 millones de personas con ND en el mundo, una cuarta parte de los cuales tendrá insuficiencia renal terminal (IRT)<sup>3</sup>. De hecho, no podemos olvidar que uno de los objetivos de la declaración de St. Vincent<sup>4</sup>, el más relevante en cuanto a la ND, era reducir en un tercio el número de personas abocadas a un estadio final de fallo renal de origen diabético. Este objetivo no parece haberse alcanzado, sino todo lo contrario. La incidencia de tratamiento renal sustitutivo en Europa durante los años 1990-1999<sup>5</sup> ha pasado de una tasa de 79,4 personas por millón de habitantes en el período 1990-1991 a una cifra de 117,1 en 1998-1999. Es decir, ha tenido un incremento anual del 4,8%, sin que se observe una reducción al final de la década.

La existencia de ND está claramente asociada a una mayor morbimortalidad cardiovascular y, por tanto, es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes, prevenir su aparición y controlar su progresión cuando ya existe. Conseguir esto no es fácil y para ello deberemos contar con diferentes opciones terapéuticas, que se han de utilizar basándose en un esquema predefinido, que variará según la etapa evolutiva de

Correspondencia: Dr. E. Esmatjes.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: esmatjes@clinic.ub.es

TABLA 1. Resumen de las intervenciones antidiabéticas como monoterapia

	Orina de 24 h (mg)	Orina aislada albumina/creatinina (mg/g o µg/mg)	Orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

la enfermedad, y que tendrán como objetivo fundamental el control de los factores implicados en la patogenia de la ND.

### ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

En relación con la prevención y el tratamiento de la ND, es evidente que en los últimos años ha aparecido una gran cantidad de información, que generalmente ha reforzado conceptos que ya existían, pero que en ocasiones ha introducido nuevos matices que, sin duda, amplían nuestras posibilidades terapéuticas y cambian nuestras guías de tratamiento. Evidentemente, la capacidad para mejorar el pronóstico de la ND se centra en la posibilidad de reducir el impacto de los factores de riesgo implicados en su aparición y progresión, es decir, la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipemia y el tabaquismo, pero también en el diagnóstico precoz, que es la base para poder aplicar el tratamiento adecuado, según la situación clínica.

#### Detección temprana

Se basa en el cribado de la microalbuminuria. En los últimos años se ha definido claramente que éste se realizará en pacientes con DM1 anualmente, tras 5 años de evolución de la enfermedad, y en DM2 anualmente, desde el diagnóstico de la diabetes. Puede efectuarse mediante la determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra de orina aislada, o cuantificando la excreción urinaria de albúmina en orina de 24 h u orina minutada (tabla 1)<sup>6</sup>. La existencia de una prueba positiva para microalbuminuria obliga a su repetición en 3-6 meses, y son necesarias 2 de 3 pruebas positivas para efectuar el diagnóstico.

#### Control de la hiperglucemia

En los últimos años, han concluido los 2 estudios que más información han aportado respecto a la importancia del control metabólico en la evolución de las complicaciones de la diabetes, incluida la nefropatía: el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>7</sup> y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>8</sup>. Hasta ese momento, la información existente respecto al efecto del control metabólico sobre la nefropatía era escasa, poco concluyente y circunscrita a estudios nórdicos. El DCCT comparó, en 1.441 pacientes con DM1, el efecto del tratamiento intensificado ( $HbA_{1c}$ , 7,3%), en relación con el tratamiento convencional ( $HbA_{1c}$ , 9,1%). El tratamiento intensificado disminuyó el desarrollo de microalbuminuria y proteinuria clínica en un 39 y un 56%, respectivamente. Pero quizá más interesante que esta observación fue que el efecto renoprotector de la reducción de la hiperglucemia persistía varios años después de finalizar el estudio<sup>9</sup>. En pacientes con DM2 el UKPDS observó un resultado similar. Tras un seguimiento de 12 años, los pacientes que siguieron un tratamiento intensificado, cuya  $HbA_{1c}$  era un 0,9% inferior a la del grupo con tratamiento convencional, presentaron un 33% menos de aparición de microalbuminuria (prevención primaria) y un 34% menos de progresión a proteinuria (prevención secundaria). Estos datos son similares a los observados en el estudio Ku-

mamoto, en Japón<sup>10</sup>. Estas 2 evidencias científicas justifican la reducción de los objetivos de control glucémico en las personas con diabetes. Concretamente, la American Diabetes Association (ADA) recomienda que el objetivo terapéutico en cuanto a la glucemia preprandial sea de 80-120 mg/dl (sangre total) o 90-130 mg/dl (plasma), y la  $HbA_{1c}$  < 7%<sup>11</sup>.

Probablemente, en etapas más avanzadas de la nefropatía, cuando ya existe insuficiencia renal, el papel del control glucémico sea poco determinante para modificar el curso de los acontecimientos.

#### Control de la presión arterial

Tanto la hipertensión arterial sistólica como la diastólica están relacionadas con el desarrollo y evolución de la ND, y se ha demostrado que un tratamiento agresivo de la hipertensión arterial comporta una menor pérdida de filtrado glomerular, reduce la mortalidad y disminuye las necesidades de tratamiento renal sustitutivo<sup>12-14</sup>. Esto ha hecho que las cifras de presión arterial recomendadas para las personas con diabetes se hayan ido reduciendo progresivamente. En la actualidad, la mayoría de las sociedades científicas considera que el objetivo terapéutico para las personas diabéticas no embarazadas mayores de 18 años es reducir la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg, o de 125/75 mmHg, en el caso de que exista una proteinuria superior a 1 g/día. En los pacientes que presentan hipertensión arterial sistólica aislada > 180 mmHg el objetivo es alcanzar presiones inferiores a 160 mmHg y reducirla en 20 mmHg en aquellos pacientes cuyas cifras son 160-179 mmHg<sup>15,16</sup>. Por otro lado, no hay que olvidar que con cifras tensionales inferiores a 120/70 mmHg en el estudio IDNT, en pacientes con nefropatía avanzada, se observó un discreto aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>17</sup>.

En la patogenia de la ND, uno de los factores más importantes es la existencia de un aumento de la presión intraglomerular, determinado fundamentalmente por la acción de la angiotensina II en la arteriola eferente. Por tanto, no es de extrañar que, hoy día, existan numerosas evidencias de que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) tienen un efecto beneficioso sobre la ND, más allá de la reducción de la presión arterial alcanzada. De hecho, recientemente se ha descrito que la incidencia de insuficiencia renal terminal en los indios Pima con ND se ha reducido en los últimos 10 años, en relación con el aumento en el uso de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina<sup>18</sup>. Diversos IECA han demostrado un efecto positivo en la evolución de la microalbuminuria o la proteinuria en la DM2; sin embargo, los datos más sólidos proceden de los estudios con ARA-II, irbesartán<sup>19,20</sup> y losartán<sup>21</sup>, tanto en pacientes con microalbuminuria como con nefropatía establecida. Esto, y su adicional efecto cardioprotector, ha hecho que los IECA y los ARA-II se recomienden como primera opción terapéutica de la hipertensión arterial en los pacientes con diabetes. Otras opciones terapéuticas son los bloqueadores beta, que fueron tan efectivos como el captopril en el estudio UKPDS, o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, que también poseen

un efecto antiproteínico. Sin embargo, generalmente con un fármaco no se consigue controlar la presión arterial y es necesario el uso de asociaciones.

En los últimos años, se ha introducido el concepto del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, mediante IECA y ARA-II, y se dispone de algunos datos que sugieren que puede tener un efecto superior al de estos fármacos por separado<sup>22</sup>. Otra estrategia que se ha planteado es la adición al tratamiento de 25 mg de espironolactona, con la finalidad de evitar el efecto del escape de aldosterona que se produce en un porcentaje no despreciable de casos. Este tipo de tratamiento exige una monitorización cuidadosa de la potasemia.

Nadie duda que lo ideal en ND, y en todas las complicaciones de la diabetes, sería poder actuar en prevención primaria. Recientemente, hemos tenido la oportunidad de conocer los resultados del estudio Benedict<sup>23</sup>, el primero que se realiza en prevención primaria en pacientes con DM2 hipertensos y normoalbuminúricos, donde se observó que el tratamiento con trandolapril inducía una reducción notable en el riesgo de progresión a microalbuminuria.

### Control de la hiperlipemia

Existen indicios de que la elevación de los valores de lípidos puede contribuir al deterioro de la función renal<sup>24</sup>, y algunos estudios observacionales han revelado una correlación entre la progresión de la nefropatía y los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Por otro lado, algunos trabajos han demostrado que su tratamiento con estatinas incide positivamente en la evolución de la ND<sup>25</sup>. Sin embargo, este efecto no pudo demostrarse en un grupo de 230 pacientes con DM2 y microalbuminuria o proteinuria, tratados con 20 mg de atorvastatina durante 3-5 años (estudio AIDA, datos no publicados). Se ha sugerido que las estatinas podrían tener un efecto beneficioso, con una disminución no sólo de los valores de lípidos, sino también de los factores implicados en la patogenia de la ND, como son la inflamación y el estrés oxidativo. En cualquier caso, teniendo en cuenta el elevado riesgo cardiovascular que presenta el colectivo de pacientes con ND, es muy importante tener unos estrictos objetivos en cuanto al valor de lípidos. En este sentido, las recomendaciones de la ADA son mantener unos valores de LDL inferiores a 100 mg/dl, de lipoproteínas de alta densidad (HDL) superiores a 45 mg/dl en varones y 55 mg/dl en mujeres, y cifras de triglicéridos menores de 150 mg/dl<sup>26</sup>.

### Cese en el consumo de tabaco

En los últimos años, han aparecido evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y la progresión de la ND. Además, existen datos fisiopatológicos que relacionan el tabaquismo y la ND<sup>27,28</sup>. Por tanto, con independencia de las incuestionables razones que existen para dejar de fumar, en las recomendaciones específicas para el abordaje clínico de la ND en la actualidad es obligado incluir el cese del tabaco. Conseguir este objetivo no es fácil, ni en la población general ni en las personas con diabetes. Probablemente una buena estrategia sea incluir programas de deshabituación tabáquica en el marco de la educación diabetológica.

### Otras medidas

El consumo proteico aumenta el filtrado glomerular y según esto se han postulado las dietas hipoproteicas en el tratamiento de la ND. Su eficacia se ha demostrado en trabajos experimentales o en estudios piloto, de corta duración, en pacientes motivados. Sin embargo, su aplicación a largo

plazo de forma generalizada es inviable y, por tanto, desde un punto de vista práctico parece más lógico evitar el consumo exagerado de proteínas.

Sin duda, es importante evitar las situaciones que pueden deteriorar una ND existente, o incluso desencadenarla, como son el uso de antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos o la aparición de una posible obstrucción uretral.

### OTRAS OPCIONES FARMACOLÓGICAS

Con independencia de lo que hemos comentado, el futuro del tratamiento farmacológico de la ND pasa por poder incidir sobre las vías patogénicas de esta complicación, para así evitar el engrosamiento de la membrana basal glomerular, la expansión mesangial y la fibrosis. Sin embargo, hasta ahora los resultados obtenidos con fármacos para bloquear la aldosa-reductasa han sido infructuosos, al igual que los obtenidos con aminoguanidina<sup>29</sup> para evitar la formación de productos avanzados de la glucosilación (AGE). En esta línea, en la actualidad se están efectuando ensayos clínicos en fase II para evaluar la piridoxamina, un nuevo fármaco con marcada actividad inhibitoria de la síntesis de AGE<sup>30</sup>, que en estudios experimentales ha mostrado su eficacia para prevenir la evolución de la ND. Otra importante línea de investigación es la que plantea la inhibición de proteínasasa C, como vía patogénica pivotal en la aparición de las complicaciones de la diabetes. En este sentido, se han efectuado estudios con ruboxistaurina en fase II con resultados prometedores, aunque no concluyentes<sup>31</sup>. Quizá el abordaje más interesante que se está llevando a cabo en este momento, por la novedad que plantea, es el tratamiento con sulodexide. Este glucosaminoglucano podría revertir una de las causas de la aparición de la albuminuria en los pacientes con ND, como es la pérdida de glucoproteínas que existe en la membrana glomerular. Se han completado varios ensayos clínicos en fase II en los que se ha observado reducciones entre el 20 y el 60% de la albuminuria<sup>32</sup>.

En fases de desarrollo menos avanzadas se encuentran el fenofibrato, los antagonistas de la endotelina, la pirfenidona o determinados inhibidores de las metaloproteinasas<sup>30</sup>.

Probablemente, en un futuro cercano, el esquema terapéutico de la ND incluya la combinación del tratamiento de los factores de riesgo convencionales, que anteriormente hemos comentado, con alguno de estos fármacos hasta ahora en fase de desarrollo.

### ABORDAJE DE LA INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

La historia natural de la ND se entiende como la progresión desde etapas iniciales, donde sólo existen alteraciones funcionales, hasta etapas avanzadas, donde existe insuficiencia renal, pasando por una situación intermedia en la que se detecta microalbuminuria o proteinuria. Cada fase requiere un tratamiento específico y su abordaje debe ser multidisciplinario, incluyendo la participación de endocrinólogos, nefrólogos y médicos de familia. Para articular esta cooperación, y hacer que sea eficaz, se requiere el consenso de las partes implicadas. En España se ha hecho un notable esfuerzo en este sentido, fruto del cual han sido los 2 documentos de consenso publicados en 1997<sup>33</sup> y 2002<sup>6</sup>, en los que representantes de las sociedades científicas correspondientes sintetizaron el abordaje integrado de la ND.

La llegada a la insuficiencia renal comporta una serie de condicionantes clínicos que hay que tener en cuenta. El control metabólico es más difícil y pueden aparecer hipoglucemias graves debidas a la prolongación de la vida media de la insulina. Las sulfonilureas y la metformina se excretan

por el riñón y su uso estará totalmente contraindicado por el riesgo de hipoglucemias y de acidosis láctica, respectivamente. La hiperglucemia del paciente diabético muchas veces se acompaña de hiperpotasemia, cuando coexiste un hipoadosteronismo hiporreninémico, y esto puede agravarse si hay insuficiencia renal.

Además del abordaje adecuado de la anemia y de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, uno de los objetivos terapéuticos de esta fase es preparar al paciente y a su familia para la terapia sustitutiva, y aconsejarle la que sea mejor para él, considerando no sólo los aspectos clínicos sino también los sociolaborales. Esto incluirá inicialmente la diálisis, ya sea en forma de hemodiálisis o de diálisis peritoneal, y posteriormente el trasplante renal o de riñón y páncreas, según el tipo de diabetes y las características del paciente. No hay que olvidar que el resultado del trasplante de páncreas ha mejorado espectacularmente en los últimos años, y en la actualidad la supervivencia al año es superior al 90%.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G. The Catalan Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *Diab Res Clin Pract.* 1996;32: 157-63.
2. Esmatjes E, Goicolea I, Cacho L, De Pablos P, Rodríguez R, Roche M, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: prevalencia en España. *Avances en Diabetología.* 1997;13:29-35.
3. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. En: Brenner BM, editor. *The Kidney.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1177-818.
4. Diabetes Care and Research in Europe. The Sant Vincent Declaration. *Giornale Italiano di Diabetologia.* 1990;10 Suppl:133-44.
5. Stengel B, Billon S, Van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18: 1824-33.
6. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología.* 2002;22: 521-30.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment a risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
9. The DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381-9.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isasi S, Motoyoshi S, et al. 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. *Diab Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
11. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:S4-37.
12. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1983;1:1175-9.
13. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-61.
14. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. An update. *Hypertension.* 2001;37:1053.
15. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004;27:S65-7.
16. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Report. *JAMA.* 2002;289:2560-71.
17. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. 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;16:3027-37.
18. Pavkov ME. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int.* 2006; 70:1840-6.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the Collaborative Group. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due type-2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al, for de Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for de RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
22. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. A randomized double-blind study. *Diabetes Care.* 2002;25:95-100.
23. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
24. Krolewski AS, Warram JHG, Christlies AR. Hypercholesterolemia a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int.* 1994;45:S125-31.
25. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. The effect of lipid reduction on renal isease progression. A meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59:260-9.
26. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:S68-71.
27. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2000;26:54-63.
28. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001;50:2842-9.
29. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004; 24:32-40.
30. Pedchenko VK, Chetykrin SV, Chuang P, Ham AJ, Saleem MA, Mathieson PW, et al. Mechanism of perturbation of integrin-mediated cell-matrix interactions by reactive carbonyl compounds and its implications for pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2005;54: 2952-60.
31. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2686-90.
32. Williams ME. New potential agents in treating diabetic kidney disease. The fourth act. *Drugs.* 2006;66:2287-98.
33. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Avances en Diabetología.* 1997;13:92-8.