

Artículos especiales

Quince años después de la
Declaración de Sant Vincent

INCIDENCE OF TERMINAL RENAL FAILURE DUE TO DIABETIC NEPHROPATHY

If we analyze what has happened in Europe since the Declaration of Sant Vincent, then, based on the numbers in the registry of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, we would probably have to conclude that, in relation to diabetic nephropathy (ND), the objectives proposed have not been achieved. However, the way this problem has been focused requires some reflections. We do not know what exactly the increase in new cases of terminal renal insufficiency due to ND means. On the other hand, it cannot be denied that the quality of health care related to the management of these patients has improved. Diagnosis is achieved earlier, new drugs have been introduced for more effective treatment of hyperglycemia and hypertension and the idea of obtaining regulated therapeutic objectives with proven efficacy on evolution has now become generalized among the professionals treating patients with ND. In order to know whether advances in the prevention and treatment of ND have, indeed, been achieved, it is undoubtedly essential to periodically repeat studies which have analyzed markers of healthcare quality which may be influenced by our medical practice. The efforts made could probably have been greater and we should not be satisfied with the reported results. On the other hand, neither can we be pessimistic and think that nothing has changed since the Declaration of Sant Vincent.

Incidencia de insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética

E. ESMATJES

Servicio de Endocrinología. Unidad de Diabetes. Hospital Clínic i Universitari. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Si analizamos lo sucedido en Europa desde la Declaración de Sant Vincent sobre la base de las cifras del registro de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association probablemente tengamos que concluir que, en relación con la nefropatía diabética (ND), no se han alcanzado los objetivos postulados. Sin embargo, esta manera de enfocar el problema puede requerir matizaciones. No sabemos exactamente qué quiere decir el aumento registrado de nuevos casos de insuficiencia renal terminal por ND. Por otro lado, es innegable que la calidad asistencial relacionada con el manejo de estos pacientes ha mejorado. Su diagnóstico es más precoz, se han introducido nuevos fármacos para tratar de forma más eficaz la hiperglucemia y la hipertensión y se ha generalizado entre los profesionales que tratan personas con ND la idea de conseguir objetivos terapéuticos reglados y con eficacia probada sobre su evolución. Sin duda, para conocer si estamos avanzando en la prevención y el tratamiento de la ND es fundamental repetir de forma periódica estudios en los que se analicen marcadores de calidad asistencial influenciados por nuestra práctica médica. Probablemente el esfuerzo hecho podría haber sido mayor, y no podemos contentarnos con los resultados alcanzados, pero tampoco podemos caer en el derrotismo de pensar que nada ha cambiado desde la Declaración de Sant Vincent.

En 1990, representantes de los departamentos de sanidad y de las asociaciones de pacientes de todos los países de Europa se reunieron en la ciudad italiana de Sant Vincent¹ para elaborar un ambicioso programa sanitario encaminado a conseguir que la expectativa de vida de las personas con diabetes fuera, en calidad y duración, similar a la de las personas que no están afectadas de esta enfermedad. Por tanto, la base de la Declaración de Sant Vincent era conseguir una reducción drástica de las complicaciones derivadas de la enfermedad, fundamentalmente la ceguera, el fallo renal, las amputaciones, la afección coronaria y los problemas del embarazo.

Correspondencia: E. Esmatjes.
 Servei de Endocrinologia. Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrònic: esmatjes@Clínic.ub.es

Manuscrito recibido el 18-2-2005; aceptado para su publicación el 31-5-2005.

La estrategia para conseguir los objetivos de la declaración de Sant Vincent se basaba en conocer el impacto de la diabetes en Europa, efectuar una amplia difusión de la información necesaria para prevenir o controlar la diabetes y sus complicaciones, establecer una red de referencia de centros especializados para asegurar un elevado nivel de asistencia y de investigación y, por último, en conseguir un total reconocimiento de las necesidades y derechos de las personas con diabetes y de su papel en la sociedad.

LA NEFROPATÍA COMO OBJETIVO DE LA DECLARACIÓN DE SANT VINCENT

Entre los objetivos planteados por la Declaración de Sant Vincent está el reducir el fallo renal, es decir la nefropatía diabética (ND). Concretamente en relación con este punto se decía: "Entre un 20 y un 40% de los jóvenes con diabetes está actualmente abocados hacia un estadio final de fallo renal. La declaración de Sant Vincent propone una reducción de al menos un tercio del número de personas encaminadas hacia el estadio final de fallo renal diabético. Un pequeño pero significativo incremento en la albúmina urinaria (microalbuminuria) es uno de los indicadores más tempranos de riesgo. Si se detecta en este estadio, el proceso puede ser ralentizado, detenido e incluso revertido".

"Cada paciente diabético por encima de la edad de 12 años y con más de 5 años de diabetes necesita anualmente un despistaje del aumento de nivel de excreción de albúmina urinaria y del incremento de la presión arterial sanguínea. Una persistente elevación de la excreción de albúmina debería ser tratada mediante un control intensificado de glucosa en sangre".

"Un aumento añadido en la presión arterial exige un control rápido antihipertensivo. La hiperlipidemia debería ser corregida. Cuando la función renal se deteriora, el cuidado de la misma debe ser planificado conjuntamente con un nefrólogo. Debería establecerse una colaboración con el registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EDTA) para el seguimiento y control del subgrupo diabético. Los pacientes diabéticos con fallo renal deberían tener un acceso expedito a instalaciones de apoyo renal (diálisis y trasplantes) al igual que los pacientes con otro tipo de enfermedad renal". Junto a esta descripción genérica existía un documento de apoyo¹ en el que se trataba la epidemiología y las fases de la nefropatía diabética, el programa de cribado y monitorización, y el manejo de las distintas fases de la nefropatía, es decir la microalbuminúrica, la macroalbuminúrica y la urémica. Pasados 15 años de la Declaración de Sant Vincent nos ha parecido que una manera de analizar lo sucedido podría ser valorar estos mismos puntos comparando el enfoque que se les daba en 1989 y el que tienen ahora. Es también interesante conocer las actividades realizadas en nuestro país para contribuir a conseguir este importante objetivo de reducir la nefropatía.

Datos epidemiológicos de nefropatía diabética desde Sant Vincent

La ND es la complicación que comporta una mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes con diabetes mellitus. Su incidencia ha aumentado en un 150% en los últimos 10 años en Estado Unidos; la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la que tiene más repercusión desde el punto de vista del impacto sanitario². El riesgo de desarrollar una nefropatía en la DM2 es relativamente poco conocido con cifras que pueden ir del 10 al 60%^{2,3-5}. En cualquier caso su prevalencia parece haber aumentado como consecuencia de una mayor supervivencia de los pacientes al haber mejorado el abordaje terapéutico de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes, fundamentalmente la cardiopatía isquémica y de la mayor prevalencia de la enfermedad.

En España la Declaración de Sant Vincent fue un estímulo para obtener información respecto de la magnitud del problema. Para ello se realizaron varios estudios epidemiológicos, la mayoría a mediados de la década de los noventa, encaminados a conocer la prevalencia de la nefropatía, tanto en la diabetes tipo 1 (DM1)^{6,7} como DM2^{8,9}, y un estudio prospectivo diseñado para conocer la incidencia de la DM1. En DM1 la prevalencia observada de nefropatía fue del 22-26% (13-14% de microalbuminuria y 8-12% de nefropatía establecida) y en DM2 del 31-35, también, como es lógico, mayoritariamente a expensas de los pacientes que estaban en la fase de microalbuminuria. Todos estos datos fueron similares a los observados en otros países de Europa y sentaban las bases para en un futuro valorar si los nuevos enfoques en el abordaje terapéutico de esta afección eran eficaces para modificar su historia natural. Un dato de interés en relación con la realidad asistencial en nuestro medio es que el 50% de los pacientes con DM2 portadores de microalbuminuria permanecían sin diagnosticar, antes de la realización de estos estudios^{8,9}, hecho que demuestra la necesidad de potenciar el despistaje de la nefropatía entre las personas con diabetes, tal como se mencionaba explícitamente en la Declaración de Sant Vincent. Por otro lado, también pudo constatarse que sólo un porcentaje muy bajo de pacientes tenía la presión controlada, según las recomendaciones vigentes y que existía un número muy elevado de fumadores, hecho que se relacionaba con la existencia de nefropatía. En relación con la calidad asistencial de la ND en nuestro país un dato interesante es el análisis que en 1994¹⁰ se hizo de las características de los pacientes diabéticos que entraron en un programa de diálisis en Cataluña. Un 40% de los enfermos contactaron por primera vez con el nefrólogo cuando su insuficiencia renal era muy avanzada (superior a 5 mg/dl), hecho que denota una mala coordinación entre los diferentes profesionales que atienden a estos enfermos.

Cambios en el abordaje terapéutico de la nefropatía diabética desde Sant Vincent

En relación con la prevención y al tratamiento de la ND es evidente que en los últimos 15 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 terapéuticas (tabla 1). 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.

Detección precoz

Se basa en el despistaje de la microalbuminuria. Desde la declaración de Sant Vincent 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 2). La existencia de una prueba positiva para microalbuminuria obliga a su repetición en 3-6 meses; son necesarias 2 de 3 pruebas positivas para efectuar el diagnóstico.

Control de la hiperglucemia

Antes de la declaración de Sant Vincent la información existente respecto del efecto del control metabólico sobre la nefropatía era escasa, poco concluyente y circunscrita a estudios nórdicos. En estos 15 últimos años han concluido los 2 estudios que más información han aportado respecto de la importancia del control metabólico sobre la evolución de las complicaciones de la diabetes, incluida la nefropatía: el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹¹ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹². El DCCT comparó en 1.441 pacientes con DM1 el efecto de la intensificación del tratamiento (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 el 39 y 56%, respectivamente. Pero quizá más interesante que esta observación lo fue el que el efecto de la reducción de la hiperglucemia persistía varios años después de finalizar el estudio¹³. En pacientes con DM2 el UKPDS observó un resultado similar. Tras un seguimiento de 12 años los pacientes que siguieron un tratamiento intensificado, cuya hemoglobina glucosilada era un 0,9% inferior a la del grupo con tratamiento convencional, presentaron un 34% menos de pro-

TABLA 1. Variación en algunos de los objetivos terapéuticos de las personas con diabetes, según la ADA desde 1990³⁶ a 2005³⁷

	1990	2005
Glucemia basal (mg/l)	Sin recomendación	80-120 mg/dl
Hba _{1c} (%)	Sin recomendación	< 7
cLDL (mg/dl)	< 130	< 100
cHDL (mg/dl)	Sin recomendación	> 50
Triglicéridos (mg/dl)	< 250	< 150
Presión arterial (mmHg)	Igual que no diabéticos	< 130/80
Aspirina	Sin recomendación	Sí

ADA: Asociación America de Diabetes cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)³²

	Orina de 24 h (mg)	Orina aislada albúmina/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

gresión de la proteinuria. Estas 2 evidencias científicas justifican que la reducción de los objetivos de control glucémico en las personas con diabetes. Concretamente, la Asociación Americana de Diabetes (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%¹⁴.

Control de la presión arterial

Desde 1990 se han producido 2 hechos fundamentales en cuanto al control de la presión arterial: la variación de los objetivos tensionales recomendados a los pacientes con diabetes y la definición de la importancia del bloqueo del sistema renina-angiotensina.

Tanto la hipertensión 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 sustitutivo¹⁵⁻¹⁷. 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 consideran 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 una hipertensión arterial sistólica aislada > 180 mmHg, el objetivo es alcanzar presiones inferiores a 160 mmHg y reducirla en 20 mmHg en aquellos cuyas cifras son 160-179 mmHg^{18,19}.

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 sobre 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 angiotensina II (ARA II) tienen un efecto beneficioso sobre la ND, más allá de la reducción de la presión arterial alcanzada. En pacientes con DM1 los datos existentes se centran prácticamente en un IECA, concretamente captopril²⁰, mientras que en DM2 la información de que se dispone es mucho mayor. Diversos IECA han demostrado un efecto positivo sobre la evolución de la microalbuminuria o la proteinuria en DM2; sin embargo, los datos más sólidos proceden de los estudios con ARA II, irbesartán^{21,22} y losartán²³, tanto en pacientes con microalbuminuria como con nefropatía establecida. Esto, y su adicional efecto cardioprotector, ha hecho que IECA y ARA II se recomienden como primera opción terapéutica en DM1 y DM2. Generalmente con un fármaco no se consigue controlar la presión arterial y es necesario el uso de asociaciones. Otras opciones terapéuticas son los bloqueadores beta, tan efectivos como captopril en el estudio UKPDS o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos que también poseen un efecto antiproteinúrico. En los últimos años se ha introducido el concepto del bloqueo dual del sistema renina angiotensina utilizando IECA y ARA II; se dispone de algunos datos que sugieren que puede tener un efecto superior al de estos fármacos por separado²⁴.

Nadie duda de que lo ideal en la 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 BE-DICT²⁵, el primero que se realiza en prevención primaria en pacientes con DM2 hipertensos y normoalbuminúricos a los que el tratamiento con trandolapril indujo una reducción notable en el riesgo de progresión a microalbuminuria.

Control de la hiperlipidemia

Existen indicios de que la elevación de los valores de lípidos puede contribuir al deterioro de la función renal²⁶ y algunos trabajos han demostrado que su tratamiento con estatinas incide positivamente sobre la evolución de la ND²⁷. Desde la Declaración de Sant Vincent éste es un concepto que se ha ido introduciendo con timidez en las recomendaciones de las guías clínicas. 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 a los valores de lípidos. En este sentido las recomendaciones de la ADA son mantener unos valores de lipoproteínas de baja densidad (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 que 150 mg/dl²⁸.

Cese en el consumo de tabaco

En los últimos años han aparecido evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y progresión de la ND. Por otro lado, también existen datos fisiopatológicos que relacionan tabaquismo y ND^{29,30}. Por tanto, independientemente de las incuestionables razones que existen para dejar de fumar, en las recomendaciones específicas para el manejo clínico de la ND en la actualidad es obligado incluir el cese del consumo de 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.

La historia natural de la ND se entiende como la progresión desde etapas iniciales, en que 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, incluida 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. Éste, de hecho, era uno de los objetivos de Sant Vincent. En España se ha hecho un notable esfuerzo en este sentido, fruto del cual han sido los 2 documentos de consenso publicados en 1997³¹ y 2002³², en el que los representantes de las sociedades científicas correspondientes sintetizaron el manejo integrado de la ND.

Evolución de la insuficiencia renal terminal desde Sant Vincent

No podemos olvidar que uno de los objetivos de la declaración de Sant Vincent, y 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 diabético. Este objetivo no parece haberse alcanzado, sino al contrario. Si examinamos los datos existentes en la última década sobre la evolución de los nuevos casos de tratamiento renal sustitutivo vemos que la incidencia continúa aumentando en todo el mundo, aunque a velocidades deferentes según los países.

En el año 2003 se publicaron los datos de la evolución de la incidencia de tratamiento renal sustitutivo en Europa durante los años 1990-1999³³. El aumento experimentado es relevante ya que se 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, un incremento anual del 4,8%, sin que se observara una reducción al final de la década. Este incremento ha sido mayor en varones que en mujeres y claramente tiene relación con la edad. En la mayoría

de los países europeos la incidencia se ha mantenido estable en los menores de 45 años, aumentando un 2,2%, un 7% y un 300% en aquellos enfermos con edades comprendidas entre los 45-64 años, los 65-74 y más de 75 años, respectivamente. En relación con la etiología de insuficiencia renal terminal, el Registro Europeo detecta un claro incremento de la hipertensión y la diabetes, que doblan su incidencia, con una estabilización del resto de las afecciones. Concretamente la incidencia en Europa de ND fue 12,7 por millón de habitante en 1990-1991 y de 23,6 en 1998-1999, y fue la primera causa conocida de insuficiencia renal terminal. Aunque elevadas, estas cifras son bastante inferiores a los 94,8 casos por millón de habitantes que se registraron en Estados Unidos en 1999³⁴.

En España las cifras son muy parecidas a las del conjunto de Europa con un 21% aproximadamente de nuevos casos anuales la diabetes³⁵; es la primera causa de insuficiencia renal habiendo pasado de 11,9 casos por millón de habitante cuando se hizo la Declaración de Sant Vincent a 22,4 casos en 1998-1999³³.

No es fácil saber cuál es la causa de esta evolución al alza de la insuficiencia renal terminal en general y la secundaria a ND en particular. En primer lugar un punto clave es la inclusión de pacientes de más edad, pero también es cierto que ha aumentado el número de nuevos casos con ND y probablemente la causa de este hecho sea multifactorial. Sin duda, existe un aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 ligada a la obesidad y al estilo de vida de las sociedades industrializadas, pero también es cierto que ha mejorado el manejo clínico de estos pacientes, reduciéndose la mortalidad cardiovascular previa a la insuficiencia renal terminal. Estos 2 factores pueden hacer que más pacientes lleguen a recibir tratamiento renal sustitutivo, pero sin duda un tercer elemento decisivo puede ser la mayor disponibilidad actual de medios para hacer tratamiento renal sustitutivo y la menor limitación a su acceso que hoy día tienen las personas con diabetes.

En estos 15 años un dato claramente positivo en cuanto al manejo de la insuficiencia renal terminal en pacientes con DM1 ha sido el trasplante renopancreático. Este tipo de tratamiento, cuestionado en determinados ambientes endocrinológicos en sus etapas iniciales, se ha erigido como la terapéutica de elección en estos pacientes. El número de pacientes trasplantados ha aumentado de forma espectacular; ha pasado de algo más de 600 en 1990 hasta los 2.000 efectuados 15 años después de la Declaración de Sant Vincent. Esto ha conllevado unos mejores resultados con una supervivencia del páncreas al año que pasó del 75% en 1987-1992 al 92% en 1999-2001.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Care and research in Europe. The Sant Vincent Declaration. *Giornale Italiano di Diabetologia* 1990;10 Suppl:133-44.

2. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data report Bethesda, MD. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease.
3. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2157-69.
4. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:795-808.
5. Rodby RA. Type II diabetic nephropathy: its clinical course and therapeutic implications. *Semin Nephrol*. 1997;17:132-47.
6. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montayna E, Pou J, Salinas I, et al. Prevalencia de nefropatía diabética en la diabetes tipo I. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:6-10.
7. Esmatjes E, De Álvaro F, for the Estudio Diamante investigators. Incidence of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in Spain: "Estudio Diamante". *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:35-43.
8. 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. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;32:157-63.
9. 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. *Av Diabetol*. 1997;13:29-35.
10. González MT, Castell C, Esmatjes E, Tresserras R, De Lara N, Lloveras G. Insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética. Revisión de las características de los pacientes diabéticos que iniciaron diálisis en Cataluña en 1994. *Rev Clin Esp*. 1999;199:8-12.
11. 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.
12. 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 (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
13. 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.
14. Standard of Medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-S7.
15. 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.
16. 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.
17. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. An update. *hypertension*. 2001;37:1053.
18. American Diabetes Association: hypertension management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27:S65-7.
19. 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.
20. Lewis EJ, Hunsicker IG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
21. 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.

Esmatjes E. Incidencia de insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética

22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for de Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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-S31.
27. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. The effect of lipid reduction on renal disease progression. A meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59:260-9.
28. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S68-S71.
29. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2000;26:54-63.
30. 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.
31. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Av Diabetol.* 1997;13:92-8.
32. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología.* 2002;XXII:521-30.
33. Stengel B, Billon S, Van Dijk PCW, 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.
34. USRDS 2001 Annual data report. Incidence of report ESRD. Bethesda, MD: The National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2001.
35. López Revuelta K, Saracho R, García López F, Gentil MA, Castro P, Castilla J, et al. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y registros Autonómicos. *Nefrología.* 2004;24:21-6;28-33.
36. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1990. *Diabetes Care.* 1990;27S1-S143.
37. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2004. *Diabetes Care.* 2004;13:S1-S39.