

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE EN UNA POBLACIÓN
MEDITERRÁNEA: ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y
ESTUDIO DE INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA SOBRE LA
PROGRESIÓN A NEFROPATÍA AVANZADA**

-Programa: Investigació en la fisiopatología general de la malaltia

-Bienio: 1995/97

-Directores: Dr Joan Soler Ramon, Dr Eduard Montanya Mias

-Memoria presentada por MANUEL PÉREZ MARAVER

para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Barcelona, Julio de 2005

Este estudio ha sido parcialmente
financiado por una beca del Instituto de
Salud Carlos III RCMN (C03/08)

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de una tesis doctoral difícilmente puede ser el resultado del esfuerzo personal aislado del doctorando. Es necesaria la colaboración de muchas personas tanto del ámbito profesional como personal para que pueda llevarse a cabo.

Quisiera expresar mi agradecimiento especialmente a:

- Dr Joan Soler Ramon, mi jefe de Servicio y codirector de esta tesis. Que alguien de su talla profesional haya confiado siempre en mi persona como lo ha hecho me llena de orgullo y responsabilidad.
- Dr Eduard Montanya Mias, codirector de esta tesis y verdadero impulsor de este proyecto de investigación. Su trabajo constante y estímulo permanente son un ejemplo para todos los que trabajamos con él y han hecho posible la realización de este trabajo.
- Dra María José Carrera Santaliestra, cuya labor al inicio de este estudio fue fundamental, y al resto de compañeros que han participado: Dr Cayetano Vinzia, Dra Teresa Micaló, Dr Manel Sahún y Dra Núria Gómez.
- Al resto de compañeros del Servicio de Endocrinología y especialmente a los doctores José Manuel Gómez, Carles Villabona, Núria Virgili y Anna M^a Pita, por el trato brindado durante mi residencia y la amistad que me han demostrado desde mi incorporación como médico adjunto.
- A Javier Maravall y Ana Molina, compañeros y amigos desde el principio.
- A todos los residentes posteriores a mí, por considerarme a pesar del paso del tiempo como un “R mayor”.
- Finalmente a Rosa, por soportarme y animarme incondicionalmente.

*A Rosa, mi mujer, y a
Núria y Mireia, mis hijas.*

*A Manuel, Carmen y
M^aCarmen, mis padres y
hermana.*

ÍNDICE GENERAL

Introducción	1
1- Diabetes tipo 2 y nefropatía. Magnitud del problema	2
2- Diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular	5
2.1- Epidemiología	5
2.1.1- A nivel global	5
2.1.2- En población mediterránea y catalana	8
2.2- Factores de riesgo y estudios de intervención	9
2.2.1- Factores de riesgo	9
2.2.2- Ritmo circadiano de la presión arterial	10
2.2.3- Estudios de intervención farmacológica	14
2.3- Guías de tratamiento y grado de control	17
3- Riesgo cardiovascular en la nefropatía diabética	20
3.1- Epidemiología	20
3.2- Factores de riesgo y estudios de intervención	22
3.2.1- Factores de riesgo	22
3.2.2- Ritmo circadiano de la presión arterial	22
3.2.3- Estudio de intervención: Estudio Steno-2	23
4- Progresión de la nefropatía diabética	25
4.1- Factores que influyen en la progresión	25
4.1.1- Genéticos	26
4.1.2- No genéticos	28

4.2- Renoprotección farmacológica	32
4.2.1- Inhibidores del ECA	33
4.2.2- Antagonistas del receptor de angiotensina II	36
4.2.3- Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	39
4.2.4- Combinación de fármacos	41
4.2.4.1- IECA-ARA II	41
4.2.4.2- IECA-A. calcio no dihidropiridínico	42
Hipótesis y Objetivos	45
Material y Métodos	50
1- Diseño	51
2- Estudio 1	52
2.1- Población y criterios de inclusión	52
2.2- Recogida de datos y definiciones	53
2.2.1- Anamnesis y exploración física	53
2.2.2- Determinación de la presión arterial de 24 horas	54
2.2.3- Determinaciones bioquímicas	56
3- Estudio 2	57
3.1- Población y criterios de inclusión	57
3.2- Randomización y grupos de tratamiento	57
3.3- Seguimiento y monitorización	58
4- Análisis estadístico	58

Resultados		60
1- Estudio 1		61
1.1- Pacientes incluidos		61
1.2- Presencia de enfermedad cardiovascular		62
1.3- Presencia de factores de riesgo cardiovascular		65
1.4- Relación entre los factores de riesgo y la enfermedad		67
1.5- Grado de control de los factores de riesgo		69
1.5.1- Hipertensión arterial		69
1.5.2- Dislipemia		69
2- Estudio 2		71
2.1- Pacientes incluidos y pérdidas		71
2.2- Análisis por intención de tratar		74
2.2.1- Datos al finalizar el primer año		74
2.2.2- Datos al final del estudio		75
2.3- Datos de los pacientes que completaron el estudio		79
2.4- Datos retrospectivos		80
Discusión		83
1- Nefropatía diabética inicial y perfil de riesgo cardiovascular		84
1.1- Prevalencia de enfermedad cardiovascular		84
1.2- Factores de riesgo cardiovascular		85
1.3- Grado de control de los factores de riesgo		89

2- Tratamiento farmacológico y progresión a fases avanzadas	93
3- Limitaciones de los estudios	98
 Conclusiones	 100
 Referencias bibliográficas	 103
 Apéndice: Producción científica derivada de esta tesis doctoral	 137
1- Comunicaciones a congresos	138
2- Publicaciones	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia por sexos de eventos cardiovasculares en el estudio Framingham	6
Figura 2. Supervivencia de los grupos de estudio en el estudio de Haffner S y cols. (1998)	7
Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en el estudio Steno-2	25
Figura 4. Efecto nefrotóxico de la albuminuria	31
Figura 5. Diseño básico y estudios que componen la tesis	51
Figura 6. Dispositivo MAPA Spacelabs 90207	55
Figura 7. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en nuestra población de estudio	62
Figura 8. Prevalencia y asociación de factores de riesgo cardiovascular clásicos	66

Figura 9. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en función de la presencia/ausencia de factores de riesgo en nuestra población de estudio	68
Figura 10. Porcentaje de pacientes hipertensos tratados y controlados	70
Figura 11. Porcentaje de pacientes dislipémicos tratados y controlados	70
Figura 12. Pacientes incluidos en el estudio 2	72
Figura 13. Seguimiento y pérdidas de los pacientes del estudio 2	72
Figura 14. Evolución de la excreción urinaria de albúmina en pacientes tratados con captopril o con captopril y diltiazem	75
Figura 15. Evolución de la albuminuria en cada paciente a lo largo del estudio	76
Figura 16. Evolución de la presión arterial durante el estudio	78
Figura 17. Evolución del control metabólico durante el estudio	79
Figura 18. Evolución de la excreción urinaria de albúmina en pacientes tratados con captopril o con captopril y diltiazem (con datos retrospectivos)	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Limitaciones de la determinación convencional de la presión arterial	11
Tabla 2. Criterios de valoración de la MAPA	13
Tabla 3. Factores que influyen en la progresión de la nefropatía diabética	26
Tabla 4. Efectos no hemodinámicos de los inhibidores del ECA	33
Tabla 5. Principales estudios que demuestran nefroprotección con antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II	37
Tabla 6. Efectos de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	40
Tabla 7. Criterios de inclusión en el estudio 1	53
Tabla 8. Criterios de inclusión en el estudio 2	57
Tabla 9. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio 1	61
Tabla 10. Características de los pacientes en función de la ausencia (ECV-) o presencia (ECV+) de enfermedad cardiovascular	63

Tabla 11. Características de los pacientes con micro y macroalbuminuria	64
Tabla 12. Características básicas de los pacientes a los que se realizó MAPA	66
Tabla 13. Desglose de los resultados tensionales obtenidos por la MAPA	67
Tabla 14. Características basales de los grupos de tratamiento	73
Tabla 15. Características finales de los grupos de tratamiento	78
Tabla 16. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en nuestro estudio comparada con otros datos en Cataluña	84

ABREVIATURAS

ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial</i>
ARA II	<i>Antagonista del receptor 1 de la angiotensina II</i>
BENEDICT	<i>Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial</i>
CARDS	<i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i>
DETAIL	<i>Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril</i>
ECA	<i>Enzima conversor de la angiotensina</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
HPLC	<i>Cromatografía líquida de alta resolución</i>
IDNT	<i>Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial</i>
IECA	<i>Inhibidor del enzima conversor de la angiotensina</i>
IRMA	<i>Irbesartan in patients with Type 2 diabetes and Microalbuminuria Study</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention for Endpoint Reduction</i>
LIPID	<i>Long term Intervention with pravastatin in ischemic disease</i>
MAPA	<i>Monitorización ambulatoria de la presión arterial</i>
NF- $\kappa\beta$	<i>Nuclear factor kb</i>
PAI-1	<i>Inhibidor del activador del plasminógeno 1</i>

RENAAL	<i>Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study</i>
SHEP	<i>Systolic Hypertension in the Elderly Program</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

1- DIABETES TIPO 2 Y NEFROPATÍA. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 es un formidable problema de salud pública y las predicciones sobre el futuro al respecto no muestran tendencia a la mejoría. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la diabetes afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo, y esa cifra se incrementará a 370 millones en 2030 (Ruggenti P y cols., 2004).

De todas las complicaciones que puede ocasionar la diabetes a la persona que la sufre, la nefropatía diabética destaca por la elevada morbimortalidad que conlleva no solo a nivel renal sino también en cuanto a riesgo cardiovascular.

La primera manifestación de disfunción renal en el paciente con diabetes tipo 2 es analítica, en forma de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24h), que se desarrolla en el 2-5% de pacientes cada año (Adler A y cols., 2003). En estos pacientes la microalbuminuria progresa a proteinuria en un 20-40% de los casos (Mogensen C, 1984; Nelson R y cols., 1991). Finalmente, en el 10-50% de los pacientes con proteinuria se desarrolla enfermedad renal terminal que acabará requiriendo tratamiento con diálisis o trasplante renal (Nelson R y cols., 1988). Con todo, la tasa de progresión hacia nefropatía avanzada es baja en la diabetes tipo 2. Según resultados de un estudio reciente en Italia realizado de forma prospectiva en 1408 pacientes con diabetes tipo 2 durante 7 años, la tasa de desarrollo de insuficiencia renal terminal fue de 1,04 casos por cada mil pacientes y año (Bruno G y cols., 2003).

A pesar de la baja tasa de progresión, la elevada y creciente prevalencia de la diabetes tipo 2 hace que la nefropatía asociada a ésta sea la causa más frecuente de

enfermedad renal terminal en Europa, Estados Unidos, y Japón (Remuzzi G y cols., 2002). En Europa y Estados Unidos la incidencia de nefropatía diabética se ha visto incrementada más de un 150% en los últimos 10 años (European Dialysis and Transplant Association, 1996) y la previsión es que la prevalencia de enfermedad renal asociada a la diabetes mellitus se haya doblado en 2010 a nivel mundial (Mitch W, 2004). En Norteamérica, el 40% de los pacientes que iniciaron tratamiento con diálisis en 1998 tenían a la nefropatía diabética como causa de su enfermedad renal (Ismail N y cols., 1999; Remuzzi G y cols., 2002).

Una estimación de 2002 en Estados Unidos concluyó que el gasto anual de la asistencia a un paciente con diabetes en hemodiálisis era alrededor de 51.000 dólares (Remuzzi G y cols., 2002). Otros estudios en otras poblaciones confirman el elevado gasto económico que la nefropatía diabética supone para la sociedad (Yang W y cols., 2001; Gordois A y cols., 2004; Joyce A y cols., 2004).

Además de la progresión de la enfermedad renal y sus consecuencias, en todas las poblaciones estudiadas (básicamente anglosajonas y nórdicas), el riesgo cardiovascular está claramente incrementado en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía respecto a la población diabética general, siendo esto ya manifiesto desde las primeras fases de la afectación renal (Dinneen S y cols., 1997). Así, entre el 40 y el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria fallecen por causas cardiovasculares (Eurich D y cols., 2004).

Si analizamos datos específicos para Cataluña, se estima que la diabetes mellitus afecta al 4-6% de la población, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más prevalente de forma clara (más del 90%) (Plans P y cols., 1993; Castell C y cols.,

1996). Tal como ocurre en otras poblaciones, la diabetes mellitus tipo 2 tiene tendencia a asociarse con otros factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial e hipercolesterolemia, formando parte del conocido como síndrome plurimetabólico (Plans P y cols., 1992).

El estudio más relevante y exhaustivo sobre la epidemiología de la nefropatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 2 en Cataluña fue llevado a cabo por la *Societat Catalana de Nefrologia* y la *Associació Catalana de Diabetis* en colaboración con el *Consell Assessor de la Diabetis a Catalunya* (Esmatjes E y cols., 1996). Se trató de un estudio transversal en 1203 pacientes con diabetes tipo 2, con un 47% de varones, media de edad de 61 años, y duración media de la diabetes de 9 años, dirigido como objetivo principal a analizar la prevalencia de enfermedad renal en sus distintas fases. La presencia de microalbuminuria y macroalbuminuria fue 23,1 y 5,4% respectivamente. Un 4,8% de pacientes presentaban enfermedad renal avanzada con elevación de los niveles de creatinina en plasma. Por tanto un 33% de nuestra población con diabetes mellitus tipo 2 tiene nefropatía en alguna de sus formas y la mayoría están en fases precoces de la misma. Estas cifras son bastante similares en su conjunto a las encontradas en otros estudios europeos (Uusiputa M y cols., 1987; Patrick A y cols., 1990; Standl E y cols., 1993).

2- DIABETES TIPO 2 Y RIESGO CARDIOVASCULAR

2.1- EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1- A NIVEL GLOBAL

Aunque se había sugerido desde los años 60 (Epstein F, 1967) no se supo con certeza que la diabetes mellitus se asociaba a un riesgo cardiovascular claramente incrementado hasta los años 70. El estudio de Framingham mostró claramente que la diabetes multiplica el riesgo cardiovascular aproximadamente por dos en los varones y por cuatro en las mujeres en las diferentes expresiones de la enfermedad cardiovascular estudiadas (figura 1) (Kannel W y cols., 1979). Por tanto, se concluyó que además de aumentar el riesgo cardiovascular, la diabetes elimina el factor protector del sexo femenino igualando la morbimortalidad cardiovascular entre ambos sexos. Estos resultados se refrendaron con los obtenidos en estudios posteriores (Manson J y cols., 1991; Stamler J y cols., 1993; Saydah S y cols., 2002) con lo que la diabetes mellitus ha sido habitualmente considerada como uno de los factores de riesgo cardiovascular claramente identificados junto a la dislipemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo (The Expert Panel, 1993).

La consideración de la diabetes como factor de riesgo cardiovascular sufrió un cambio cualitativo importante con la publicación de un estudio prospectivo en 1998 (Haffner S y cols., 1998). En este estudio realizado en población finlandesa y de 7 años de duración se comparó la incidencia de infarto de miocardio (fatal o no fatal) entre 1373 pacientes no diabéticos y 1059 pacientes con diabetes,

subdividiendo cada grupo en pacientes que no habían presentado enfermedad coronaria previa (prevención primaria) y en los que ya la habían padecido (prevención secundaria).

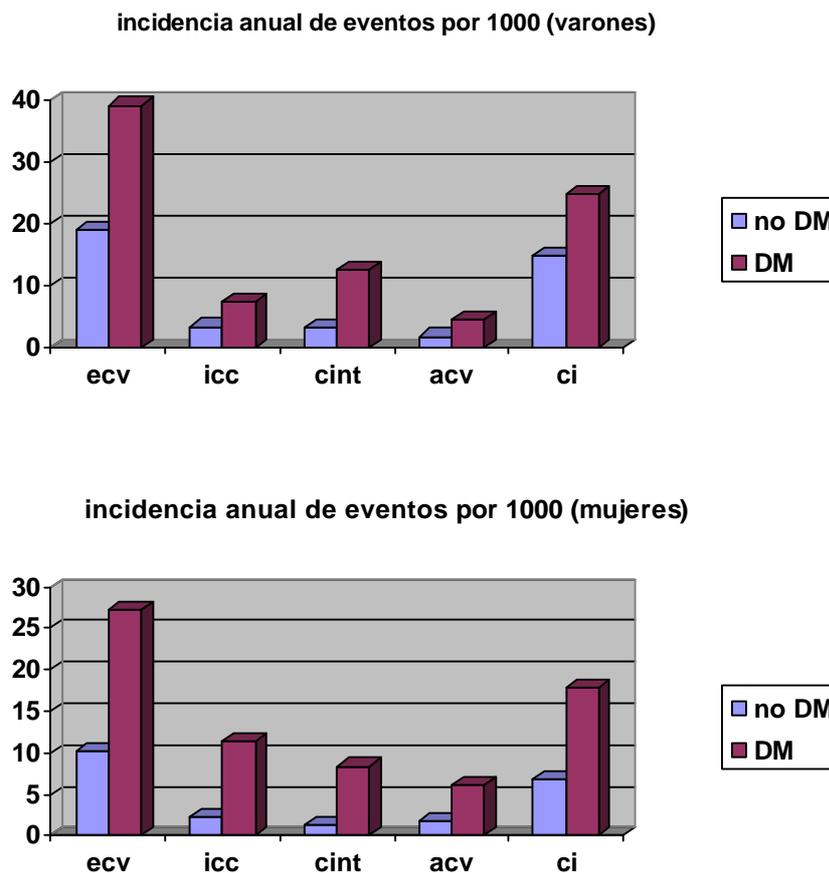


Figura 1. Incidencia por sexos de eventos cardiovasculares en el estudio Framingham. DM: diabetes mellitus; ecv: enfermedad cardiovascular; icc: insuficiencia cardiaca congestiva; cint: claudicación intermitente; acv: accidente cerebrovascular; ci: cardiopatía isquémica.

La tasa de infartos en pacientes sin diabetes en prevención primaria y secundaria fue de 3,5% y 18,8% respectivamente. En pacientes con diabetes fue de 20,2% y 45%, prevención primaria y secundaria respectivamente. Por tanto la conclusión más importante fue que los pacientes con diabetes en prevención primaria

tenían un riesgo de infarto similar a la población no diabética que ya había sufrido algún evento cardiovascular (figura 2). La otra conclusión relevante fue el elevadísimo riesgo de los pacientes con diabetes en prevención secundaria (casi la mitad sufrían un reinfarto durante los 7 años de seguimiento). Estas conclusiones son controvertidas y han sido discutidas. Existen algunos trabajos que cuestionan la conclusión principal y sugieren que el riesgo cardiovascular del paciente con diabetes no es tan elevado como el del paciente que ya ha sufrido un evento cardiovascular (Evans J y cols., 2002).

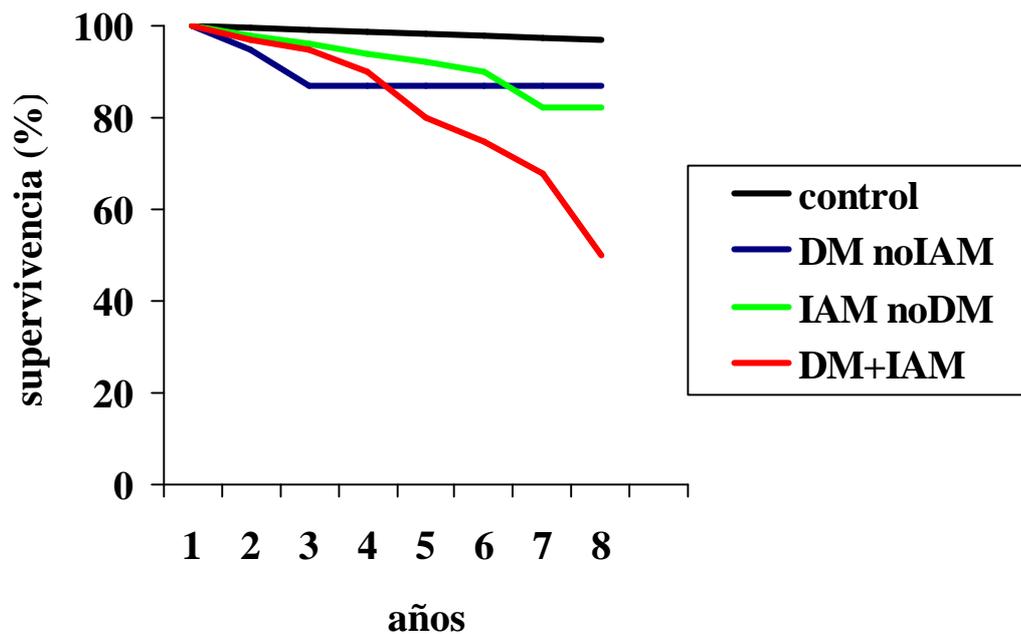


Figura 2. Supervivencia de los grupos de estudio en el estudio de Haffner S y cols. (1998).

Adaptado de Haffner S y cols., 1998. DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio.

Sin embargo, dada la solidez metodológica del estudio de Haffner, la comunidad científica internacional ha hecho suyas las conclusiones de este trabajo y se acepta de forma general que la diabetes confiere un riesgo equivalente al que tiene

el paciente que ya ha sufrido un evento cardiovascular. Debido a esto, los objetivos de control de factores de riesgo como hipertensión y dislipemia son en la actualidad tan estrictos en el paciente con diabetes como en el paciente en prevención secundaria (American Diabetes Association, 2003; Chobanian A y cols., 2003).

2.1.2- EN POBLACIÓN MEDITERRÁNEA Y CATALANA

El riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y especialmente coronarias es claramente inferior en las poblaciones del área mediterránea respecto a las comunidades nórdicas y anglosajonas (Tunstall-Pedoe H y cols., 1999). Esto ocurre a pesar de que la prevalencia de factores de riesgo clásicos tales como la hipertensión arterial y la dislipemia es similar a la registrada en áreas de más riesgo (Verschuren W y cols., 1995; Van den Hoogen P y cols., 2000).

No son bien conocidas las causas de este bajo riesgo relativo en el área mediterránea. La hipótesis de que determinados factores alimentarios y nutricionales de nuestra zona son los responsables de esa reducción del riesgo es la más aceptada (Ryan M y cols., 2000) pero hasta hace muy poco no disponíamos de estudios bien diseñados que pusiesen a prueba esa teoría. En 2002 se publicó un trabajo griego que concluía que la adopción de una dieta mediterránea reducía el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en un 16% de forma independiente a los factores de riesgo clásicos (Panagiotakos D y cols., 2002). Sin embargo se trataba de un estudio caso-control y por tanto no prospectivo. Posteriormente se ha reportado algún otro estudio con similares conclusiones (Knoops K y cols., 2004). El trabajo a este respecto de más valor por su diseño y análisis prospectivo se publicó en 2003 (Trichopoulou A y

cols., 2003). En él se analizó una población griega de 22.000 adultos durante 44 meses y concluyó que la adherencia a un tipo de dieta mediterránea se asociaba de forma independiente con un menor riesgo de muerte tanto de origen coronario como neoplásico.

En Cataluña y tal como ocurre en nuestro entorno el riesgo cardiovascular es bajo (Tunstall-Pedoe H y cols., 1999). En un estudio transversal de la población adulta catalana que incluyó 704 sujetos la prevalencia de enfermedad coronaria conocida fue del 3% (Plans P y cols., 1993). Sabemos también que la diabetes mellitus incrementa el riesgo cardiovascular en nuestra población. Así, la prevalencia estimada de enfermedad coronaria en una muestra de alrededor de 1200 pacientes catalanes con diabetes tipo 2 fue del 11%, la de la enfermedad cerebrovascular del 5% y la de la enfermedad vascular de extremidades inferiores del 13% (Esmatjes E y cols., 1996). Por tanto estos datos sugieren que a pesar de ser nuestra zona un área de bajo riesgo cardiovascular, la presencia de diabetes lo multiplica tal como ocurre en las comunidades de más riesgo global en las que este aspecto se ha estudiado.

2.2- FACTORES DE RIESGO Y ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

2.2.1- FACTORES DE RIESGO

No son conocidos completamente los factores implicados y mecanismos mediante los cuales la diabetes mellitus confiere un riesgo cardiovascular tan importante. Se sabe que la diabetes mellitus tipo 2 tiende a asociarse en los mismos pacientes con otros factores de riesgo vascular bien definidos como la hipertensión

arterial y determinados perfiles lipídicos más aterógenos, debido a que todos ellos comparten una base fisiopatológica común que tiene como principal determinante la resistencia a la insulina, conformando lo que se conoce como síndrome plurimetabólico (Reaven G, 1988). Concretamente respecto a la hipertensión arterial, aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 son hipertensos en el momento del diagnóstico (Remuzzi G y cols., 2002). Es también aceptado que el síndrome plurimetabólico, aunque no existe una definición universal del mismo (Ford E y cols., 2003), confiere una elevación clara del riesgo cardiovascular (Isomaa B y cols., 2001). Sin embargo, esta elevada prevalencia en los pacientes con diabetes tipo 2 de hipertensión arterial y dislipemia no explica por completo su elevado riesgo cardiovascular. De hecho, algunas estimaciones estadísticas concluyen que esta tendencia al agrupamiento con otros factores de riesgo es responsable únicamente del 30% del exceso de riesgo vascular de los pacientes con diabetes (Morrish N y cols., 1990; Natali A y cols., 2000). El 70% del exceso de riesgo restante no tiene una base fisiopatológica bien conocida. Se ha sugerido que los factores implicados podrían ser determinadas anomalías en el sistema de fibrinólisis, alteraciones cualitativas de las lipoproteínas, y disfunciones sutiles de la homeostasis endotelial, entre otros (Fuller J y cols., 1979; Jensen T y cols., 1988; Jones S y cols., 1989; Duvillard L y cols., 2000; Heitzer T y cols., 2000; Mc Eney J y cols., 2000).

2.2.2- RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial en sujetos sanos sigue un ritmo circadiano consistente en una disminución de sus valores durante el periodo de descanso nocturno (Ingelfinger

J, 2002). Precisamente uno de los factores de riesgo cardiovascular aún no bien definidos y que podría contribuir al exceso de riesgo cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2 es la existencia de anomalías del ritmo circadiano de la presión arterial, detectables mediante la monitorización ambulatoria de la misma (MAPA) durante 24 horas. Esta técnica permite salvar algunos de los inconvenientes más importantes de la determinación convencional de la presión arterial en la consulta (tabla 1), registrando determinaciones automatizadas durante todo un día a intervalos variables (habitualmente cada 15-30 minutos de día y cada 30-60 minutos de noche) mientras el paciente realiza su actividad normal.

Tabla 1. Limitaciones de la determinación convencional de la presión arterial.

Adaptado de White W, 2003.

NECESIDAD DE REPOSO PREVIO Y MEDIDAS REPETIDAS
ALTA VARIABILIDAD INTRAINDIVIDUAL
FENÓMENO DE BATA BLANCA (25-30% ADULTOS; 50-60% NIÑOS)

La técnica utilizada inicialmente en los años 60 implicaba un catéter intraarterial como método de registro, por lo que sólo se utilizaba en pacientes hospitalizados, pero a partir de los años 80 y hasta la actualidad se ha generalizado el uso de dispositivos portátiles que registran la presión de la arteria braquial bien mediante un micrófono que detecta los sonidos de Korotkoff o con un manguito que detecta las ondas arteriales por métodos oscilométricos. Estos aparatos más sencillos

y menos cruentos, junto con el desarrollo del *software* que permite el análisis computerizado de los datos, han hecho esta técnica accesible y reproducible (Hansen K y cols., 1995).

La indicación clínica más aceptada de esta técnica es la detección del fenómeno de bata blanca (White W, 2003), que implica diagnosticar como hipertensos a personas que no lo son pero que tienen un elevación tensional por el estrés de la propia consulta médica. Este fenómeno ocurre hasta en un 20-25% de los adultos y en un 50-60% de los niños y adolescentes (Pickering T y cols., 1988). El tratamiento farmacológico de estos pacientes no parece aportar ningún beneficio desde el punto de vista del riesgo cardiovascular por lo que es conveniente su detección para evitar tratamientos innecesarios (Perloff D y cols., 1989; Khattar A y cols., 1998; Verdecchia P, 2000). Otras indicaciones de la MAPA son la evaluación del efecto farmacológico de agentes hipotensores (Omboni S y cols., 1998), la detección de episodios de hipotensión en pacientes con neuropatía vegetativa, y la valoración del descenso tensional nocturno (Ingelfinger J, 2002).

Sin embargo, la MAPA también tiene sus inconvenientes. Por un lado es más incómodo para el paciente y más laborioso para el profesional. Además, desde el punto de vista metodológico no hay una estandarización internacional sobre algunos aspectos importantes como por ejemplo la definición de norma e hipertensión, los intervalos de tiempo que deben utilizarse, o la definición de lo que se considera un descenso tensional fisiológico nocturno (*dipping*). Obviamente esto lleva a que la comparación entre estudios sea muy difícil y limita las conclusiones que se pueden extraer de estas determinaciones.

Respecto a la definición de normo e hipertensión los más aceptados son los criterios de la Sociedad Británica para la Hipertensión (tabla 2).

Tabla 2. Criterios de valoración de la MAPA. *Adaptado de O'Brien E y cols., 2001.*

	NORMAL	ANORMAL
PERIODO DIURNO	$\leq 135/85$	$> 140/90$
PERIODO NOCTURNO	$\leq 120/70$	$> 125/75$
GLOBAL 24 HORAS	$\leq 130/80$	$> 135/85$

En cuanto al descenso fisiológico nocturno, la definición más habitual es el descenso de más del 10% de la presión sistólica (Lurbe E y cols., 2002) aunque algunos autores lo definen en función del descenso de la presión media o incluso de la sistólica y diastólica por separado. Este fenómeno fisiológico se conoce desde los inicios de aplicación de la técnica, cuando se describió que determinadas personas que no lo presentaban (patrón *non-dipping*) habían sufrido con más frecuencia que el resto de la población eventos cardiovasculares, por lo que se empezó a pensar en la relación entre este patrón y el riesgo cardiovascular (O'Brien E y cols., 1988). Más recientemente se ha demostrado que valores elevados de presión arterial obtenidos mediante el registro de la presión arterial de 24 horas son un factor de riesgo vascular independiente (Clement D y cols., 2003; Bjorklund K y cols., 2004). Específicamente, el patrón *non-dipping* se ha asociado con un mayor riesgo

cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 (Sturrock N y cols., 2000). Este último aspecto adquiere especial relevancia si tenemos en cuenta que numerosos estudios sugieren que los pacientes con diabetes tienen con más frecuencia que el resto de la población patrón *non-dipping* (Wiegmann T y cols., 1990; Gilbert R y cols., 1994; Khan N y cols., 1996; Cohen C y cols., 2001) y algunos de ellos ya desde el diagnóstico de la enfermedad (Holl R y cols., 1999). Aunque la causa de esta mayor prevalencia en la diabetes de este fenómeno no es del todo conocida, la hipótesis más aceptada es que sea una manifestación de disfunción neurovegetativa (Hansen H y cols., 1996; Poulsen P y cols., 1997).

2.2.3- ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

En el momento actual disponemos de evidencia suficiente para asegurar que el control de la hipertensión arterial y de la dislipemia ofrece a los pacientes con diabetes tipo 2 un beneficio igual o superior al que obtiene el resto de la población respecto al riesgo de eventos cardiovasculares. Comentaremos algunos aspectos de los estudios más importantes.

En el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) se incluyeron alrededor de 19.000 pacientes hipertensos entre los cuales había un 8% de pacientes con diabetes tipo 2 (Hansson L y cols., 1998). Recibieron un antagonista del calcio (felodipino) como fármaco de primera línea y se distribuyeron en tres grupos en función del objetivo de presión diastólica perseguido (inferior a 90, 85 y 80 mm Hg). El estudio duró 3,8 años. El resultado fundamental fue que el tratamiento se acompañó de una disminución del riesgo cardiovascular, siendo el punto de menor

riesgo una presión diastólica de 82 mm Hg para la población global del estudio. Los pacientes con diabetes fueron los únicos en los que la reducción a cifras inferiores a 80 mm Hg se acompañó de beneficio añadido. Este resultado es la base de evidencia para la recomendación actual de reducir la presión diastólica por debajo de esa cifra en la diabetes. En el estudio SYST-EUR otro antagonista del calcio (nitrendipino) mostró durante 3 años un beneficio cardiovascular superior al obtenido por la población general en el subgrupo de 492 pacientes con diabetes de que constaba el trabajo (Tuomilehto J y cols., 1999).

En el estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) se randomizaron 1148 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial a recibir un tratamiento intensivo con un objetivo estricto de la presión arterial (inferior a 150/85 mm Hg) o uno más laxo con un objetivo menos ambicioso (inferior a 180/105 mm Hg) (UK Prospective Diabetes Study group, 1998 (a)). El tiempo de seguimiento promedio fue de 8 años. El resultado fundamental fue que el tratamiento intensivo lograba un claro beneficio tanto micro como macrovascular (reducción de eventos cardiovasculares de un 34%) respecto al otro grupo con una diferencia de presión final entre ambos de 10/5 mm Hg. Los dos agentes farmacológicos empleados como de primera línea (atenolol y captopril) fueron igual de eficaces.

El estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) incluyó a 3577 pacientes con diabetes (la práctica totalidad diabetes tipo 2) dentro de los 9541 de población total. Recibieron ramipril 10 mg diarios o placebo y el beneficio en cuanto al riesgo cardiovascular fue tan evidente que se interrumpió el estudio seis meses antes de lo previsto, a los 4,5 años del inicio. Este beneficio cardiovascular se obtuvo

a pesar de que la reducción de las cifras tensionales con ramipril respecto al placebo fueron mínimas (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000).

En el estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*) se randomizaron 9193 pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda (1195 con diabetes tipo 2) a recibir losartán o atenolol, además de otros hipotensores de otros grupos si era necesario. El tiempo de seguimiento promedio fue de 4,7 años. El resultado fundamental en el subgrupo de pacientes con diabetes fue que el tratamiento con losartán se asoció a un riesgo cardiovascular menor que con atenolol a igualdad de presión arterial (Lindholm L y cols., 2002). Por este motivo los autores sugieren, tal como hacen también los del estudio HOPE en relación al ramipril, que estos fármacos pueden tener alguna ventaja específica en cuanto al beneficio cardiovascular al margen de la reducción tensional. Sin embargo, los resultados del UKPDS y del más reciente ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) van a favor de que no existen diferencias relevantes entre grupos farmacológicos en cuanto a la capacidad de reducir el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2. En este último estudio, de alrededor de 33000 pacientes incluidos aproximadamente 12000 tenían diabetes. Se randomizaron a recibir clortalidona, amlodipino, lisinopril, o doxazosina. El resultado fundamental fue que a los 5 años los tres primeros grupos farmacológicos eran equivalentes en cuanto a reducir el riesgo coronario, mientras que la doxazosina se retiró prematuramente por una mayor tasa de desarrollo de insuficiencia cardíaca (ALLHAT collaborative research group, 2002). En las conclusiones de este trabajo se han basado los autores del *Joint National Committee* para la elaboración de la última versión de sus recomendaciones (Chobanian A y cols., 2003).

Respecto al beneficio de la terapia hipolipemiente en pacientes con diabetes tipo 2, hasta hace un año únicamente disponíamos de la evidencia aportada por el análisis *post hoc* de los subgrupos de diabéticos de los grandes estudios de prevención secundaria como el 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (Haffner S y cols., 1999) sin disponer prácticamente de datos sobre la prevención primaria en la diabetes. El estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) ha sido el primero en analizar el beneficio del tratamiento con estatinas en la prevención primaria cardiovascular específicamente en población con diabetes tipo 2. En el se investigó la eficacia de 10 mg de atorvastatina respecto a placebo precisamente en pacientes con diabetes tipo 2 sin eventos cardiovasculares previos. Se incluyeron 2838 pacientes con una cifra de colesterol LDL promedio de 117 mg/dl. El resultado beneficioso fue tan claro que el estudio se interrumpió antes de lo previsto (a los 3,7 años) con un 37% menos de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento asociado a una cifra de colesterol LDL final de alrededor de 70 mg/dl (Colhoun H y cols., 2004).

2.3- GUÍAS DE TRATAMIENTO Y GRADO DE CONTROL

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada hoy en día como un equivalente de riesgo coronario y se acepta de forma general que el riesgo cardiovascular de estos pacientes es similar al de los pacientes no diabéticos que ya han sufrido un evento cardiovascular y que están por tanto en situación de prevención secundaria (Haffner S y cols., 1998; The Expert Panel, 2001).

Respecto a la hipertensión arterial, los consensos norteamericanos más relevantes y de más seguimiento internacional son los propuestos por la *American Diabetes Association* y el *Joint National Committee*. Estos recomiendan, basándose en los grandes estudios de intervención realizados, una cifra objetivo de presión arterial sistólica por debajo de 130 mm Hg y diastólica por debajo de 80 mm Hg (Chobanian A y cols., 2003; American Diabetes Association, 2005). A nivel europeo el documento de consenso más reciente a este respecto es de 1999 y recomienda en la diabetes una cifra sistólica inferior a 140 mm Hg y diastólica inferior a 85 mm Hg (European Region of the International Diabetes Federation, 1999).

En cuanto al perfil lipídico, las recomendaciones americanas de más difusión son las elaboradas por la *American Diabetes Association* y por el *National Cholesterol Education Program*. Estos proponen en sus últimas versiones cifras de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dl, de triglicéridos inferiores a 150 mg/dl, y de colesterol HDL por encima de 40 mg/dl (50 mg/dl en mujeres) (The Expert Panel, 2001; American Diabetes Association, 2005). Incluso, en una revisión reciente de las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* y a raíz de los resultados de los últimos estudios, se recomienda 70 mg/dl como cifra objetivo de colesterol LDL en casos de extremo riesgo como serían los pacientes con diabetes que ya han sufrido algún evento cardiovascular (Grundy S y cols., 2004). Por su parte, las directrices europeas de 1999 proponían una cifra de colesterol total inferior a 185 mg/dl, de LDL inferior a 115 mg/dl, de triglicéridos inferior a 150 mg/dl, y de colesterol HDL por encima de 46 mg/dl (European Region of the International Diabetes Federation, 1999).

En lo referente al control glicémico también hay discrepancias entre lo recomendado por la *American Diabetes Association* y por el consenso europeo. La primera fija un objetivo por debajo del 7% de hemoglobina glicosilada (*American Diabetes Association*, 2005) y el segundo propone el 6,5% como control óptimo (*European Region of the International Diabetes Federation*, 1999).

A pesar de estas recomendaciones sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes, en la práctica clínica habitual la situación dista mucho de ser la ideal en las poblaciones estudiadas. En una revisión reciente sobre más de 1000 pacientes con diabetes en Norteamérica, únicamente el 35% de los hipertensos tenían cifras inferiores a 130/80 mm Hg (Saydah S y cols., 2004). De forma similar y en el mismo país, una revisión de 2002 concluyó que en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión una cifra tensional inferior a 130/85 se alcanzaba únicamente en el 27% de los casos (Mac Farlane S y cols., 2002). Esta situación de control tensional insuficiente también se da en la población no diabética y es conocida desde hace más de una década (Nieto F y cols., 1995). En todas las poblaciones occidentales estudiadas incluyendo la nuestra, el grado de control tensional no supera habitualmente el 30-40%.

La situación respecto al control lipídico es también claramente insuficiente en general. La revisión de Saydah S y cols. en 2004 sobre población con diabetes en Estados Unidos muestra que el 52% de los pacientes tienen una cifra de colesterol superior a 200 mg/dl (Saydah S y cols., 2004). Asimismo, en un estudio similar, únicamente el 35% de los pacientes tenían colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl (Mac Farlane S y cols., 2002). Este pobre control de la dislipemia en población

norteamericana también es conocido desde hace años tanto en población diabética (Stern M y cols., 1989) como en población general (Schrott H y cols., 1997; Frolkis J y cols., 1998). En nuestro país un estudio del año 2000 mostró que, en un ámbito de atención primaria, de los pacientes en situación de prevención secundaria de eventos coronarios únicamente el 9% presentaba un colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl (Grupo de Investigación del Estudio Elipse, 2000).

Tampoco el control metabólico escapa al control subóptimo general en condiciones de práctica clínica habitual. En población norteamericana menos del 40% de los pacientes con diabetes tienen una hemoglobina glicosilada inferior al 7% (Mac Farlane S y cols., 2002; Saydah S y cols., 2004). En nuestra comunidad, la hemoglobina glicosilada promedio de una muestra de más de 1000 pacientes con diabetes tipo 2 fue de 7,8%, aunque son datos de hace nueve años (Esmatjes E y cols., 1996).

3- RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

3.1- EPIDEMIOLOGÍA

Desde hace más de 20 años es conocido que la nefropatía diabética, ya desde la primera fase de microalbuminuria, se asocia con un incremento significativo de la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 (Jarrett R y cols., 1984; Mogensen C, 1984). La evidencia inicial de esta asociación fue a partir de estudios retrospectivos (Nelson R y cols., 1988). A partir de 1990 surgieron estudios prospectivos que analizaron esta asociación (Morrish N y cols., 1990). En 1992 un

estudio que incluyó 141 pacientes con diabetes tipo 2 demostró que aquellos con microalbuminuria (36 de los 141) tenían durante los 3,5 años de seguimiento un riesgo de mortalidad cardiovascular del 28% frente al 4% de los pacientes con normoalbuminuria (Mattock M y cols., 1992). Además, en ese estudio se determinó que la microalbuminuria era un predictor de mortalidad estadísticamente independiente de los factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, dislipemia, o hábito tabáquico (Mattock M y cols., 1992). En 1995, otro estudio prospectivo esta vez de 8 años de duración, con 153 pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria y otros 153 normoalbuminúricos apareados por edad, sexo, y duración de la diabetes, demostró una mortalidad superior en los pacientes con microalbuminuria a expensas básicamente de la mortalidad cardiovascular con una *odds ratio* de 1,7 (MacLeod J y cols., 1995). Una vez más, la albuminuria fue un factor de riesgo independiente del resto. Finalmente, en 1997 se publicó un metaanálisis con más de 2000 pacientes con diabetes tipo 2 y 6,4 años de duración promedio de seguimiento en el que la presencia de microalbuminuria se asoció con un incremento significativo de la mortalidad tanto general como cardiovascular con una *odds ratio* de 2 (Dinneen S y cols., 1997).

En poblaciones de bajo riesgo cardiovascular como la mediterránea es poco conocido el impacto que tiene la presencia de nefropatía diabética sobre dicho riesgo, por lo que desconocemos en que medida el factor protector asociado al área geográfica se manifiesta en estos pacientes.

3.2- FACTORES DE RIESGO Y ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

3.2.1- FACTORES DE RIESGO

Los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética presentan, ya desde las primeras etapas de microalbuminuria, mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular bien establecidos como hipertensión arterial (MacLeod J y cols., 1995) y dislipemia (Mattock M y cols., 1992) que los pacientes con normoalbuminuria. Sin embargo, la microalbuminuria ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular independiente (Dinneen S y cols., 1997). Los mecanismos mediante los cuales la microalbuminuria se asocia, de forma independiente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, a un incremento tan importante del riesgo cardiovascular no son bien conocidos. La hipótesis más aceptada es que la pérdida urinaria de albúmina es reflejo de una alteración generalizada en la permeabilidad y función endotelial (hipótesis Steno), lo cual predispondría a una mayor aterogénesis (Deckert T y cols., 1989).

3.2.2- RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En lo referente a las alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial en la nefropatía diabética, diferentes estudios muestran que en estos pacientes la prevalencia de anomalías en este aspecto es mayor que en la población diabética general, especialmente por una presencia superior de patrón *non-dipping*. En algunos de esos trabajos la prevalencia de patrón *non-dipping* alcanza cifras cercanas al 80%

(Hansen K y cols., 1992; Moore W y cols., 1992; Nielsen S y cols., 1995; Farmer C y cols., 1998; Voros P y cols., 1998). En un estudio reciente incluso se ha determinado que la presencia de *non-dipping* se asocia en pacientes con diabetes a hallazgos anatomopatológicos típicos de la nefropatía inicial (Torbjornsdotter T y cols., 2004). Estas anomalías en el perfil tensional de 24 horas podrían contribuir al mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes.

3.2.3- ESTUDIO DE INTERVENCIÓN: ESTUDIO STENO-2

Al margen del beneficio ya conocido de tratar cada uno de los factores de riesgo cardiovascular por separado, el elevado riesgo cardiovascular del paciente con diabetes y especialmente del paciente con diabetes y nefropatía hace que cada vez se insista más en el abordaje multifactorial como forma más adecuada de tratar estos pacientes (Solomon C, 2003). El mejor ejemplo de ello es el estudio Steno-2 (Gaede P y cols., 2003). En este estudio danés se randomizaron 160 pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria a recibir un tratamiento intensivo de forma integral sobre los factores de riesgo cardiovascular o bien a un tratamiento más convencional de los mismos. El tratamiento convencional se guió por las recomendaciones de la sociedad danesa de medicina vigentes al inicio del estudio, que se modificaron posteriormente en el año 2000. El tratamiento intensivo consistió en una introducción progresiva de hábitos de vida e intervenciones farmacológicas dirigidas a lograr una cifra de hemoglobina glicada por debajo de 6,5%, presión arterial inferior a 130/80, nivel de colesterol inferior a 175 mg/dl, y triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. Las recomendaciones sobre hábitos saludables incluyeron reducir las grasas de la dieta,

participación en programas de ejercicio físico ligero o moderado, y abandono del hábito tabáquico. Además, a todos los pacientes del grupo intensivo se les recomendó el tratamiento con aspirina y algún suplemento vitamínico con ácido fólico. Asimismo, en el grupo intensivo los pacientes recibieron un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II independientemente de su presión arterial, a fin de evitar la progresión de la enfermedad renal. Después de un seguimiento medio de 7,8 años, en el 44% de los pacientes del grupo de tratamiento convencional y en el 24% del grupo de tratamiento intensivo había ocurrido uno o más de los eventos cardiovasculares definidos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o de extremidades inferiores, o amputación). La aparición de complicaciones microangiopáticas también se redujo significativamente (Gaede P y cols, 1999). En este estudio no se analizó cual de las actuaciones o qué combinaciones de éstas tenían más impacto sobre el beneficio cardiovascular, pero se demostró claramente que el abordaje multifactorial en estos pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria ofrecía resultados favorables incuestionables. Cabe remarcar también que esos beneficios se obtuvieron a pesar de que no se logró cumplir totalmente con los objetivos establecidos de control de los factores de riesgo (figura 3). A modo de ejemplo, una hemoglobina glicada inferior a 6,5% se logró en menos de un 20% de los pacientes (menos de un 5% en el grupo convencional), y la presión arterial sistólica fue inferior a 130 mm Hg en alrededor del 50% de los pacientes del grupo intensivo (menos del 20% en el convencional).

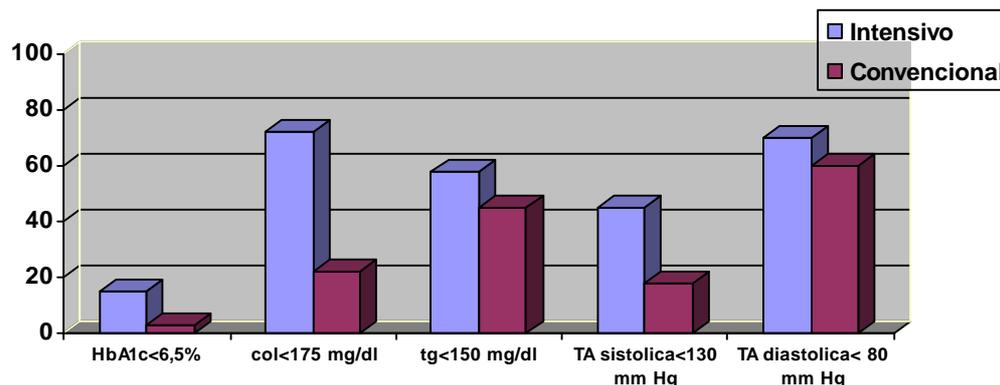


Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en el estudio Steno2.

Adaptado de Gaede P y cols., 2003. col: colesterol; tg: triglicéridos; TA: tensión arterial.

4- PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

4.1- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN

A diferencia de lo que ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 en la que la microalbuminuria confiere un riesgo indudable de progresión a nefropatía avanzada, el papel predictivo de la microalbuminuria en cuanto a dicha progresión ha sido más controvertido en la diabetes tipo 2 (Caramori M y cols., 2000; Tabei B y cols., 2001; Parving H y cols., 2002). Sin embargo, en 2003 se publicó un estudio prospectivo de 7 años en una muestra de 1253 pacientes con diabetes tipo 2 del norte de Italia que ha demostrado la implicación de la microalbuminuria en el riesgo de progresión a fases más avanzadas de la nefropatía (Bruno G y cols., 2003). De los 1253 pacientes, 765 eran normoalbuminúricos y 488 microalbuminúricos. La tasa de progresión a macroalbuminuria era del 3,7% cada año, siendo del 2,6% para los normoalbuminúricos y del 5,4% para los pacientes con microalbuminuria, por lo que la existencia de ésta aumentó claramente el riesgo. Los factores que influyen en la

progresión de la microalbuminuria hacia fases más avanzadas de la nefropatía son múltiples (tabla 3). Los dos grandes grupos que podemos diferenciar son los factores genéticos sobre los cuales por el momento no podemos incidir y los no genéticos sobre los que sí podemos actuar.

Tabla 3. Factores que influyen en la progresión de la nefropatía diabética

<u>GENÉTICOS</u>
- HISTORIA FAMILIAR DE HTA, NEFROPATÍA O ECV
- POLIMORFISMO ECA
<u>NO GENÉTICOS</u>
- PRESIÓN ARTERIAL
- HÁBITO TABÁQUICO
- CONTROL METABÓLICO
- ALBUMINURIA <i>per se</i>
- OTROS: lipídicos, cantidad de proteína en la dieta

ECA: enzima conversor de la angiotensina; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular.

4.1.1- GENÉTICOS

Su influencia es muy importante tal como se deduce de varias observaciones. En primer lugar la nefropatía la desarrollan un 20-50% de los pacientes con diabetes

tipo 2 según las series, estando libre de ella el resto aunque puedan presentar factores predisponentes como un mal control metabólico (Ismail N y cols., 1999). Además, en el desarrollo y progresión de la nefropatía hay una importante transmisión familiar puesto que en determinadas familias la práctica totalidad de los pacientes con diabetes desarrollan nefropatía mientras que en otras ninguno la sufre (Pettitt D y cols., 1990; Haffner S y cols., 1993). Existe también una asociación conocida entre la presencia de nefropatía diabética y la existencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (Freedman B y cols., 1995). Por tanto, parece claro que el desarrollo de la afectación renal precisa una predisposición individual relacionada también con el riesgo cardiovascular y concretamente con la hipertensión arterial. Los genes responsables son por el momento poco conocidos aunque muchos han sido estudiados. Hasta la fecha, el gen relacionado con una posible mayor implicación es el que codifica el ECA. Este gen tiene dos polimorfismos denominados I (inserción) y D (delección). El alelo D se asocia a una mayor cantidad de ECA circulante y por tanto a una mayor cantidad de angiotensina II disponible, lo cual es relevante dado el importante papel que ésta tiene en la iniciación y progresión de la nefropatía (Taal M y cols., 2000). Aunque es controvertido si el polimorfismo del ECA juega o no algún papel en el inicio de la nefropatía (Marre M y cols., 1994; Biolo H y cols., 1995; Schmidt S y cols., 1995; Tarnow L y cols., 1995; Parving H y cols., 1996) sí parece claro que influye sobre la progresión de ésta, específicamente en pacientes con diabetes tipo 2 (Yoshida H y cols., 1996; Schmidt S y cols., 1997) en los que el genotipo D/D sería más deletéreo y conferiría un riesgo mayor de progresión a nefropatía avanzada. Se han estudiado otros genes del eje renina-angiotensina-aldosterona como los que codifican para el

angiotensinógeno y para el receptor de la angiotensina, pero ningún polimorfismo de estos genes se ha asociado por el momento de forma concluyente a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal (Dudley C y cols., 1995; Schmidt S y cols., 1995).

4.1.2- NO GENÉTICOS

La presión arterial es, de los factores modificables implicados en la progresión de la nefropatía diabética, el más estudiado y el que tiene mayor impacto (Parving H, 1998; Remuzzi G y cols., 2002). Su importancia en este aspecto es conocida desde hace más de 20 años (Mogensen C, 1982; Mogensen C, 1987). El papel que juega la hipertensión en la aparición y progresión de la nefropatía parece ser diferente en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. En la diabetes tipo 1 la hipertensión habitualmente ocurre en relación a la nefropatía avanzada y no suele precederla (Ismail N y cols., 1999), aunque un estudio muestra que ya desde fases previas a la microalbuminuria son prevalentes anomalías en el perfil tensional de 24 horas, concretamente disminución o ausencia del descenso fisiológico nocturno (Lurbe E y cols., 2002). En la diabetes tipo 2, frecuentemente la hipertensión precede a la nefropatía y también al diagnóstico de la propia diabetes, ya que ambas comparten una base fisiopatológica común con la insulinresistencia como factor clave (Reaven G, 1988). La progresión de la nefropatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 2 está claramente relacionada con la hipertensión arterial y también se asocia con una mayor prevalencia de alteraciones en el perfil tensional de 24 horas (Nakano S y cols., 1991; Nielsen S y cols., 1995; Inaba M y cols., 1998). El

tratamiento hipotensor es claramente beneficioso en la progresión de la nefropatía pero existen diferencias entre los diferentes fármacos tal como comentaremos más adelante. Por el momento no hay evidencias claras que demuestren que el tratamiento con fármacos hipotensores del paciente normotenso con patrón *non-dipping* sea beneficioso.

El hábito tabáquico, además del considerable incremento del riesgo cardiovascular que conlleva, es un importante y demostrado predictor de riesgo renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Chase H y cols., 1991), y también se asocia con la progresión de la nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2 (Sawicki P y cols., 1994). De hecho, en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico la microalbuminuria es más frecuente en fumadores o exfumadores que en no fumadores (Olivarius N y cols., 1993). Como prueba del papel tan importante que puede llegar a jugar el tabaquismo en la progresión de la nefropatía, los resultados de un estudio sugieren que el abandono tabáquico de forma aislada puede reducir el riesgo de progresión hasta un 30% (Ritz E y cols., 2000). Los mecanismos mediante los cuales el tabaco ejerce este efecto perjudicial sobre el riñón no son bien conocidos, aunque sus efectos sobre la función plaquetar y endotelial parecen estar implicados (Paterson A y cols., 1988).

La hiperglicemia es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de nefropatía diabética en la diabetes tipo 1 (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). Además, en fases avanzadas de la nefropatía, la hemoglobina glicada se relaciona con la pérdida progresiva de función renal (Mulec H y cols., 1998). El estudio UKPDS mostró que un control glicémico intensivo disminuía el riesgo de nefropatía diabética también en pacientes con diabetes tipo 2

(UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 (b)), tal como se había demostrado previamente en un estudio japonés con un número menor de pacientes (Ohkubo Y y cols., 1995). En cuanto al beneficio del control metabólico sobre la progresión de la microalbuminuria ya existente la evidencia es menor que respecto a la aparición de la misma. En este aspecto, el estudio Steno-2 muestra que un abordaje multifactorial intensivo incluyendo una optimización del control glicémico logra una menor progresión de la nefropatía en 160 pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (Gaede P y cols., 1999). Posteriormente al estudio Steno-2, un trabajo estadounidense también demuestra que el mejor control metabólico se asocia con menor riesgo de progresión de la nefropatía en 58 pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (Levin S y cols., 2000).

Tradicionalmente se ha considerado que la albuminuria era un marcador de la afectación renal pero que carecía de papel en la patogenia de la misma. Sin embargo, en los últimos años se han publicado trabajos experimentales y en humanos en los que se demuestra que la albúmina filtrada en el glomérulo y que por tanto alcanza la luz tubular ejerce un efecto proinflamatorio una vez endocitada por las células tubulares (Remuzzi G y cols., 1990; Remuzzi G y cols., 1998). Ese efecto estaría vehiculizado por la síntesis y activación de citoquinas mediadas por factores de transcripción como el NF- κ B y conduciría en última instancia a la gloméruloesclerosis renal (figura 4). Por tanto, la reducción en la excreción urinaria de albúmina sería un fin en sí mismo en el abordaje terapéutico de estos pacientes y no un mero marcador de buena evolución (Parving H, 1998).

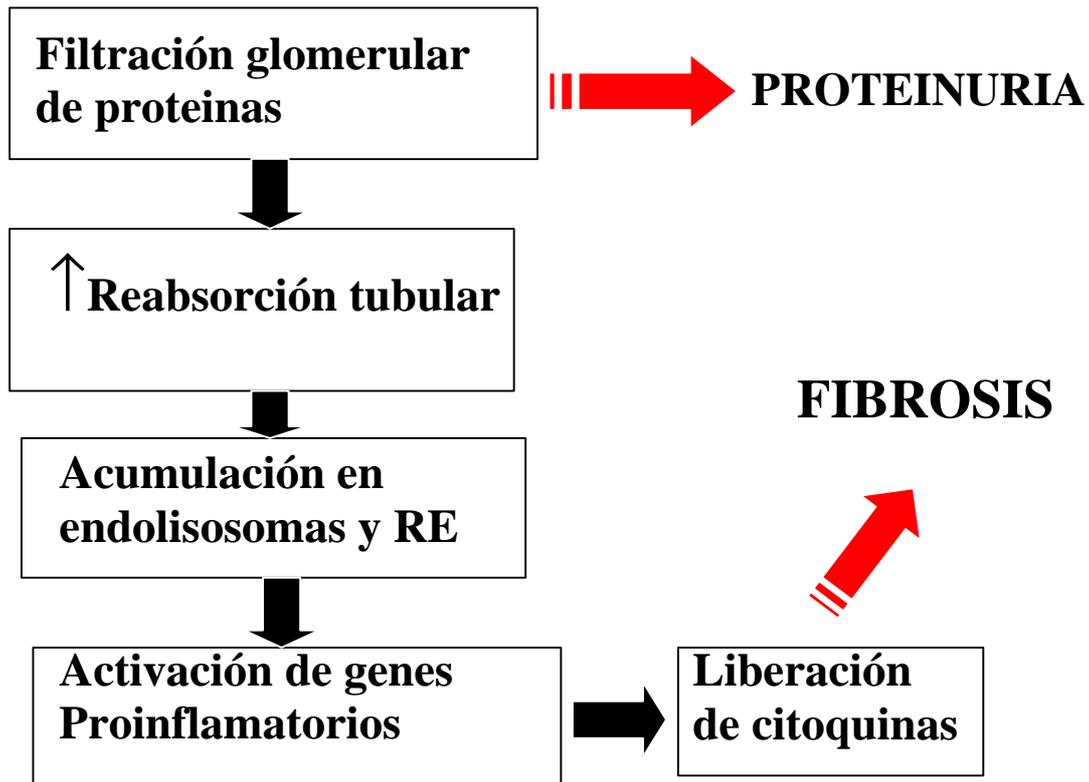


Figura 4. Efecto nefrotóxico de la albuminuria. *Adaptado de Remuzzi G y cols., 1998.* RE: retículo endoplásmico.

Respecto a la influencia de los parámetros lipídicos sobre la progresión de la nefropatía diabética, aunque los pacientes con nefropatía avanzada tienen un perfil lipídico más desfavorable, los intentos por retrasar la progresión de la nefropatía en la diabetes tipo 2 con fármacos hipolipemiantes han mostrado resultados controvertidos hasta la fecha, no quedando claro por el momento el beneficio de dicha aproximación (Sasaki T y cols., 1990; Nielsen S y cols., 1993; Fried L y cols., 2001).

La influencia de la cantidad de proteína en la dieta sobre la progresión de la nefropatía diabética también es controvertida. A pesar de que en todos los modelos

animales parece probado que la reducción de la proteína en la dieta ejerce un efecto beneficioso sobre la función renal (Jacobson H, 1991), los resultados en humanos son dispares, tanto en nefropatía diabética en particular (Jameel N y cols., 1992; Pedrini M y cols., 1996) como en la insuficiencia renal en general (Klahr S y cols., 1994). A pesar de todo, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 parecen beneficiarse de una restricción moderada de la ingesta proteica (Zeller K y cols., 1991). Específicamente en la diabetes mellitus tipo 2 no hay estudios relevantes que analicen si la restricción proteica es o no beneficiosa.

4.2- RENOPROTECCIÓN FARMACOLÓGICA

El factor individual más importante en la progresión de la nefropatía diabética es la presión arterial (Mogensen C, 1982; Parving H, 1998; Remuzzi G y cols., 2002). Por tanto, el tratamiento antihipertensivo es crucial en estos enfermos y la reducción de la presión arterial se acompaña habitualmente de reducción en las cifras de albuminuria (Parving H, 1998). De forma específica, existen algunos fármacos hipotensores con una especial capacidad para reducir la excreción urinaria de albúmina hasta niveles más allá de lo esperado por la mera reducción de la presión arterial que ocasionan. Si consideramos, tal como hoy se acepta en general, que la propia albuminuria ejerce un efecto tóxico sobre el túbulo renal (Remuzzi G y cols., 1998), estos fármacos ofrecerían un efecto beneficioso añadido respecto al resto de hipotensores. Concretamente, los grupos farmacológicos con efecto renoprotector específico son los inhibidores del ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II, y por último los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos como el

verapamil y el diltiazem, estos últimos con un nivel de evidencia menor y cierto grado de controversia en base a estudios recientes.

4.2.1- INHIBIDORES DEL ECA

Son los primeros fármacos para los que se ha sugerido un efecto antiproteinúrico superior al atribuible a la mera reducción de la presión arterial. Este efecto beneficioso específico se atribuye a sus acciones no hemodinámicas resumidas en la tabla 4 y entre las que destacan la capacidad para reducir la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente y la reducción de la expresión de citoquinas y otras moléculas implicadas en la gloméruloesclerosis como el TGF- β y el PAI-1 (Kilaru P y cols., 1996; Preston R, 1999; Taal M y cols., 2000).

Tabla 4. Efectos no hemodinámicos de los inhibidores del ECA

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN GLOMERULAR (vasodilatación a.eferente)
RESTABLECIMIENTO DE LA PERMEABILIDAD SELECTIVA
INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS Y ACTIVACIÓN DE TGF- β
INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PAI-1

En 1993 Lewis E y cols. demostraron, en un estudio de tres años de seguimiento con 400 pacientes con diabetes tipo 1 y proteinuria, que el tratamiento con captopril respecto a placebo lograba una disminución significativa de la

progresión hacia la insuficiencia renal a igualdad de presión arterial en ambos grupos (Lewis E y cols., 1993).

Además del efecto beneficioso claro en la fase de proteinuria e hipertensión, en la diabetes tipo 1 los inhibidores del ECA se han mostrado útiles para reducir la progresión hacia proteinuria de los pacientes normotensos con microalbuminuria (Viberti G y cols., 1994; The Microalbuminuria Captopril Study Group, 1996).

También, aunque con un nivel de evidencia menor, se ha sugerido que el tratamiento con un inhibidor del ECA podría tener un efecto preventivo del desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 y normoalbuminuria (The EUCLID study group, 1997).

Respecto al efecto renoprotector de los inhibidores del ECA en los pacientes con diabetes tipo 2, en 1996 Bakris G y cols. demostraron, en 52 de estos pacientes que tenían además hipertensión arterial y proteinuria, que el tratamiento con lisinopril lograba reducir la progresión de la nefropatía respecto a un tratamiento con atenolol a igualdad de presión arterial en ambos grupos y durante 6 años de seguimiento (Bakris G y cols., 1996).

Más recientemente y también en pacientes con diabetes tipo 2, el subestudio en pacientes con diabetes del estudio HOPE en el que se incluyeron 3577 del total de 9541 sujetos del estudio mostró que, con presión arterial comparable, el tratamiento con 10 mg de ramipril resultó en una disminución del riesgo de progresión de normo o microalbuminuria a proteinuria del 24% respecto al grupo placebo durante los 4,5 años de seguimiento (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000).

En pacientes con diabetes tipo 2 y tal como ocurría en pacientes con diabetes tipo 1, existen algunos trabajos que muestran la capacidad de los inhibidores del ECA, concretamente enalapril, para reducir el riesgo de progresión de microalbuminuria a proteinuria en pacientes normotensos. Ravid M y cols. randomizaron a 94 pacientes con diabetes tipo 2, microalbuminuria, y normotensión, a recibir enalapril 10 mg o placebo durante 5 años. El resultado fue una disminución clara del riesgo de desarrollar macroalbuminuria en el grupo de tratamiento con enalapril sin diferencias sustanciales de presión arterial entre los grupos (Ravid M y cols., 1993). Además estos resultados se mantuvieron en una prolongación del estudio a 7 años (Ravid M y cols., 1996).

Más allá del efecto renoprotector de los inhibidores del ECA en pacientes con diabetes tipo 2 y micro o macroalbuminuria, el estudio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*) recientemente publicado avala la utilidad específica de estos fármacos para prevenir la aparición de microalbuminuria en pacientes hipertensos y normoalbuminúricos (Ruggenti P y cols., 2004). En este estudio prospectivo de tres años de duración, randomizado y doble ciego, se incluyeron 1204 pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial, y normoalbuminuria. Los fármacos asignados en los grupos de tratamiento fueron trandolapril, verapamil, una combinación de ambos, o placebo, además de otros hipotensores si eran necesarios para lograr un control tensional adecuado. El resultado principal fue que, a igualdad de presión arterial, los pacientes que recibían trandolapril sólo o en combinación tenían un 50% menos de posibilidades de desarrollar microalbuminuria que el resto de pacientes.

4.2.2- ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Estos fármacos se caracterizan por bloquear el receptor 1 de la angiotensina II, mediante el cual ésta ejerce la mayoría de los efectos que resultan perjudiciales para el paciente con nefropatía diabética (efecto presor directo, incremento de la aldosterona, aumento del TGF- β y del PAI-1, entre otros) (Taal M y cols., 2000). Por tanto cabe esperar que tengan un efecto similar a los inhibidores del ECA, con dos aspectos diferenciales: no bloquean la metabolización de la bradiquinina con lo cual los niveles de ésta no aumentan y los pacientes no sufren efectos adversos derivados de ello como la tos y el edema angioneurótico (Israili Z y cols., 1992), y por otra parte no impiden la acción de la angiotensina II sobre el receptor 2, mediante el cual ejerce efectos *a priori* beneficiosos (vasodilatación, disminución de la fibrosis y de la proliferación celular, entre otros) (Taal M y cols., 2000).

No fue hasta el año 2001, con tres publicaciones simultáneas (tabla 5), en que se demostró la capacidad renoprotectora específica de estos agentes en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía (Brenner B y cols., 2001; Lewis E y cols., 2001; Parving H y cols., 2001).

En el estudio IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) se randomizaron 1715 pacientes hipertensos con nefropatía avanzada (proteinuria) por diabetes tipo 2 a recibir 300 mg diarios de irbesartan, 10 mg diarios de amlodipino, o placebo, además de otros hipotensores de otros grupos si era necesario. Se compararon los grupos respecto al tiempo en desarrollar alguno de los objetivos primarios (desarrollo de enfermedad renal terminal, incremento del 100% de la creatinina plasmática, o muerte por cualquier causa). El tiempo de seguimiento promedio fue de 2,6 años. El

resultado fundamental fue que el tratamiento con irbesartan se asoció con un riesgo de eventos 20% inferior al grupo de placebo y 23% inferior al grupo de amlodipino, a expensas de los objetivos renales, sin diferencias entre grupos en la mortalidad. Ese efecto beneficioso fue independiente de la presión arterial ya que no hubo diferencias entre los grupos en este aspecto.

Tabla 5. Principales estudios que demuestran nefroprotección con antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II. *Adaptado de Brenner B y cols., 2001; Lewis E y cols., 2001; Parving H y cols., 2001.*

	IDNT	RENAAL	IRMA
Pacientes	1715	1513	590
Fase nefropatía	proteinuria	proteinuria	microalbuminuria
Duración (años)	2,6	3,4	2,0
Fármaco	irbesartan/amlodipino	losartan	irbesartan
Objetivo	IRT, creatinina x2	IRT, creatinina x2	progresión

IRT: insuficiencia renal terminal

En el estudio RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study*) se randomizaron 1513 pacientes hipertensos con nefropatía avanzada (proteinuria) por diabetes tipo 2 a recibir 50-100 mg diarios de losartán o placebo, además de otros hipotensores de otros grupos si era necesario. Se compararon los grupos respecto al tiempo en desarrollar alguno de los

objetivos primarios (desarrollo de enfermedad renal terminal, incremento del 100% de la creatinina plasmática, o muerte por cualquier causa). El tiempo de seguimiento promedio fue de 3,4 años. El resultado fundamental fue que el tratamiento con losartán se asoció con un riesgo de eventos 16% inferior al grupo de placebo a expensas de los objetivos renales, sin diferencias entre grupos en la mortalidad. Ese efecto beneficioso fue, según los autores, independiente de la presión arterial ya que las diferencias entre los grupos en este aspecto fueron mínimas.

En el estudio IRMA (*Irbesartan in patients with Type 2 diabetes and Microalbuminuria Study*) se randomizaron 590 pacientes hipertensos con nefropatía inicial (microalbuminuria) por diabetes tipo 2 a recibir 150 mg diarios de irbesartán, 300 mg diarios de irbesartan, o placebo, además de otros hipotensores de otros grupos si era necesario. Se compararon los grupos respecto al tiempo en desarrollar progresión de la enfermedad renal hacia macroalbuminuria. El tiempo de seguimiento promedio fue de 2 años. El resultado fundamental fue que el tratamiento con irbesartan 300 mg se asoció con un riesgo de progresión claramente menor que el grupo placebo (5,2% versus 14,9%) a igualdad de presión arterial.

En conjunto, por tanto, los tres estudios (dos en fase avanzada y uno en fase inicial de la nefropatía) muestran el efecto beneficioso de estos fármacos en la nefropatía del paciente con diabetes tipo 2. A pesar de todo resulta llamativo que ninguno de ellos analizase el efecto de estos agentes frente a un inhibidor del ECA, que debería ser la referencia natural con la que compararse. El único estudio relevante que compara un inhibidor del ECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II en cuanto a la progresión de la nefropatía fue el estudio DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril*) publicado en 2004 (Barnett A y

cols., 2004). En él se randomizaron 250 pacientes hipertensos con nefropatía inicial (82% microalbuminuria, resto macroalbuminuria) por diabetes tipo 2 a recibir 80 mg diarios de telmisartan o 20 mg diarios de enalapril. Se compararon los grupos respecto a la disminución del filtrado glomerular. El tiempo de seguimiento promedio fue de 5 años. El resultado fundamental fue que no hubo diferencias entre los dos grupos.

4.2.3- ANTAGONISTAS DEL CALCIO NO DIHIDROPIRIDÍNICOS

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (derivados papaverínicos como el verapamil o benzotiazepínicos como el diltiazem) han demostrado, aunque con un nivel de evidencia menor que los grupos farmacológicos previamente comentados, acciones renoprotectoras específicas (Maki D y cols., 1995). Esto ocurre en contraposición a lo descrito para los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (tipo nifedipino) con los que la albuminuria no sólo no disminuye sino que en algunos estudios se incrementa (Valentino V y cols., 1991; Bakris G y cols., 2004) debido en gran medida al incremento de la presión intraglomerular que producen al vasodilatar predominantemente la arteriola aferente (Epstein M, 1992; Kilaru P y cols., 1996). Los efectos a nivel glomerular descritos para los no dihidropiridínicos y a los que se atribuyen sus efectos beneficiosos sobre la proteinuria se exponen en la tabla 6. Destacan entre ellos la capacidad de vasodilatar la arteriola tanto aferente como eferente y el restablecimiento de la permeabilidad selectiva glomerular (Epstein M, 1992; Kilaru P y cols., 1996).

Tabla 6. Efectos de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos

REDUCCIÓN DE PRESIÓN GLOMERULAR (vasodilatación aferente/eferente)
RESTABLECIMIENTO PERMEABILIDAD SELECTIVA GLOMERULAR
INHIBICIÓN DE SEÑAL INTRACELULAR DE FACTORES MITÓGENOS
INHIBICIÓN DE LA SEÑAL INTRACELULAR DE LA ANGIOTENSINA II

Ya en 1990, Bakris G demostró en un estudio de 14 semanas con 8 pacientes que, en sujetos con diabetes tipo 2, hipertensión arterial, y nefropatía avanzada en forma de proteinuria con insuficiencia renal, el tratamiento con diltiazem era tan efectivo como el lisinopril en cuanto a la reducción de la proteinuria (Bakris G, 1990).

Un metaanálisis de 1995 que incluyó pacientes de 14 estudios randomizados concluyó que los inhibidores del ECA y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos tenían un efecto renoprotector específico reflejado en su mayor capacidad antiproteinúrica respecto a diuréticos, betabloqueantes, y antagonistas del calcio dihidropiridínicos, para una misma reducción de las cifras tensionales (Maki D y cols., 1995). En este análisis no se incluyeron los antagonistas del receptor de la angiotensina II por no estar aún comercializados.

El estudio más largo publicado en pacientes con diabetes tipo 2 en el que se analiza la evolución de la función renal utilizando diversos grupos de hipotensores se publicó en 1996. Tras 6 años de seguimiento de enfermos con nefropatía avanzada (proteinuria e insuficiencia renal) y a igualdad de presión arterial durante el estudio, los enfermos randomizados a recibir un inhibidor del ECA o un antagonista del

calcio no dihidropiridínico tenían una clara reducción de la proteinuria (similar en ambos grupos) mientras que los que recibían atenolol apenas modificaban su excreción urinaria de proteína. Esa mayor reducción de la proteinuria se asoció además a un enlentecimiento de la caída del filtrado glomerular respecto al grupo que recibió atenolol (Bakris G y cols., 1996).

Por todo lo comentado anteriormente, se acepta de forma general que en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía avanzada con proteinuria los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos ejercen un efecto antiproteinúrico específico. Sin embargo, no existen estudios relevantes que evalúen este efecto en pacientes en situación de nefropatía inicial (microalbuminuria). Además, el resultado del grupo de tratamiento con verapamil del estudio BENEDICT mostró que éste no tiene, a diferencia del inhibidor del ECA, capacidad de prevenir la microalbuminuria (Ruggenenti P y cols., 2004). Por tanto, de forma global se puede concluir que los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos tienen un efecto renoprotector demostrado en fases avanzadas de la nefropatía del paciente con diabetes tipo 2 pero menos claro y más controvertido tanto en las fases precoces de la misma como en su prevención.

4.2.4- COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

4.2.4.1- Inhibidor del ECA – antagonista del receptor de la angiotensina II

Tanto los inhibidores del ECA como los antagonistas del receptor de la angiotensina II tienen efectos renoprotectores ya comentados. Dado que ambos

actúan sobre el eje renina-angiotensina pero en diferentes puntos parece lógico esperar un efecto renoprotector aditivo de la combinación de ambos agentes. Concretamente, la adición de un antagonista del receptor de la angiotensina II al tratamiento con un inhibidor del ECA podría evitar que la angiotensina II que se forma por vías independientes del ECA (fundamentalmente mediante el enzima quimasa) llegase a su receptor, con lo que el bloqueo sería mayor que con el inhibidor del ECA en monoterapia (Hollenberg N y cols., 1998).

La combinación ha sido poco estudiada por el momento en pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, habiéndose publicado pocos estudios con escasos pacientes y de corta duración, la mayoría de ellos por un grupo danés (Rossing K y cols., 2002; Rossing K y cols., 2003). Asimismo, un único estudio relevante también de corta duración ha estudiado el efecto renoprotector de esta combinación en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (Mogensen C y cols., 2000). Los resultados globales de estos trabajos, realizados todos ellos con enalapril o lisinopril y candesartán, sugieren un beneficio de la combinación en cuanto al efecto antiproteinúrico respecto a la monoterapia con cualquiera de ellos.

4.2.4.2- Inhibidor del ECA – antagonista del calcio no dihidropiridínico

Ya que parece claro que estos dos grupos de fármacos tienen un efecto renoprotector específico, una posible medida terapéutica sería utilizar la combinación de ambos. De este uso combinado se podría esperar un efecto hipotensor sistémico complementario, un efecto sinérgico sobre la permeabilidad de la membrana basal y la presión intraglomerular, y un bloqueo más completo de la acción de la

angiotensina II ya que los inhibidores del ECA bloquearían su síntesis y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos su acción intracelular, mediada por la acción del calcio (Kilaru P y cols., 1996; Bakris G y cols., 1997).

En modelos animales se ha demostrado que la combinación de ambos grupos farmacológicos tiene un efecto antiproteinúrico sinérgico respecto a la monoterapia con cada uno de ellos (Brown S y cols. 1993).

Se han realizado estudios clínicos que prueban la eficacia del tratamiento combinado sobre la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2, aunque todos los relevantes se centran en pacientes con nefropatía avanzada. En 1992, Bakris G y cols. realizaron un estudio con 30 pacientes afectados de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, y nefropatía avanzada con proteinuria e insuficiencia renal. Se randomizaron a recibir lisinopril, verapamil, una combinación de ambos a dosis menores, o hidroclorotiacida. Al cabo de un año y a igualdad de presión arterial entre los grupos, el grupo de tratamiento combinado obtuvo una reducción de la proteinuria claramente superior al resto (78% en el grupo de tratamiento combinado) y una menor disminución del filtrado glomerular (Bakris G y cols., 1992). En 1998, otro estudio del mismo autor y con 37 pacientes también con diabetes tipo 2, hipertensión arterial y proteinuria, demostró que la combinación de trandolapril y verapamil produce en un año de seguimiento una reducción de la proteinuria superior a la monoterapia con cada uno de ellos, con dosis menores de cada uno de los fármacos y a igualdad de presión arterial durante el estudio (Bakris G y cols., 1998).

Esta combinación no se ha evaluado hasta la fecha en estudios específicos en pacientes con diabetes tipo 2 y fase inicial de la nefropatía (microalbuminuria). Asimismo, en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial, y

normoalbuminuria, el estudio BENEDICT ya comentado no muestra ventaja alguna de la combinación de trandolapril con verapamil respecto a la aparición de microalbuminuria, siendo toda la capacidad preventiva en ese aspecto atribuible únicamente al trandolapril (Ruggenti P y cols., 2004).

Por tanto, de forma similar a lo que ocurre con los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en monoterapia, la combinación de estos con un inhibidor del ECA tiene un efecto renoprotector demostrado en fases avanzadas de la nefropatía pero poco conocido en fases precoces de la misma y aparentemente nulo en su prevención respecto a la monoterapia con el inhibidor del ECA.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La presencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de nefropatía diabética en fases iniciales conlleva dos riesgos importantes para su salud. Por un lado comporta un importante incremento del riesgo cardiovascular, y por otra parte refleja el preludio de una posible progresión a fases más avanzadas de la nefropatía hacia la insuficiencia renal terminal. La hipertensión arterial, más prevalente en la población con diabetes tipo 2 que en el resto de la población, es un importante factor común en ambos procesos, actuando por un lado como factor de riesgo cardiovascular bien establecido y siendo por otra parte el factor de más impacto e influencia en la progresión de la nefropatía. Además, la importancia de la hipertensión arterial puede ser aún mayor de la considerada habitualmente si se tienen en cuenta las alteraciones sutiles identificadas en el registro tensional de 24 horas tales como la ausencia del descenso fisiológico nocturno, que parecen ser más frecuentes en la población diabética, y en particular si existe nefropatía, que en el resto de los individuos.

Las poblaciones del área mediterránea tienen un riesgo cardiovascular claramente inferior al de las poblaciones nórdicas y anglosajonas, más profundamente estudiadas en ese aspecto. En nuestra área geográfica es poco conocido el impacto que tiene la existencia de nefropatía diabética inicial sobre el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2. Asimismo, existen pocos datos sobre la prevalencia en estos pacientes con nefropatía inicial de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial y dislipemia, así como sobre el grado de control de estos factores de riesgo en un contexto de práctica clínica habitual.

Respecto al beneficio del tratamiento hipotensor sobre la progresión de la nefropatía en la diabetes tipo 2, a diferencia de lo que ocurre en cuanto al beneficio cardiovascular, parece claro que determinados grupos farmacológicos tienen ventajas

añadidas más allá del mero efecto hipotensor debidas a efectos no hemodinámicos de estos agentes. Concretamente los inhibidores del ECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II han demostrado un efecto renoprotector antiproteinúrico mayor que otros fármacos a igualdad de presión alcanzada. El beneficio en este aspecto de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos es más controvertido. Estos han demostrado, en fases avanzadas de la nefropatía, un efecto renoprotector similar a los inhibidores del ECA y una acción sinérgica con éstos en estudios de tratamiento combinado. En su contra, estudios recientes concluyen que, a diferencia de los inhibidores del ECA, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos no tienen capacidad de prevenir la aparición de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. En la fase de microalbuminuria, a diferencia de lo que ocurre en fases avanzadas de la nefropatía, no existen estudios que evalúen si estos fármacos, solos o en combinación con los inhibidores del ECA, tienen o no un efecto renoprotector específico. Conocer este aspecto sería muy importante ya que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía están en fases iniciales de la misma.

Las **HIPÓTESIS** planteadas para el desarrollo de los estudios en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía en fases iniciales que forman parte de esta tesis doctoral son dos, en relación por un lado al riesgo cardiovascular de los pacientes con estas características de nuestro entorno y por otro al efecto renoprotector de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. En concreto son:

1- La nefropatía diabética inicial (micro y macroalbuminuria) en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia con un riesgo de enfermedad cardiovascular superior al de la población diabética sin nefropatía, también en una comunidad de bajo riesgo cardiovascular mediterránea como la nuestra.

2- En pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria el tratamiento hipotensor combinado entre un inhibidor del ECA y un antagonista del calcio no dihidropiridínico es superior a la monoterapia con el inhibidor del ECA en cuanto a la progresión de la enfermedad renal.

Los **OBJETIVOS** planteados para el estudio de las dos hipótesis de trabajo son:

Objetivo 1: analizar el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética inicial (micro o macroalbuminuria con función renal conservada) de una población mediterránea como la de nuestro entorno.

Objetivos concretos:

1.1- Cuantificar la prevalencia de enfermedad cardiovascular y compararla con la conocida en la población diabética catalana.

1.2- Evaluar y cuantificar la presencia de factores de riesgo clásicos como hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo.

1.3- Determinar, en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía inicial pero normotensos, el perfil tensional de 24 horas para detectar desviaciones de la

normalidad, especialmente la disminución o ausencia del descenso fisiológico nocturno (patrón *non-dipping*).

1.4- Analizar el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular de acuerdo con las recomendaciones internacionalmente aceptadas.

Objetivo 2: evaluar en los pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión y que están en la fase más precoz de la nefropatía (microalbuminuria) si el tratamiento combinado entre un inhibidor del ECA y un antagonista del calcio no dihidropiridínico es más beneficioso en cuanto a la progresión de la enfermedad renal que la monoterapia con el inhibidor del ECA.

Objetivos concretos:

2.1- Analizar en los pacientes que presentan hipertensión arterial y microalbuminuria persistente tras como mínimo un año de tratamiento con un inhibidor del ECA, si la adición del antagonista del calcio no dihidropiridínico diltiazem al tratamiento logra un efecto renoprotector superior a la monoterapia con el inhibidor del ECA captopril.

2.2- Analizar si ese efecto beneficioso, caso de producirse, es independiente del control metabólico y tensional.

1- DISEÑO

Se realizaron dos estudios principales de forma secuencial para analizar aspectos del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en pacientes de nuestra área geográfica con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética en estadio inicial (figura 5).

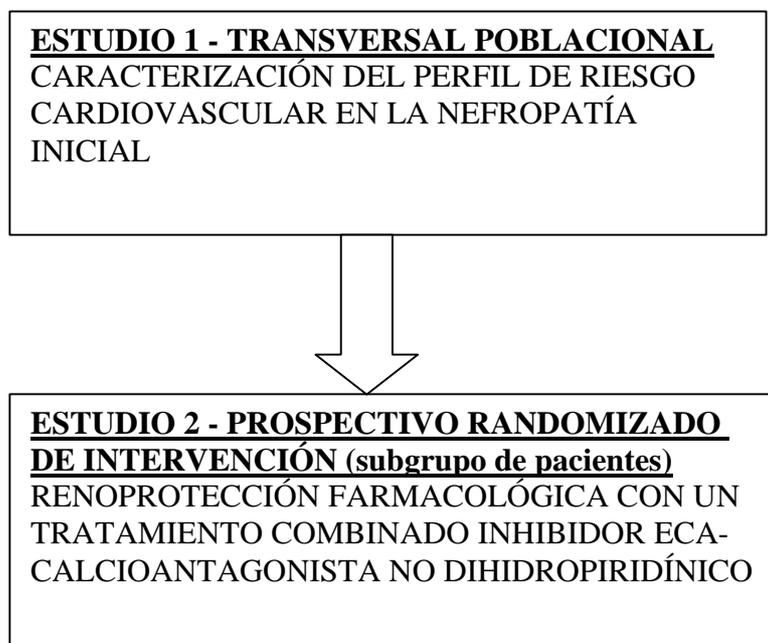


Figura 5. Diseño básico y estudios que componen la tesis

El primero fue un estudio observacional transversal de los pacientes con nefropatía diabética inicial (micro/macroalbuminuria) de nuestra población en el que se analizó el perfil de riesgo cardiovascular. En concreto se estudió la prevalencia de enfermedad cardiovascular conocida, la presencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial y la dislipemia, y el grado de control de estos en condiciones de

práctica clínica habitual y en función de las recomendaciones internacionalmente aceptadas. A los pacientes con normotensión y microalbuminuria se les practicó una MAPA con el objetivo de detectar alteraciones sutiles en el perfil tensional como la disminución o ausencia del descenso fisiológico nocturno. El segundo fue un estudio de intervención abierto, prospectivo y randomizado, de 2 años de duración, en el que se incluyó un subgrupo de la población del primer estudio, concretamente aquellos pacientes con hipertensión y microalbuminuria persistente tras como mínimo un año de tratamiento con un inhibidor del ECA. En ellos se evaluó si la adición de diltiazem producía un efecto renoprotector superior al tratamiento con el inhibidor del ECA y si ese efecto beneficioso era independiente o no del mero efecto hipotensor.

2- ESTUDIO 1

2.1 - POBLACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se realizó un estudio multicéntrico y transversal con pacientes de cuatro áreas básicas de salud tratados por los endocrinólogos de cada zona en coordinación con el Servicio de Endocrinología del hospital de referencia (Hospital Universitario de Bellvitge). La población atendida por estas cuatro áreas es de aproximadamente 450.000 habitantes.

Se incluyeron consecutivamente durante 1 año los pacientes visitados en las consultas y que cumplían los criterios reflejados en la tabla 7. Debían presentar diabetes tipo 2 según los criterios de la *American Diabetes Association* (The Expert

Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997), edad entre 35-70 años, y nefropatía diabética en forma de microalbuminuria (30-300 mg/24h) o macroalbuminuria (>300mg/24h) en como mínimo dos de tres determinaciones en orina de 24 horas con sedimento urinario normal y función renal conservada. Se excluyeron del estudio pacientes con creatinina plasmática superior a 150 $\mu\text{mol/l}$, insuficiencia cardíaca de grado avanzado, insuficiencia hepática o enfermedad neoplásica activa. Se compararon los datos obtenidos con los ya conocidos y publicados para la población catalana con diabetes tipo 2 que sirvió como control (Esmatjes E y cols., 1996).

Tabla 7. Criterios de inclusión en el estudio 1

DIABETES MELLITUS TIPO 2
EDAD 35-70 AÑOS
MICRO / MACROALBUMINURIA
CREATININA INFERIOR A 150 $\mu\text{mol/l}$

2.2- RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICIONES

2.2.1- ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

En la anamnesis se recogieron datos referentes a los antecedentes familiares, historia diabetológica, hábito tabáquico actual o previo (consideramos hábito

tabáquico el haber consumido más de un cigarrillo al día durante más de un año), y existencia conocida de hipertensión arterial y dislipemia así como su tratamiento vigente. También se registró la presencia de enfermedad cardiovascular clínica. Se definió la cardiopatía isquémica como la presencia o antecedente de angina de pecho o infarto de miocardio; la enfermedad cerebrovascular como el antecedente de accidente cerebrovascular, transitorio o no; y la enfermedad vascular periférica como la presencia de claudicación intermitente o amputación de extremidades inferiores.

El índice de masa corporal se calculó como peso (kg) dividido por el cuadrado de la talla (m^2). La presión arterial se midió con un manómetro de mercurio con el paciente sentado y tras 5 minutos de reposo. Se diagnosticó hipertensión arterial si la presión sistólica era superior o igual a 140 mm Hg o la diastólica superior o igual a 90 mm Hg o bien si el enfermo recibía tratamiento hipotensor (Sheps S, 1999). En los pacientes tratados, se consideró el control como correcto si la cifra era inferior a 130 mm Hg y 85 mm Hg (sistólica y diastólica respectivamente).

2.2.2- DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS

Se practicó esta exploración tras la recogida de los datos generales del estudio a los pacientes normotensos y con excreción urinaria de albúmina en el rango de microalbuminuria (30-300 mg/24h) que no estaban siendo tratados con ningún fármaco hipotensor. El objetivo fue valorar en estos pacientes si realmente eran normotensos y si presentaban o no anomalías en el registro tensional de 24 horas, especialmente en el descenso fisiológico nocturno.

La MAPA de 24 horas se realizó con un dispositivo portátil oscilométrico Spacelabs 90207 (figura 6) que se programó para realizar mediciones cada 15 minutos durante el periodo diurno (de las 7 a las 23 horas) y cada 30 minutos durante el periodo nocturno (de las 23 a las 7 horas). El dispositivo se colocó en el brazo no dominante de los pacientes del estudio entre las 8:30 h y las 9:00 h de la mañana y se retiró la mañana del día siguiente.



Figura 6. Dispositivo MAPA Spacelabs 90207

Una vez retirado el dispositivo se procedió al análisis informático de los datos con el *software* de Spacelabs instalado en uno de los ordenadores del Servicio de Endocrinología del Hospital de Bellvitge. De cara a la evaluación de los datos se tuvieron en cuenta dos periodos, el diurno que abarcó las lecturas desde las 8:00 h a las 22:00 h y el nocturno que incluyó las lecturas desde las 23:00 h a las 7:00 h. Los datos desde las 22:00 h a las 23:00 h y desde las 7:00 h a las 8:00 h no se incluyeron en el análisis de los periodos para minimizar el solapamiento pero sí entraron en el cálculo de los datos de 24 horas. Se determinaron las presiones arteriales sistólica y

diastólica medias de las 24 horas, así como las correspondientes de los períodos diurno y nocturno. Se determinó si los pacientes eran normotensos en base al promedio de 24 horas, para lo cual se utilizó el criterio de tensión arterial por debajo de 135/85 mm Hg (O'Brien E y cols., 2001). Posteriormente se valoró el descenso nocturno, considerándose normal si la presión sistólica descendía más de un 10% en dicho periodo respecto al diurno según la siguiente fórmula.

$$\frac{(\text{TAS diurna} - \text{TAS nocturna}) \times 100}{\text{TAS diurna}}$$

2.2.3- DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Los parámetros bioquímicos generales, incluyendo la determinación de lípidos en plasma, se determinaron con los analizadores Hitachi modelos 747 o 917. Se diagnosticó dislipemia si la cifra de colesterol plasmático era superior a 5,2 mmol/l o de triglicéridos superior a 2,3 mmol/l (The Expert Panel, 2001) o bien si el paciente estaba en tratamiento hipolipemiente. Se consideró adecuado el control de la dislipemia si el paciente presentaba cifras inferiores a las citadas. Para determinar el control glicémico se evaluaron las cifras de HbA_{1c} (medida por HPLC, valor normal 3,8-5,5%) o fructosamina (en dos de los centros de atención primaria; normalidad 190-285 μmol/l). La excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas se determinó mediante inmunoturbidimetría.

3- ESTUDIO 2

3.1- POBLACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se realizó un estudio de intervención randomizado, abierto, y prospectivo con una subpoblación de los pacientes del estudio 1. Se incluyeron todos los pacientes del primer estudio que presentaban hipertensión arterial y microalbuminuria persistente tras como mínimo un año de tratamiento con un inhibidor del ECA (tabla 8). Se comprobó mediante un ECG que no existiesen bloqueos de conducción.

Tabla 8. Criterios de inclusión en el estudio 2

DIABETES MELLITUS TIPO 2
HIPERTENSIÓN ARTERIAL
MICROALBUMINURIA PERSISTENTE TRAS 1 AÑO DE IECA

3.2- RANDOMIZACIÓN Y GRUPOS DE TRATAMIENTO

Los pacientes se randomizaron utilizando el número de historia clínica, par o impar, a continuar tratamiento con un inhibidor del ECA (captopril) o a un tratamiento combinado con captopril y diltiazem. A los pacientes tratados previamente con otro inhibidor del ECA se les cambió el tratamiento a captopril para homogeneizar el grupo de estudio. La dosis de captopril en ambos grupos se tituló, a

juicio clínico del médico, desde un mínimo de 25 mg/12h hasta un máximo de 50 mg/8h. La dosis de diltiazem fue fija en forma de 120 mg de formulación retardada en monodosis diaria. Se obtuvieron así los grupos captopril y captopril/diltiazem a los que nos referimos de aquí en adelante. El objetivo de presión fue obtener cifras por debajo de 130 mm Hg para la presión sistólica y de 85 mm Hg para la diastólica. Para el control efectivo de la presión arterial se permitió el uso de otros hipotensores añadidos siempre que no fueran antagonistas del calcio, inhibidores del ECA, o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

3.3- SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN

El seguimiento se efectuó durante dos años tras la randomización y cada paciente fue visitado entre 6 y 8 veces durante ese periodo. En cada visita se realizó exploración física con especial atención al peso y a la determinación de la presión arterial. Asimismo, en cada visita se practicó una analítica incluyendo la excreción de albúmina en orina de 24 horas, hemoglobina glicada, y perfil lipídico. La albuminuria se calculó al final del primer y segundo años como la media de los como mínimo dos (tres si estaban disponibles) valores previos.

4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como media y desviación estándar para las variables continuas y como porcentajes para las categóricas. La comparación entre grupos se realizó mediante el test de la t de Student para variables cuantitativas y el test de X^2

para las cualitativas. En el primer estudio se utilizó la regresión logística para el análisis multivariante respecto a la presentación o no de enfermedad cardiovascular como variable dicotómica.

En el estudio de intervención, el análisis estadístico de la respuesta al tratamiento (albuminuria) con el inhibidor del ECA *versus* la combinación del inhibidor del ECA con el antagonista del calcio no dihidropiridínico se realizó por intención de tratar, utilizando la última determinación registrada en los pacientes que no concluyeron los dos años. Siguiendo la metodología habitual de los estudios sobre intervención farmacológica en la progresión de la nefropatía diabética, las cifras de excreción urinaria de albúmina se expresaron como mediana y rango ya que no seguían una distribución normal y se transformaron logarítmicamente para su análisis. El test de *t* de Student se usó para comparar el cambio de excreción urinaria de albúmina dentro de cada grupo (previa transformación logarítmica de esta variable). Se aplicó un análisis multivariante (regresión logística utilizando la micro o macroalbuminuria final como variable dependiente dicotómica) para evaluar la influencia de la hemoglobina glicada, presión arterial, y grupo de tratamiento en la excreción urinaria de albúmina final. La significación estadística en todos los casos se definió como $p < 0,05$.

RESULTADOS

1- ESTUDIO 1

1.1- PACIENTES INCLUIDOS

Se obtuvo un grupo de 123 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética incipiente, de los cuales 85 (69%) tenían microalbuminuria y 38 (31%) macroalbuminuria. La tabla 9 muestra sus características más relevantes.

Tabla 9. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio 1

Edad (años)	61 ± 7
Sexo (V/M) (%)	66 / 34
Duración de la diabetes (años)	16 ± 8
Micro/macroalbuminuria (%)	69 / 31
IMC (kg/m²)	28.9 ± 3.7
Presión sistólica (mmHg)	145 ± 20
Presión diastólica (mmHg)	81 ± 10
Colesterol total (mmol/l)	5.69 ± 1.09
Colesterol LDL (mmol/l) *	3.80 ± 0.93
Colesterol HDL (mmol/l) *	1.16 ± 0.29
Triglicéridos (mmol/l)	2.13 ± 1.69
HbA_{1c} (%) **	7.8 ± 1.5
Fructosamina (mmol/l) **	334 ± 42
Creatinina (mmol/l)	94 ± 19
Retinopatía (%)	62

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar. * Se dispuso de datos de colesterol LDL y HDL en 81 pacientes. ** Se dispuso de HbA_{1c} en 94 pacientes, en los otros 29 se dispuso de fructosamina.

1.2- PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El análisis de la prevalencia en estos pacientes de enfermedad cardiovascular se resume en la figura 7. La afectación cardiovascular en cualquiera de sus variantes estaba presente en cuarenta y dos pacientes (34%). Veinte sujetos (16%) presentaban cardiopatía isquémica, dieciséis de ellos como única manifestación de enfermedad cardiovascular. Once (9%) tenían enfermedad cerebrovascular, en siete de ellos como afectación aislada. Dieciocho (15%) presentaban vasculopatía periférica, en trece de ellos como única manifestación. Cinco pacientes (4%) presentaban afectación de dos territorios y uno tenía enfermedad en las tres áreas.

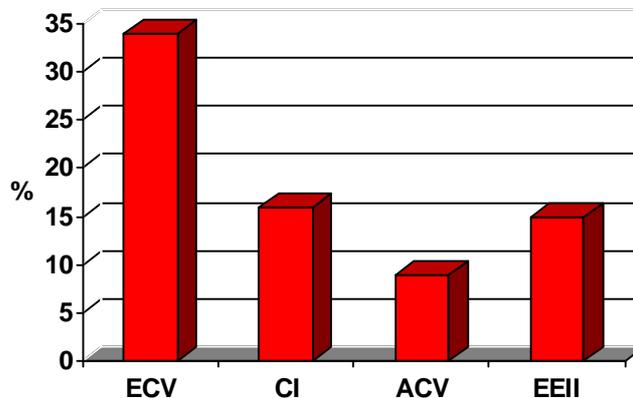


Figura 7. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en nuestra población de estudio. ECV: enfermedad cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebrovascular; EEII: vasculopatía de extremidades inferiores.

Realizando el análisis diferencial entre los pacientes con y sin enfermedad cardiovascular, los primeros presentaban mayor edad, mayor duración de la diabetes,

superior porcentaje de fumadores o exfumadores, y fase más avanzada de la nefropatía (mayor porcentaje de macroalbuminúricos) (tabla 10).

Tabla 10. Características de los pacientes en función de la ausencia (ECV-) o presencia (ECV+) de enfermedad cardiovascular.

	ECV- (n=81)	ECV+(n=42)
Edad (años)	59 ± 8	63 ± 7**
Sexo (V/M) (%)	61/39	74/26
Duración de diabetes (años)	15 ± 8	19 ± 9 *
Macroalbuminuria (%)	25	43 *
Hábito tabáquico (%)	51	74 *
IMC (kg/m²)	29.0 ± 3.6	28.9 ± 3.9
Presión sistólica (mmHg)	144 ± 18	146 ± 22
Presión diastólica (mmHg)	82 ± 10	79 ± 10
Colesterol (mmol/l)	5.81 ± 1.10	5.46 ± 1.06
Triglicéridos (mmol/l)	2.23 ± 1.92	1.95 ± 1.16
HbA_{1c} (%)[¶]	7.8 ± 1.3	8.0 ± 1.7
Fructosamina(mmol/l)[¶]	332 ± 49	335 ± 20
Creatinina (mmol/l)	92 ± 16	99 ± 23
Hipertensión (%)	80	88
Dislipemia (%)	80	83

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar. * p<0,05
 ** p<0,005. [¶] Se dispuso de HbA_{1c} en 61 y 33 pacientes de los grupos ECV- y ECV+ respectivamente, disponiendo en el resto de casos (20 y 9) de fructosamina.

En el análisis multivariante de regresión logística que incluyó los aspectos diferenciales entre ambos grupos y que utilizaba como variable dependiente dicotómica la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular, las variables que

se asociaron de forma independiente a la presencia de enfermedad cardiovascular fueron la edad del sujeto, el hábito tabáquico, y la presencia de macroalbuminuria ($p < 0.05$). En la tabla 11 se comparan los pacientes en función del grado de nefropatía.

Tabla 11. Características de los pacientes con micro y macroalbuminuria

	Microalbuminuria (n=85)	Macroalbuminuria (n=38)
Edad (años)	60 ± 8	61 ± 7
Sexo (V/M) (%)	65/35	74/26
Duración diabetes (años)	15 ± 8	17 ± 8
Hábito tabáquico (%)	62	53
IMC(kg/m2)	28.4 ± 3.0	29.8 ± 4.6
Hipertensión (%)	77	95 *
Presión sistólica (mmHg)	141 ± 18	150 ± 21 *
Presión diastólica (mmHg)	81 ± 10	82 ± 10
Dislipemia (%)	79	87
Colesterol (mmol/l)	5.68 ± 1.13	5.65 ± 1.01
Triglicéridos (mmol/l)	2.02 ± 1.30	2.38 ± 2.20
HbA1c (%) [¶]	7.7 ± 1.5	8.1 ± 1.2
Fructosamina (mmol/l) [¶]	337 ± 45	329 ± 32
Creatinina (mmol/l)	91 ± 16	101 ± 23 *

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar. * $p < 0.05$. [¶] Se dispuso de HbA_{1c} en 63 y 31 pacientes de los grupos micro y macroalbuminúrico respectivamente, disponiendo en el resto de casos (22 y 7) de fructosamina.

Los pacientes con macroalbuminuria presentaban respecto a los microalbuminúricos mayor prevalencia de hipertensión arterial así como cifras superiores de presión sistólica y creatinina.

1.3- PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Todos los pacientes presentaban como mínimo un factor de riesgo cardiovascular: ciento dos pacientes (83%) eran hipertensos, cien (81%) dislipémicos, y setenta y dos (59%) fumadores activos o exfumadores. Estos factores se agrupaban en los pacientes de forma significativa (figura 8). Así, ciento ocho sujetos (88%) presentaban como mínimo dos de ellos: hábito tabáquico e hipertensión en cincuenta y cinco sujetos (45%), tabaco y dislipemia también en cincuenta y cinco (45%), hipertensión y dislipemia en ochenta y tres (67%). Finalmente, cuarenta y dos pacientes (34%) presentaban los tres factores de riesgo.

La MAPA se practicó en los pacientes con normotensión, microalbuminuria y que no recibían ni habían recibido tratamiento farmacológico hipotensor. Diez pacientes cumplieron estos criterios al acabar la recogida de datos del estudio. Los datos básicos se presentan en la tabla 12. En todos se confirmó la normotensión considerando el promedio de las 24 horas. Sin embargo, de los diez pacientes únicamente uno cumplió el criterio establecido como descenso fisiológico nocturno o *dipping* (descenso de más del 10% de la presión arterial sistólica). Los nueve restantes mostraron un descenso insuficiente o ausente, catalogándose por tanto como *non-dippers*. La mitad tenían retinopatía; ninguno de ellos mostraba en el momento del análisis enfermedad cardiovascular diagnosticada.

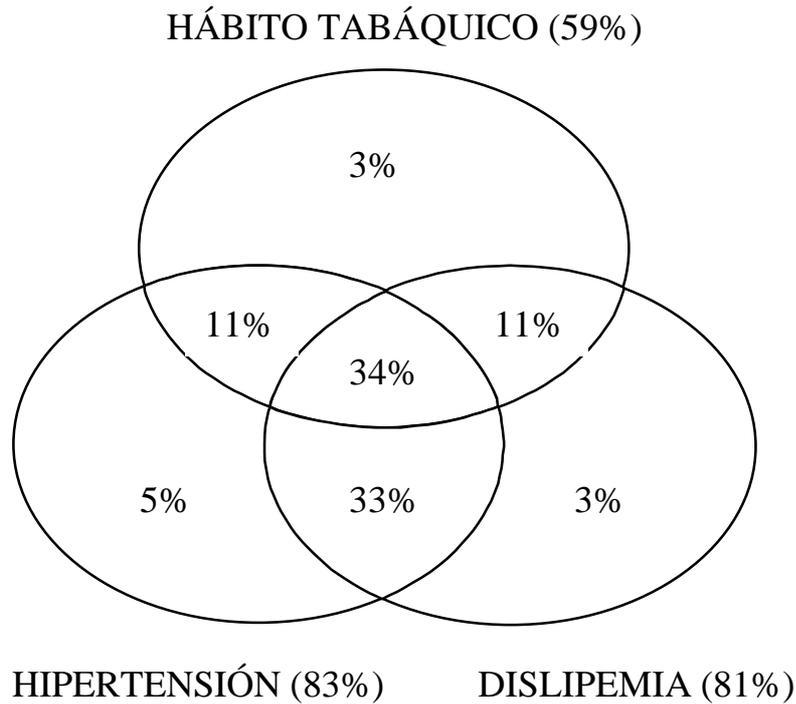


Figura 8. Prevalencia y asociación de factores de riesgo cardiovascular clásicos

Tabla 12. Características básicas de los pacientes a los que se realizó MAPA

Edad (años)	57 ± 9
Sexo (V/M)	9 / 1
Duración de la diabetes (años)	12 ± 8
Hábito tabáquico (%)	70
IMC (kg/m²)	28.5 ± 3.2
Presión sistólica (mm Hg)	130 ± 9
Presión diastólica (mm Hg)	75 ± 9
Colesterol (mmol/l)	5.45 ± 0.56
Triglicéridos (mmol/l)	1.28 ± 0.47
HbA1c (%)	7.2 ± 0.9
Creatinina (mmol/l)	98 ± 19

IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.

En la tabla 13 se muestran los resultados desglosados de las determinaciones de MAPA en estos pacientes. Se puede apreciar que entre la media de presión diurna sistólica y la media de presión nocturna sistólica la diferencia fue claramente inferior al 10% (criterio de *non-dipping*). La diferencia entre las presiones diastólicas de ambos periodos tampoco supera el 10%.

Tabla 13. Desglose de los resultados tensionales obtenidos por la MAPA

TA 24h sistólica (mm Hg)	128 ± 5
TA 24h diastólica (mm Hg)	74 ± 4
TA diurna sistólica (mm Hg)	129 ± 6
TA diurna diastólica (mm Hg)	77 ± 4
TA nocturna sistólica (mm Hg)	124 ± 6
TA nocturna diastólica (mm Hg)	70 ± 4

TA: tensión arterial. Resultados expresados como media ± desviación estándar.

1.4- RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO Y LA ENFERMEDAD

La enfermedad cardiovascular era más prevalente en los enfermos con hipertensión arterial que en los no hipertensos: treinta y siete (36%) de los pacientes hipertensos frente a cinco (24%) de los no hipertensos, aunque la diferencia no era significativa probablemente debido al bajo número de pacientes sin hipertensión. En los pacientes dislipémicos se obtuvieron datos similares: treinta y cinco (35%) presentaba enfermedad cardiovascular frente a siete (30%) de los no dislipémicos y las diferencias tampoco fueron significativas. El tabaquismo se asoció de forma

significativa con la presencia de enfermedad cardiovascular: de los setenta y dos pacientes con hábito tabáquico actual o previo, treinta y uno (43%) la presentaban por solo once de los cincuenta y uno no fumadores (22%) ($p < 0.05$) (figura 9).

Al agruparse los factores de riesgo aumentaba la prevalencia de enfermedad cardiovascular, particularmente cuando el tabaquismo estaba presente: veintisiete (49%) de los fumadores e hipertensos tenían enfermedad por quince (22%) de los restantes ($p < 0.05$); veintiséis (47%) de los fumadores y dislipémicos presentaban enfermedad frente a dieciséis (24%) del resto ($p < 0.05$); cuando se unían los tres factores, veintidos de los cuarenta y dos pacientes (52%) presentaba enfermedad cardiovascular por veinte (25%) de los ochenta y uno restantes ($p < 0.05$) (figura 9).

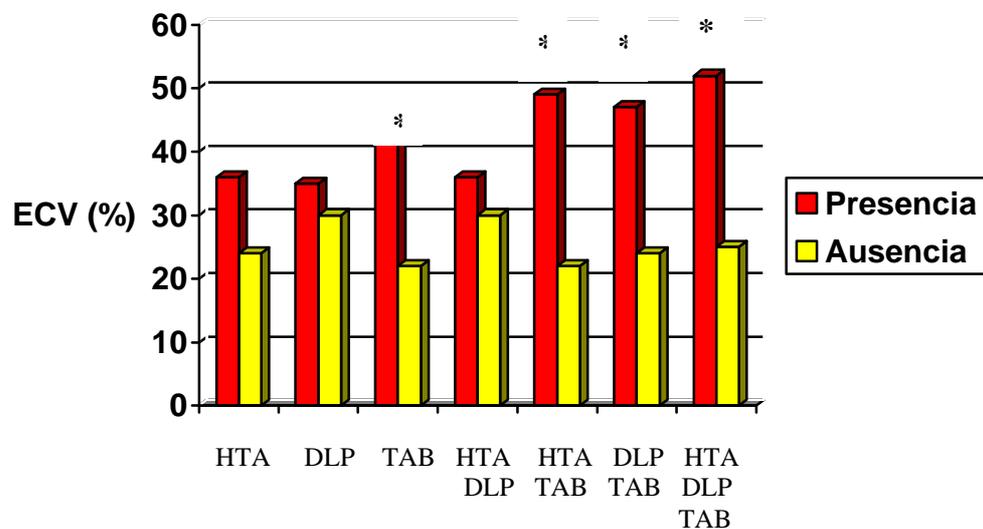


Figura 9. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en función de la presencia/ausencia de factores de riesgo en nuestra población de estudio. ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; TAB: tabaquismo. * $p < 0.05$.

1.5- GRADO DE CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO

1.5.1- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

De los ciento dos pacientes con hipertensión arterial, ochenta y uno (79%) recibían tratamiento farmacológico. Los inhibidores del ECA (solos o en combinación) eran los fármacos más utilizados (52% de los pacientes hipertensos), seguidos de los antagonistas del calcio (23%). Sin embargo, tan solo diecisiete pacientes (21% de los tratados, 17% del total de hipertensos) mantenían cifras inferiores a 130/85 mm Hg (figura 10). En el subgrupo de pacientes hipertensos que ya presentaban enfermedad cardiovascular conocida, veintiocho de los treinta y siete enfermos estaban tratados farmacológicamente (76%) pero el control adecuado de la hipertensión se lograba únicamente en siete (25% de los tratados, 19% del total).

1.5.2- DISLIPEMIA

Cuarenta y tres de los cien enfermos con dislipemia (43%) recibían tratamiento farmacológico. Los fármacos más utilizados eran los inhibidores de la hidroximetilcoenzima A reductasa o estatinas (60% de los tratados), seguidos de los fibratos (37%). El resto de los pacientes recibía resinas como el colestipol. Un único paciente se trataba con una combinación de estatina y fibrato. Tan solo nueve pacientes dislipémicos (21% de los tratados, 9% del total) mostraban un colesterol sérico inferior a 5,2 mmol/l y triglicéridos inferiores a 2,3 mmol/l. De los treinta y cinco enfermos con dislipemia y enfermedad cardiovascular ya conocida (prevención

secundaria), catorce (40%) recibían tratamiento farmacológico y solo tres (21% de los tratados, 9% del total) cumplían los criterios de buen control (figura 11).

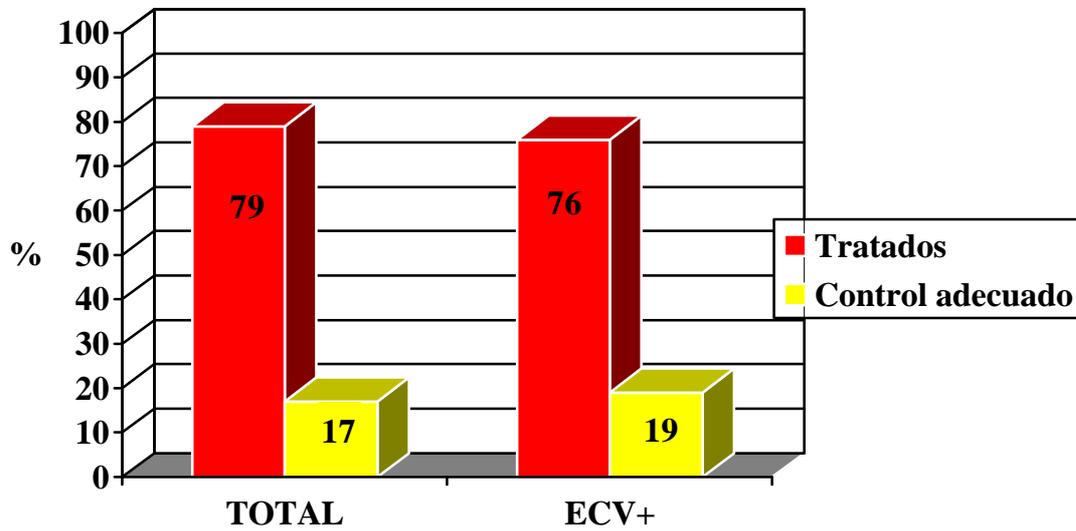


Figura 10. Porcentaje de pacientes hipertensos tratados y controlados. ECV+: pacientes con enfermedad cardiovascular.

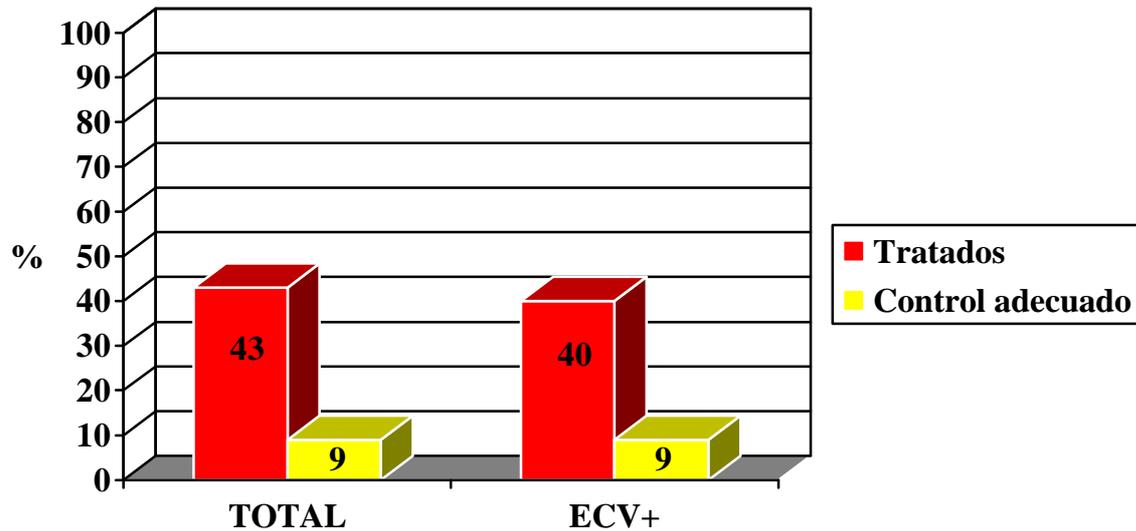


Figura 11. Porcentaje de pacientes dislipémicos tratados y controlados. ECV+: pacientes con enfermedad cardiovascular.

2- ESTUDIO 2

2.1- PACIENTES INCLUIDOS Y PÉRDIDAS

De los 123 pacientes incluidos en el primer estudio y que conforman la población global analizada en esta tesis, 85 tenían una excreción urinaria de albúmina dentro del rango de microalbuminuria (30-300 mg/24h). De ellos, 65 eran hipertensos, y 36 de estos habían sido tratados con un inhibidor del ECA como mínimo durante un año antes. Estos 36 pacientes fueron los incluidos en el segundo estudio (figura 12).

La randomización se llevó a cabo mediante el número de historia clínica (par/impar). Veintidós pacientes se randomizaron al grupo de captopril y catorce al grupo de tratamiento combinado captopril/diltiazem. Dos pacientes randomizados al grupo de captopril y uno del grupo captopril/diltiazem no llegaron a recibir ninguna medicación del estudio, quedando por tanto 20 en el grupo de captopril y 13 en el grupo de tratamiento combinado aptos para el análisis por intención de tratar (figura 13). Veintiocho pacientes completaron dos años de seguimiento, diecisiete (85%) del grupo captopril y once (85%) del grupo captopril/diltiazem. Los cinco pacientes que no completaron el seguimiento se perdieron durante el primer año del estudio debido a no acudir a las visitas programadas. No hubo diferencias significativas entre las características de los pacientes perdidos y las de los que completaron el estudio.

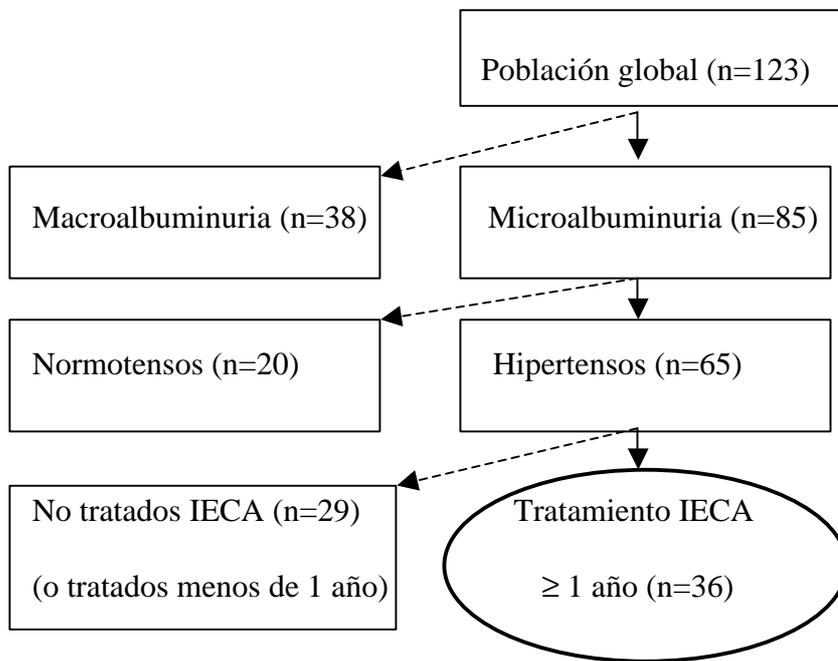


Figura 12. Pacientes incluidos en el estudio 2

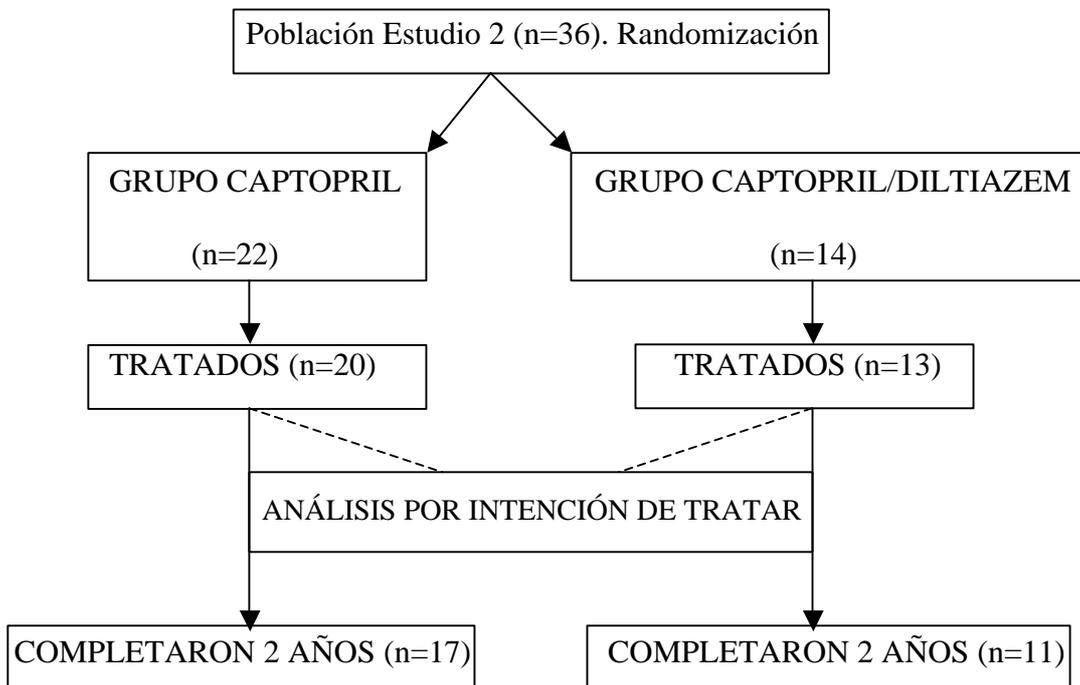


Figura 13. Seguimiento y pérdidas de los pacientes del estudio 2

Los datos básicos clínicos y analíticos al inicio del estudio de los pacientes en el grupo captopril y en el captopril/diltiazem se presentan en la tabla 14. Respecto al tabaquismo, el porcentaje refleja los fumadores activos. No había diferencias entre ambos grupos en las características analizadas. La excreción urinaria de albúmina era también comparable entre ellos.

Tabla 14. Características basales de los grupos de tratamiento

	Captopril (n=20)	Captopril/Diltiazem (n=13)
Sexo (% varón)	50	69
Edad (años)	60 ± 7	61 ± 8
Diabetes (años)	14 ± 10	13 ± 5
Retinopatía (%)	45	46
Tabaquismo (%)	15	15
IMC (kg/m²)	28.9 ± 3.8	29.0 ± 3.3
TA Sistólica (mmHg)	150 ± 21	149 ± 21
TA Diastólica (mmHg)	82 ± 10	83 ± 12
HbA_{1c} (%)	7.8 ± 1.5	8.4 ± 1.3
Colesterol (mmol/l)	5.9 ± 0.9	6.1 ± 1.1
Triglicéridos (mmol/l)	3.0 ± 2.6	1.9 ± 0.6
Creatinina (mmol/l)	93 ± 18	94 ± 16
EUA (mg/24h)	118 (32-282)	101 (39-298)

IMC: índice de masa corporal; TA: presión arterial; EUA: excreción urinaria de albúmina. Datos expresados como media ± desviación estándar. EUA expresada como mediana (rango).

2.2- ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

2.2.1- DATOS AL FINALIZAR EL PRIMER AÑO

Un año tras la randomización la evolución de la excreción urinaria de albúmina era claramente diferente entre ambos grupos (figura 14). En el grupo de captopril, la excreción urinaria de albúmina fue significativamente mayor que la inicial (166 (32-722) mg/24h vs 118 (32-282) mg/24h respectivamente, $p < 0.05$), y que la que presentaba el grupo de tratamiento combinado captopril/diltiazem (74 (19-500) mg/24h, $p < 0.05$).

Cinco pacientes en el grupo captopril y sólo uno en el grupo captopril/diltiazem presentaron progresión a macroalbuminuria. La excreción urinaria de albúmina se situó en niveles normales en un único paciente, el cual seguía tratamiento combinado.

La presión arterial en el primer año de estudio fue similar en ambos grupos. La presión sistólica fue de 149 ± 22 vs 148 ± 17 mmHg; la presión diastólica de 81 ± 8 vs 79 ± 6 mm Hg, grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente. El control metabólico expresado por la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) fue peor en el grupo de tratamiento combinado pero sin alcanzar significación estadística (grupo captopril: 7.4 ± 1.7 %, grupo captopril/diltiazem: 8.5 ± 1.7 %).

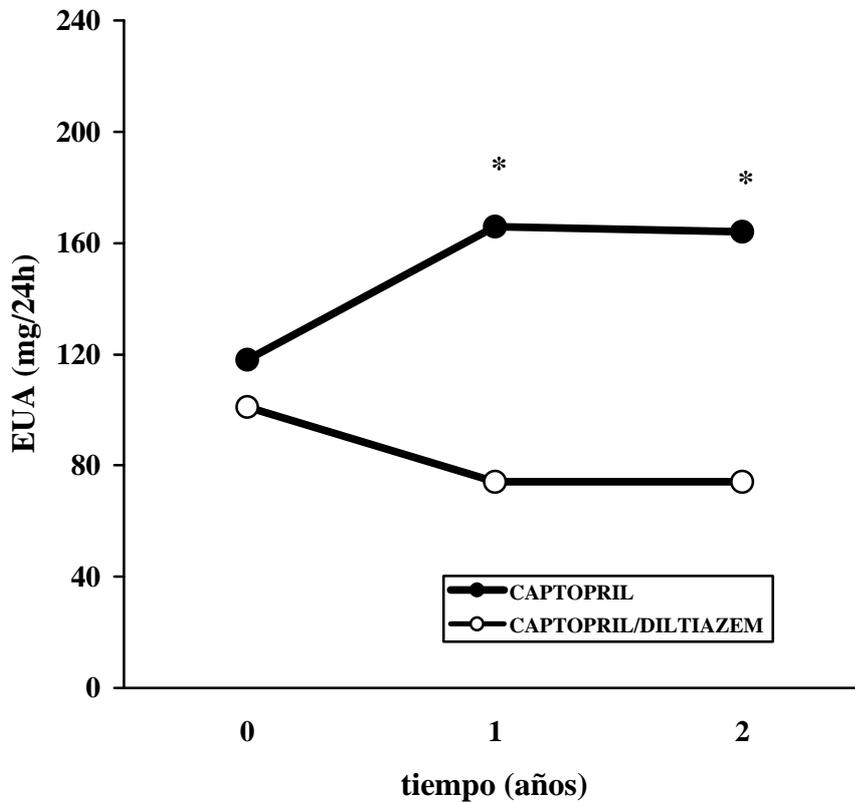


Figura 14. Evolución de la excreción urinaria de albúmina (expresada como mediana) en pacientes tratados con captopril (n=20) o con captopril y diltiazem (n=13). * $p < 0.05$ captopril vs captopril/diltiazem.

2.2.2- DATOS AL FINAL DEL ESTUDIO

La evolución de la excreción urinaria de albúmina en cada paciente a lo largo del estudio se muestra en la figura 15. Las diferencias en la excreción urinaria de albúmina entre ambos grupos de tratamiento se mantuvieron durante el segundo y último año (figura 14).

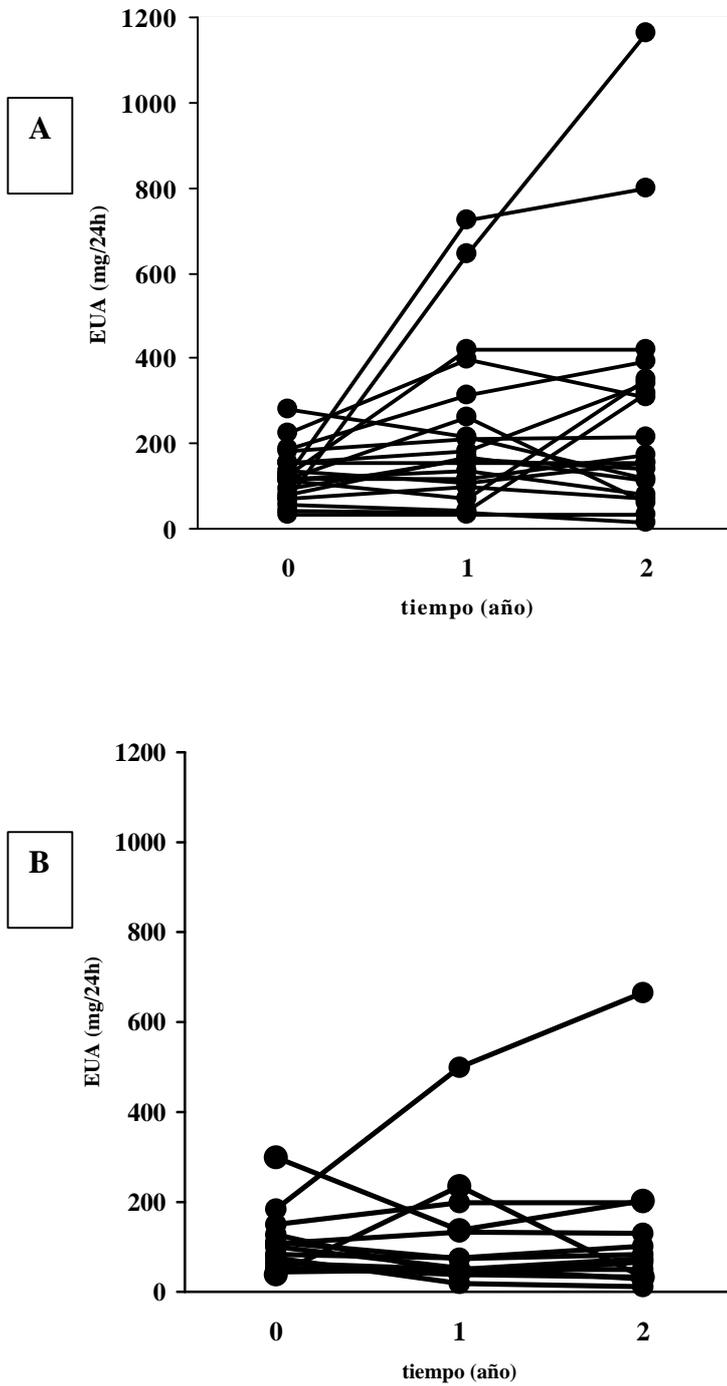


Figura 15. Evolución de la albuminuria en cada paciente a lo largo del estudio. Grupos captopril (A) y captopril/diltiazem (B)

Al finalizar la albuminuria era de 164 (15-1161) mg/24h ($p<0.05$ versus basal) en el grupo captopril mientras que en el grupo de tratamiento combinado era de 74 (12-665) mg/24h. Por tanto, la excreción urinaria de albúmina al final era superior en el grupo de captopril respecto al grupo captopril/diltiazem ($p<0.05$). Además, ocho pacientes en el grupo captopril pasaron a presentar macroalbuminuria (40%) por sólo uno en el grupo de tratamiento combinado (8%) ($p<0.05$). La excreción urinaria de albúmina retornó a valores normales en un paciente del grupo captopril y en dos del grupo captopril/diltiazem.

La dosis de captopril fue inferior en el grupo de tratamiento combinado respecto al grupo captopril (73 versus 106 mg/día, $p<0.05$). Dos pacientes de cada grupo recibieron hidroclorotiacida como hipotensor añadido a la medicación de estudio.

El resto de variables analizadas durante la evolución se mantuvieron comparables en ambos grupos (tabla 15). Específicamente, la presión arterial (figura 16) fue siempre comparable en ambos grupos de tratamiento y el control metabólico (figura 17) tendía a ser mejor en el grupo de tratamiento con captopril, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El análisis de regresión logística incluyendo la presión arterial sistólica y diastólica, la hemoglobina glicada, y el grupo de tratamiento asignado mostró que únicamente ésta última determinaba significativamente el grado de albuminuria final (micro/macroalbuminuria como variable dicotómica dependiente) ($p<0.05$).

Tabla 15. Características finales de los grupos de tratamiento

	Captopril (n=20)	Captopril/Diltiazem (n=13)
Tabaquismo (%)	20	15
IMC (kg/m ²)	29.0 ± 3.4	29.5 ± 3.7
TA Sistólica (mmHg)	148 ± 18	146 ± 16
TA Diastólica (mmHg)	82 ± 10	78 ± 8
HbA _{1c} (%)	7.4 ± 1.5	8.5 ± 1.8
Colesterol (mmol/l)	5.8 ± 0.8	5.5 ± 0.9
Triglicéridos (mmol/l)	2.5 ± 2.4	1.7 ± 0.5
Creatinina (mmol/l)	95 ± 18	98 ± 23
EUA (mg/24h)	164 (15-1161)*	74(12-665)

IMC: índice de masa corporal; TA: presión arterial; EUA: excreción urinaria de albúmina. Datos expresados como media ± desviación estándar. EUA expresada como mediana (rango). * p<0.05 grupo captopril versus grupo captopril/diltiazem y grupo captopril al final versus al inicio del estudio.

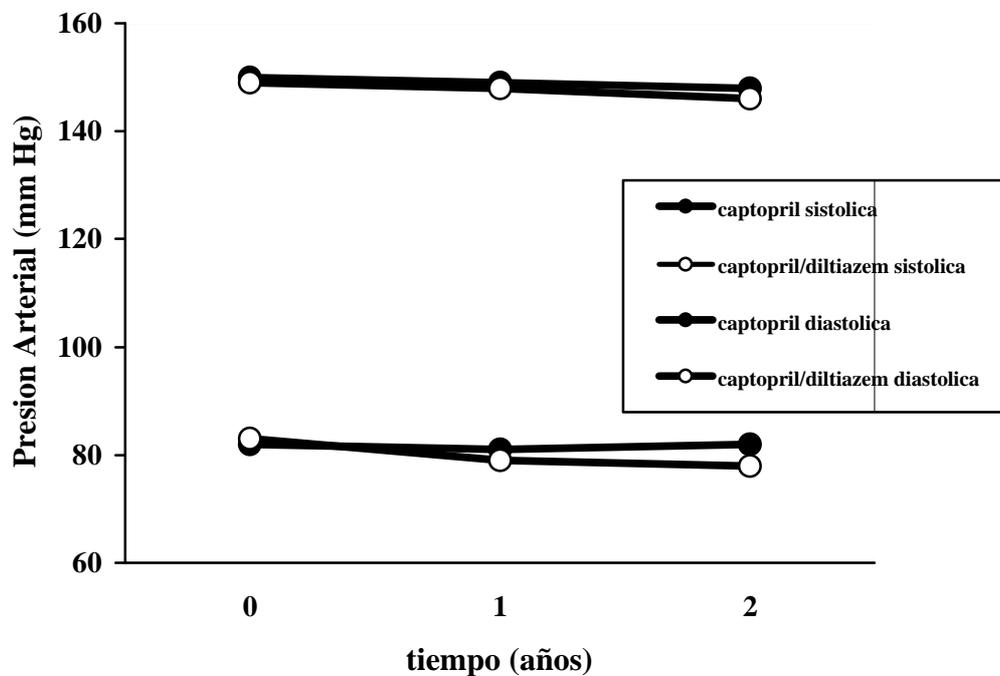


Figura 16. Evolución de la presión arterial durante el estudio.

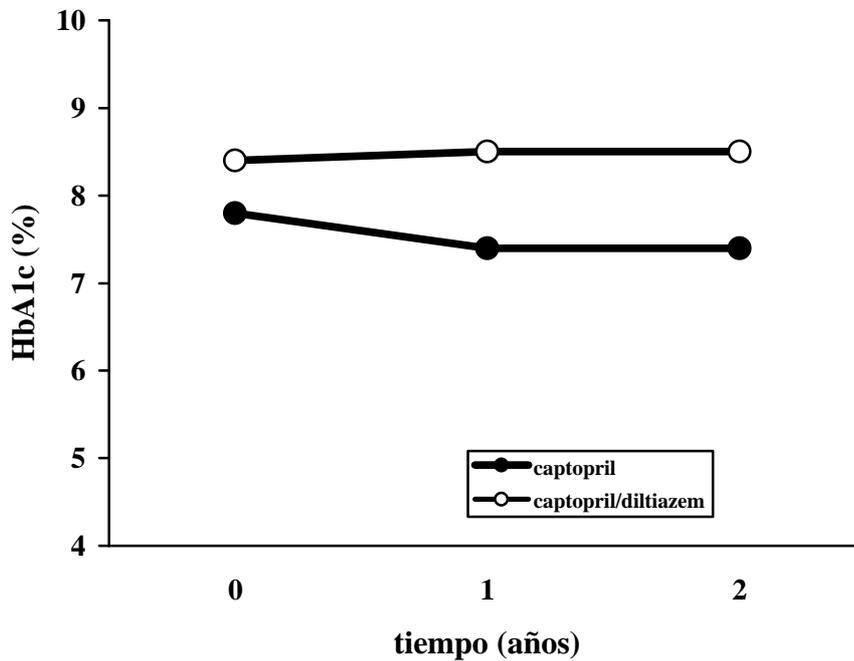


Figura 17. Evolución del control metabólico durante el estudio.

2.3- DATOS DE LOS PACIENTES QUE COMPLETARON EL ESTUDIO

Cuando se consideraron en el análisis únicamente los pacientes que completaron el período de dos años de duración del estudio (n=17 y 11 en grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente), los resultados fueron similares a los obtenidos en el análisis por intención de tratar. La excreción urinaria de albúmina al inicio del estudio fue comparable (117 (40-282) vs 101 (38-296) mg/24h) y la del final muestra la divergencia clara ya definida en el análisis por intención de tratamiento: 172 (15-1161) vs 74 (12-665) mg/24h, grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente ($p < 0.05$).

La presión arterial al inicio fue de 148 ± 21 vs 149 ± 21 mm Hg la sistólica y de 82 ± 9 vs 83 ± 12 mm Hg la diastólica, grupos captopril y captopril/diltiazem

respectivamente. La presión arterial al final del periodo de seguimiento fue de 146 ± 18 vs 145 ± 16 mm Hg la sistólica y de 81 ± 9 vs 78 ± 8 mm Hg la diastólica, grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente. La HbA_{1c} también fue comparable (inicial 7.9 ± 1.5 vs 8.4 ± 1.3 %, final 7.5 ± 1.6 vs 8.5 ± 1.7 %, grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente).

2.4- DATOS RETROSPECTIVOS

Con la intención de descartar que la diferente evolución de la excreción urinaria de albúmina en ambos grupos fuera debida a una diferente progresión desde antes de la randomización, se procedió a analizar retrospectivamente los datos de albuminuria disponibles del periodo entre 12 y 16 meses previos al inicio del estudio. Los datos obtenidos se reflejan en la figura 18. Se pudieron recuperar datos de albuminuria de dicho periodo (al menos dos muestras para calcular la media) de quince (75%) y ocho (62%) pacientes de los grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente. La excreción urinaria de albúmina determinada fue similar en los pacientes posteriormente randomizados al grupo de tratamiento con captopril (80 (39-176) mg/24h) respecto a los randomizados al grupo de tratamiento combinado (75 (32-134) mg/24h), indicando que la albuminuria era comparable más de un año antes de la randomización. Además, la albuminuria en ese periodo era inferior a la que se registró en el momento de la randomización en este subgrupo de pacientes (116 (40-282) mg/24h vs 98 (39-296) mg/24h, grupos captopril y captopril/diltiazem respectivamente), confirmando el curso progresivo de la excreción urinaria de albúmina en estos sujetos. El incremento paralelo de la albuminuria en ambos grupos

antes de la randomización apoya la conclusión de que la adición de diltiazem al tratamiento con el inhibidor del ECA fue el factor responsable de la ausencia de progresión de la enfermedad renal expresada por la albuminuria en el grupo de tratamiento combinado.

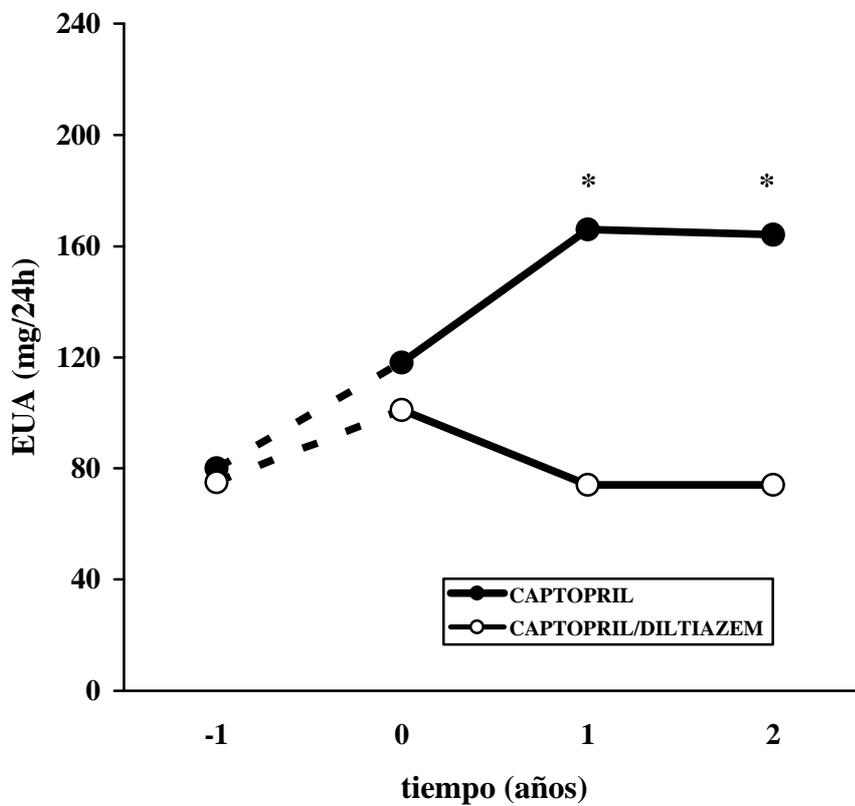


Figura 18. Evolución de la excreción urinaria de albúmina (expresada como mediana) en pacientes tratados con captopril (n=20) o con captopril y diltiazem (n=13) (con datos retrospectivos). La línea discontinua indica la evolución de la EUA en pacientes con datos disponibles de los meses 12-16 antes de la randomización (n=15 en grupo captopril y n=8 en grupo captopril/diltiazem). * p<0.05 captopril vs captopril/diltiazem.

Por el contrario, los pacientes del grupo de tratamiento captopril mostraron un incremento claro de la albuminuria desde la randomización tal como ya hemos descrito, de forma similar a lo que ocurría durante el año previo a la asignación a los grupos de tratamiento.

1- NEFROPATÍA DIABÉTICA INICIAL Y PERFIL DE RIESGO
CARDIOVASCULAR

1.1- PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos de nuestro estudio, población catalana con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía inicial (micro o macroalbuminuria con función renal conservada) fue del 34%. Analizando la afectación de cada uno de los territorios, las prevalencias de enfermedad coronaria, cerebrovascular, y vascular periférica fueron todas ellas mayores en nuestros pacientes que en la población catalana con diabetes tipo 2 sin nefropatía (Esmatjes E y cols., 1996) (tabla 16). Asimismo, la prevalencia de enfermedad coronaria fue muy superior a la reportada para la población general catalana (Plans P y cols., 1993).

Tabla 16. Prevalencia (%) de enfermedad cardiovascular en nuestro estudio comparada con otros datos en Cataluña

	C. ISQUÉMICA (%)	CEREBROVASCULAR (%)	EEII (%)
Plans y cols. 1993	3		
Esmatjes y cols. 1996	8	4	10
Población estudiada	16	9	15

EEII: afectación de extremidades inferiores

Estudios previos han demostrado que en nuestra área geográfica, a pesar del bajo riesgo cardiovascular global (Tunstall-Pedoe H y cols., 1999) y de forma similar a lo descrito en otras poblaciones, la diabetes tipo 2 incrementa el riesgo cardiovascular entre 2 y 4 veces (Plans P y cols., 1993; Esmatjes E y cols., 1996). Sin embargo, no se ha analizado en que medida la nefropatía inicial modifica el riesgo, y por tanto es poco conocido si el efecto protector del área geográfica atenúa el riesgo cardiovascular en los diabéticos con nefropatía incipiente. Este aspecto es importante porque un número considerable de diabéticos tipo 2 en nuestra zona, aproximadamente el 30%, están afectados de enfermedad renal inicial (Esmatjes E y cols., 1996). Nuestros resultados, mostrando que la presencia de nefropatía diabética incrementa la prevalencia de enfermedad cardiovascular, indican que en áreas con un riesgo cardiovascular bajo como la mediterránea, la nefropatía diabética, incluso en sus fases más precoces, multiplica el riesgo de forma similar a lo descrito en áreas con un mayor riesgo cardiovascular como las nórdicas y anglosajonas (Dinneen S y cols., 1997; Donn E y cols., 1999).

1.2- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las causas del aumento de riesgo cardiovascular en los pacientes con nefropatía diabética no están del todo esclarecidas. Los pacientes de nuestro estudio mostraron una alta prevalencia y agrupamiento de factores clásicos de riesgo cardiovascular. La hipertensión arterial estaba presente en el 83% de los pacientes, que es el doble del 41% reportado en la población diabética general catalana (Esmatjes E y cols., 1996) y entre tres y cuatro veces mayor que el 20-30% descrito

para la población catalana general (Plans P y cols., 1993; Masia R y cols., 1998). El impacto de las anomalías tensionales en estos pacientes aún es mayor si cabe teniendo en cuenta que la gran mayoría de los sujetos normotensos mediante la determinación convencional de la presión arterial tenían alteraciones en el registro tensional de 24 horas. Concretamente, el 90% presentaban disminución o ausencia del descenso fisiológico nocturno (patrón *non-dipping*), a pesar de normotensos considerando el promedio de 24 horas (inferior a 135/85 mm Hg). Por este motivo, podemos considerar que la práctica totalidad de los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía inicial de nuestro estudio tenían una presión arterial anormal, la mayoría identificados por la determinación habitual en la consulta y siendo por tanto catalogados de hipertensos y el resto mediante técnicas más sutiles como la MAPA. La influencia de estos trastornos tensionales sutiles sobre el riesgo cardiovascular puede ser importante ya que recientemente se ha publicado que los valores tensionales obtenidos mediante la MAPA y especialmente la ausencia de *dipping* nocturno son factores de riesgo cardiovascular independientes en poblaciones de otras áreas geográficas (Clement D y cols., 2003) y en subgrupos con diabetes mellitus en particular (Sturrock N y cols., 2000).

Al igual que en los pacientes de nuestro estudio, en otras poblaciones también se ha observado que los pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 presentan una elevada prevalencia de alteraciones en el perfil tensional de 24 horas y especialmente *non-dipping* (Wiegmann T y cols., 1990; Gilbert R y cols., 1994; Hansen K y cols., 1995; Khan N y cols., 1996; Cohen C y cols., 2001). De forma más específica aún, numerosos estudios sugieren, con resultados similares a los nuestros, que la población con diabetes y nefropatía tiene una prevalencia

especialmente elevada de alteraciones tensionales registradas mediante la MAPA (Moore W y cols., 1992; Hansen K y cols., 1994; Iwase M y cols., 1994; Poulsen P y cols., 1994). Aunque no es del todo conocido porqué la población diabética en general y los pacientes con nefropatía diabética en particular tienen con mayor frecuencia que el resto de la población alteraciones como el *non-dipping*, se cree que la disfunción neurovegetativa acompañante puede jugar un papel etiológico (Nakano S y cols., 1991; Poulsen P y cols., 1997).

La dislipemia estaba presente en el 81% de los pacientes, cifra muy superior al 24% reportado para la población catalana (Plans P y cols., 1993) y similar a la descrita en otras poblaciones no mediterráneas con nefropatía diabética (Gaede P y cols., 2003). Aunque el papel de las alteraciones lipídicas en la progresión de la nefropatía es controvertido, su importancia como factor de riesgo cardiovascular es indudable (Stamler J y cols., 1993).

El tabaquismo fue también un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente en la población de nuestro estudio. El hábito tabáquico actual o previo estaba presente en el 53% de pacientes con nefropatía inicial comparado con el 32% de la población diabética general que vive en Cataluña (Esmatjes E y cols., 1996). Además, fue el único factor de riesgo cardiovascular independientemente asociado con una mayor presencia de enfermedad cardiovascular en nuestro grupo de estudio. Estos datos subrayan, en pacientes con nefropatía, el particularmente deletéreo efecto del tabaco, que también ha sido relacionado con la iniciación y progresión de la propia enfermedad renal en la diabetes (Orth S y cols., 1997). Precisamente este posible papel inductor del tabaquismo sobre la aparición de la nefropatía diabética

podría contribuir a explicar el alto porcentaje de fumadores en nuestro estudio comparado con la población diabética general catalana.

La relación entre hipertensión arterial, dislipemia, y enfermedad cardiovascular está bien demostrada. En nuestro estudio la ausencia de relación estadísticamente significativa entre hipertensión, dislipemia, y la presencia de enfermedad cardiovascular se debió probablemente al pequeño número de pacientes libres de esos factores de riesgo. De cualquier forma, el agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular se asoció tal como cabe esperar con una mayor presencia de enfermedad cardiovascular. Además, la presencia de macroalbuminuria en lugar de microalbuminuria se asoció de forma independiente a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, apoyando la idea de que la nefropatía, por mecanismos no bien conocidos, es un factor para el desarrollo de la macroangiopatía independiente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (Morrish N y cols., 1990; Mattock M y cols., 1992; McLeod J y cols., 1995).

El control metabólico no fue diferente entre los pacientes con enfermedad cardiovascular y los libres de ella, sugiriendo que este aspecto juega un papel menos relevante en cuanto a la presentación de macroangiopatía, de forma similar a lo concluido en estudios como el UKPDS (UKPDS group, 1998 (b)). Asimismo, no hubo diferencias entre ambos sexos en cuanto a presentación de enfermedad cardiovascular, tal como habitualmente ocurre en otras poblaciones con diabetes mellitus en las que es un hecho habitual que el sexo femenino pierda el carácter protector que en la población general confiere en cuanto a la macroangiopatía (Kannel W y cols., 1979).

1.3- GRADO DE CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO

A pesar del alto riesgo cardiovascular de los pacientes de nuestro estudio, el tratamiento y control de sus factores de riesgo resultó ser claramente insuficiente. En la población general está ampliamente demostrado que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares. Esto es así para la hipertensión arterial (SHEP cooperative research group, 1991; Hansson L y cols., 1998; PROGRESS collaborative group, 2001; ALLHAT collaborative research group, 2002; Dahlof B y cols., 2002) y para el control lipídico en prevención primaria (Shepherd J y cols., 1995; Downs J y cols., 1998; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Sever P y cols., 2003) o secundaria (Scandinavian Simvastatin Survival Study group, 1994; The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group, 1998; White H y cols., 2000; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Cannon C y cols., 2004).

Aunque los datos en pacientes con diabetes son más limitados, las evidencias actuales sugieren que estos se benefician tanto o más que la población general del control de estos factores de riesgo. Está demostrado que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial el tratamiento hipotensor con diuréticos tiacídicos (ALLHAT collaborative research group, 2002), antagonistas del calcio de vida media prolongada (Hansson L y cols., 1998; Tuomilehto J y cols., 1999), bloqueantes beta-adrenérgicos (UKPDS group, 1998 (a)), antagonistas del receptor de la angiotensina II (Lindholm L y cols., 2002), o inhibidores del ECA (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000; Niskanen L y cols.,

2001) disminuye el riesgo cardiovascular, por lo que todos estos grupos farmacológicos están recomendados con ese fin en esta población. A pesar del posible incremento del riesgo cardiovascular que conlleva la ausencia de *dipping* nocturno, no existe por el momento evidencia del beneficio de tratar a estos pacientes si son normotensos mediante la determinación convencional de la presión arterial, aunque algunos estudios sugieren que el tratamiento con un inhibidor del ECA o un antagonista del calcio podría ser de utilidad en estas circunstancias (Czupryniak L y cols., 2001; Eguchi K y cols., 2001; Poulsen P y cols., 2001). Casi el 80% de nuestros pacientes recibían tratamiento hipotensor, la mitad de ellos con un inhibidor del ECA, pero solo el 21% de los tratados conseguían las cifras perseguidas de tensión arterial. Este resultado es similar al publicado en estudios en otras poblaciones, en los que en general ninguna revisión supera el 30-40% de consecución de los objetivos recomendados (Berlowitz D y cols., 1998; Hyman D y cols., 2001; Mac Farlane S y cols., 2002; Saydah S y cols., 2004).

Respecto al beneficio cardiovascular de la terapia hipolipemiente en pacientes con diabetes tampoco existen hoy dudas. Tradicionalmente la evidencia de este beneficio se ha obtenido del análisis *post hoc* de los subgrupos de pacientes con diabetes incluidos dentro de los grandes estudios realizados básicamente en prevención secundaria con estatinas (Goldberg R y cols., 1998; Haffner S y cols., 1999; Collins R y cols., 2003). Esta evidencia en cierta forma indirecta se ha confirmado recientemente con la publicación del estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) que por primera vez demuestra en población exclusivamente con diabetes tipo 2 que la prevención primaria con atorvastatina reduce el riesgo cardiovascular un 37% con un descenso del nivel de colesterol LDL

a cifras alrededor de 70 mg/dl (Colhoun H y cols., 2004). El tratamiento de la dislipemia era aún más deficitario que el hipotensor en nuestros pacientes, aunque cabe tener en cuenta en este punto que por las características secuenciales de los estudios que forman parte de esta tesis los datos fueron recogidos antes de la publicación de la mayoría de los estudios y recomendaciones actuales respecto a la dislipemia. Un perfil lipídico completo con colesterol LDL y HDL se había obtenido solo en 79 de los 123 pacientes. Menos de la mitad de los pacientes con dislipemia recibían tratamiento farmacológico, y solo el 9% obtenía un buen control. La cifra de colesterol LDL promedio fue de 3,8 mmol/l (145 mg/dl), lejos de la recomendación actual de 100 mg/dl aunque no tanto de la cifra de 130 mg/dl que se consideraba a finales de los años 90 como objetivo en la diabetes. De nuevo, este insuficiente control es similar al publicado por otros autores tanto en poblaciones de otros países como del nuestro (Frolkis J y cols., 1998; Grupo de Investigación del estudio Elipse, 2000). Al analizar el subgrupo con enfermedad cardiovascular ya conocida, el cual tiene un alto riesgo cardiovascular que debería merecer un tratamiento más intensivo de acuerdo con todas las recomendaciones establecidas, la situación no era diferente a la de la totalidad del grupo tal como también ocurría respecto al control tensional.

Además del demostrado y ya comentado beneficio del tratamiento hipotensor e hipolipemiente en la diabetes en general, un importante estudio danés (estudio Steno 2) publicado en el año 2003 y realizado precisamente en población con diabetes y nefropatía inicial (por tanto, pacientes similares a los de nuestro estudio excepto por el área geográfica de origen), demuestra el beneficio cardiovascular del tratamiento intensivo de estos factores de riesgo de forma integral mediante un

programa de intervención enérgico sobre la hipertensión arterial, la dislipemia, y otros aspectos como la antiagregación (Gaede P y cols., 2003).

Teniendo en cuenta el resultado de muchos de esos estudios y el hecho conocido de que el riesgo cardiovascular de la población diabética general parece ser equiparable al de la población no diabética que ya ha sufrido un evento cardiovascular (Haffner S y cols., 1998), los consensos internacionales actuales recomiendan en la diabetes un grado de control de los factores de riesgo tan estricto como en la prevención secundaria (Sheps S y cols., 1999; The Expert Panel, 2001; Chobanian A y cols., 2003). Así, en la actualidad ya se aboga por una cifra tensional inferior a 130/80 mm Hg (Chobanian A y cols., 2003) y un objetivo de colesterol LDL inferior a 100 mg/dl, habiéndose sugerido recientemente que en determinados casos como el paciente con diabetes en situación de prevención secundaria la cifra objetivo de colesterol sea 70 mg/dl (Grundy S y cols., 2004). Las causas de la falta de adecuación del control real al recomendado en los diferentes consensos son múltiples, pero la poca predisposición del médico a variar tratamientos e intensificarlos (lo que se ha denominado inercia médica) juega un papel muy relevante en determinados estudios en los que este aspecto se ha analizado en detalle (Berlowitz D y cols., 1998).

De todo lo comentado podemos concluir que la intensificación del tratamiento de la hipertensión y la dislipemia en los pacientes de nuestro estudio sería muy conveniente para acercarnos más a las recomendaciones establecidas y de esta forma disminuir su morbimortalidad cardiovascular.

2- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y PROGRESIÓN A FASES AVANZADAS

Nuestro trabajo muestra que, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial y microalbuminuria a pesar de tratamiento con inhibidores del ECA, la adición de diltiazem al tratamiento atenúa la progresión de la enfermedad renal. Los pacientes tratados con la combinación de captopril y diltiazem mostraron una clara reducción en la progresión a macroalbuminuria, y un menor incremento en valor absoluto de la excreción urinaria de albúmina que los pacientes tratados con el inhibidor del ECA en monoterapia. El efecto beneficioso de la adición de diltiazem tuvo lugar a pesar de las dosis menores de captopril en el grupo de tratamiento combinado respecto al de monoterapia y fue independiente de la cifra de presión arterial alcanzada y del control metabólico de la diabetes.

La presencia de microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es un importante factor de riesgo para la progresión a nefropatía avanzada e insuficiencia renal terminal (Mogensen C y cols., 1995; Bruno G y cols., 2003). En el pasado, el grado de albuminuria era considerado únicamente como un indicador de la magnitud del daño renal. Sin embargo, recientemente se ha ido acumulando evidencia que sugiere que la albuminuria *per se* puede ser nefrotóxica y que la albúmina filtrada y reabsorbida en el túbulo renal puede participar en la patogenia de la nefropatía, jugando un papel inductor en la reacción de fibrosis glomerular que lleva a la glomeruloesclerosis (Parving H, 1998; Remuzzi G y cols., 1998; Preston R, 1999). Por tanto, el grado de albuminuria por sí mismo se considera un factor relacionado con la progresión de la nefropatía (Remuzzi G y cols., 1998), de forma

que las estrategias terapéuticas y los agentes farmacológicos que se caractericen por una mayor potencia de reducción de la albuminuria pueden, en ese sentido, ofrecer un beneficio añadido. Las estrategias terapéuticas útiles para prevenir la progresión de la microalbuminuria a proteinuria e insuficiencia renal terminal en pacientes diabéticos incluyen la intensificación del control metabólico de la diabetes (UKPDS group, 1998 (b); Gaede P y cols., 1999; Levin S y cols., 2000), el abandono del hábito tabáquico (Sawicki P y cols., 1994; Orth S y cols., 1997), y la reducción de la presión arterial (Mogensen C, 1982; Kilaru P y cols., 1996; UKPDS group, 1998 (a); Gaede P y cols., 2003). Los efectos beneficiosos sobre la nefropatía diabética del tratamiento de la dislipemia y la reducción en la cantidad de proteína de la dieta están menos definidos y son más controvertidos (Pedrini M y cols., 1996; Parving H, 1998; Fried L y cols., 2001).

La terapia con agentes hipotensores juega un papel de primer orden en estos pacientes por el beneficio cardiovascular que aporta y que ya se ha comentado previamente y por ser la hipertensión arterial el factor implicado en la progresión de la nefropatía mejor definido y estudiado. Si bien en cuanto al riesgo cardiovascular lo más relevante parece ser la reducción tensional conseguida y no tanto los fármacos utilizados (UKPDS group, 1998 (c); ALLHAT collaborative research group, 2003), respecto a la progresión de la enfermedad renal determinados grupos farmacológicos parecen ser más ventajosos por su capacidad antiproteinúrica más allá del mero efecto hipotensor. Los inhibidores del ECA fueron los primeros fármacos en los que se describió ese efecto renoprotector específico (Lewis E y cols., 1993; Maki D y cols., 1995) por lo que habitualmente han sido fármacos recomendados como primera elección en los pacientes con diabetes, hipertensión arterial y nefropatía

diabética. En el año 2001 se publicaron tres estudios simultáneamente que demostraban, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, y nefropatía diabética, un efecto renoprotector específico de los antagonistas del receptor de la angiotensina II losartán e irbesartán (Brenner B y cols., 2001; Lewis E y cols., 2001; Parving H y cols., 2001) por lo que desde entonces son considerados, junto a los inhibidores del ECA, fármacos de elección en estos casos (American Diabetes Association, 2005).

Aunque menor que respecto a inhibidores del ECA y ARA-II, existe una evidencia sustancial que sugiere que los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem también poseen, en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, efectos renoprotectores antiproteinúricos independientes del efecto hipotensor en fases avanzadas de la enfermedad renal (Maki D y cols., 1995; Bakris G y cols., 1996). Se ha propuesto que estas acciones renoprotectoras específicas son debidas a efectos no hemodinámicos de estos fármacos, tales como una reducción en la permeabilidad glomerular, prevención de la fibrosis mesangial, o limitación de la gloméruloesclerosis (Kilaru P y cols., 1996; Taal M y cols., 2000; Mifsud S y cols., 2001). Asimismo, estudios previos han mostrado que en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía avanzada la combinación de un inhibidor del ECA con un antagonista del calcio no dihidropiridínico tiene un efecto reductor de la proteinuria mayor que cada fármaco por separado (Bakris G y cols., 1992; Bakris G y cols., 1997; Bakris G y cols., 1998). Este efecto antiproteinúrico añadido de la combinación tuvo lugar con dosis menores de cada fármaco y fue independiente de la reducción de presión arterial conseguida (Bakris G y cols., 1998). Sin embargo, el efecto renoprotector de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, sólo o en combinación con los

inhibidores del ECA, en fases iniciales de la nefropatía no es conocido y su eficacia en la prevención de la misma es controvertida (Ruggenti P y cols., 2004).

Nuestros resultados muestran que la adición de diltiazem frena la progresión de la albuminuria hacia macroalbuminuria en los pacientes en los que el inhibidor del ECA se muestra insuficiente para negativizar la albuminuria. En cambio, la excreción urinaria de albúmina aumentó significativamente en los pacientes que continuaron con captopril en monoterapia. Además, los resultados del análisis retrospectivo del periodo entre los meses 12 y 16 antes de la randomización, mostrando una evolución paralela de la excreción urinaria de albúmina en los pacientes posteriormente randomizados a los grupos captopril y captopril/diltiazem es una prueba más de que la divergente evolución de la excreción urinaria de albúmina en ambos grupos de tratamiento es atribuible a la adición de diltiazem. A lo largo del estudio los factores que podrían modificar la evolución de la excreción urinaria de albúmina (control metabólico, presión arterial, hábito tabáquico, perfil lipídico) se mantuvieron similares y comparables en ambos grupos. Únicamente la presión diastólica al final del estudio, no al final del primer año, era levemente menor en el grupo de tratamiento combinado, aunque no hubo en ningún momento diferencias estadísticamente significativas. Además, esta mínima diferencia no explica la diferente evolución de la excreción urinaria de albúmina en ambos grupos (Maki D y cols., 1995) que ya era detectable y estadísticamente significativa tras el primer año del estudio. El grado de control tensional alcanzado en ambos grupos fue claramente menor a lo que recomiendan hoy en día los diferentes consensos internacionales (Chobanian A y cols., 2003), aunque similar al obtenido en diversos estudios clínicos muy relevantes (UKPDS group, 1998 (a); Parving H y cols., 2001).

El control metabólico, expresado por la hemoglobina glicada, tendió a ser mejor en el grupo de tratamiento con captopril, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, teniendo en cuenta que un buen control metabólico tiene un efecto beneficioso sobre la excreción urinaria de albúmina, la mejor hemoglobina glicada en el grupo de tratamiento con captopril podría habernos conducido a una infraestimación del beneficio proporcionado por el tratamiento con diltiazem.

En resumen, nuestros resultados mostraron que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensos, y con microalbuminuria persistente a pesar del tratamiento con inhibidores del ECA, la adición de un antagonista del calcio no dihidropiridínico como el diltiazem se asoció con una estabilización de la excreción urinaria de albúmina y una menor progresión a macroalbuminuria. Esto sugiere que la combinación de los inhibidores del ECA con este subgrupo de los antagonistas del calcio debería ser considerada en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria de alto riesgo para progresar a nefropatía establecida, y en particular en aquellos en los que el inhibidor del ECA no es capaz de frenar el incremento de la albuminuria.

3- LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

El estudio transversal poblacional tuvo una limitación a remarcar, la ausencia de grupo control de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin nefropatía. La comparación la realizamos con los datos conocidos y publicados en una muestra de más de 1.000 pacientes con diabetes tipo 2 de la población catalana y que por tanto consideramos válida para ello. De hecho, las áreas de salud de las que provenían nuestros pacientes habían participado en ese estudio que se promovió desde la *Societat Catalana de Nefrologia*, la *Associació Catalana de Diabetis*, y el *Consell Assessor per la Diabetis*.

A pesar de que se detectaron veinte pacientes con microalbuminuria y normotensión el estudio MAPA se realizó solo a diez de ellos, debido a que el resto había iniciado al acabar la recogida de datos tratamiento específico con fármacos hipotensores y por tanto no cumplieron los criterios de selección para la realización de la MAPA.

El estudio prospectivo tuvo también limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes era limitado y el tratamiento asignado no fue ciego. Sin embargo, a pesar del número de pacientes en cada grupo, la randomización fue efectiva y logró distribuir a los pacientes de forma que ambos grupos fuesen comparables en los aspectos que tienen influencia bien conocida y demostrada sobre la progresión de la excreción urinaria de albúmina tales como la tensión arterial, el control metabólico y el tabaquismo. En segundo lugar, el diseño de nuestro trabajo incluyó únicamente pacientes hipertensos con microalbuminuria a pesar del tratamiento con inhibidores del ECA, por lo que desconocemos si la adición de diltiazem podría ofrecer también

un beneficio adicional a otros pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión con microalbuminuria como por ejemplo los que no han iniciado tratamiento hipotensor alguno.

Finalmente, en los pacientes de este estudio no se realizó determinación de presión arterial de 24 horas, por lo que no podemos descartar diferencias entre ambos grupos respecto al perfil tensional global que hubiesen podido influir en la evolución de la albuminuria.

Las conclusiones derivadas del trabajo de esta tesis doctoral son:

- 1- En una población mediterránea de bajo riesgo cardiovascular global, la presencia de nefropatía diabética inicial en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia a un riesgo cardiovascular muy superior al presente en la población diabética sin nefropatía, tal y como ocurre en otras poblaciones mejor estudiadas como las nórdicas y anglosajonas.
- 2- Los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía inicial de nuestra población presentan una alta prevalencia y tendencia al agrupamiento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.
- 3- La hipertensión arterial es el factor de riesgo más prevalente en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía inicial de nuestro estudio, e incluso en los escasos pacientes normotensos hay una elevada prevalencia de disminución o ausencia del descenso fisiológico nocturno de la presión arterial, lo que hace que prácticamente todos los pacientes de nuestra población de estudio tengan anomalías tensionales.
- 4- El grado de tratamiento y control de los factores de riesgo, especialmente hipertensión arterial y dislipemia, en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía inicial de nuestro estudio es claramente deficiente. Por tanto, un mejor y más intensivo tratamiento debería ser una medida a implementar en el cuidado habitual de esta población de cara a reducir su morbimortalidad.

- 5- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, y microalbuminuria persistente a pesar de como mínimo un año de tratamiento con un inhibidor del ECA, la adición un antagonista del calcio no dihidropiridínico como el diltiazem tiene un efecto beneficioso sobre la enfermedad renal, caracterizado por una menor progresión de la microalbuminuria, que la monoterapia con el inhibidor del ECA.

- 6- El efecto beneficioso en cuanto a la progresión de la nefropatía diabética de la combinación entre el captopril y el diltiazem respecto a la monoterapia con el inhibidor del ECA es independiente de la presión arterial y del control metabólico, sugiriendo que el antagonista del calcio no dihidropiridínico tiene un efecto renoprotector en la fase de microalbuminuria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler A, Stevens R, Manley S, Bilous R, Cull C, Holman R. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.

ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.

American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl 1): S4-S37.

American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(suppl.1): S33-S50.

Bakris G. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1990; 112: 707-708.

Bakris G, Barnhill B, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetics humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-919.

Bakris G, Copley J, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-1650.

Bakris G, Weir M, DeQuattro V, McMahon G. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 1283-1289.

Bakris G, Weir M, Secic M et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991-2003.

Bakris G, White D. Effects of an ACE inhibitor combined with a calcium channel blocker on progression of diabetic nephropathy. *J Human Hypertension* 1997; 11: 35-38.

Barnett A, Bain S, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.

Berlowitz D, Ash A, Hickey E et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-1963.

Biolo H, Thijssen S, De Knijff P, Stehouwer C, Kluft C. ACE and ANG gene polymorphism and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1037.

Bjorklund K, Lind L, Zethelius B et al. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; 22: 1691.

Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.

Brown S, Walton C, Crawford P, Bakris G. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int.* 1993; 43: 1210-1218.

Bruno G, Biggeri A, Merletti F et al. Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in type 2 diabetes: a 10-year prospective study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2353-2358

Bruno G, Merletti F, Biggeri A et al. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150-2155.

Cannon C, Braunwald E, McCabe C et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.

Caramori M, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient?. *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408.

Castell C, Goday A, Lloveras G. Epidemiología de la diabetes mellitus. En: Gomis R y cols. Editores. Diabetes mellitus. Editorial El Médol: Tarragona 1996: 27-43.

Chase H, Garg S, Marshall G, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. JAMA 1991; 265: 614-617.

Chobanian A, Bakris G, Black H et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 2407-2415.

Cohen C, Filho F, de Fatima Gonçalves M, de Brito Gomes M. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2001; 53: 85-90.

Colhoun H, Betteridge D, Durrington P et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-696.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.

Czupryniak L, Wisniewska-Jaronsinska M, Drzewoski J. Trandolapril restores circadian blood pressure variation in normoalbuminuric-normotensive type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 75-79.

Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.

Dinneen S, Gerstein H. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.

Donn E, Burton C, Feest T. The care of patients with diabetic nephropathy: audit, feedback, and improvement. *QJM* 1999; 92(8): 443-449.

Downs J, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-1622.

Dudley C, Keavney B, Stratton I, Turner R, Ratcliffe P. UKPDS 15. Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. Kidney Int 1995; 48: 1907-1911.

Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Verges B. Significant improvement of apolipoprotein B-containing lipoprotein metabolism by insulin treatment in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 27-35.

Eguchi K, Kario K, Shimada K. Effects of long-acting ACE inhibitor (temocapril) and long-acting Ca channel blocker (amlodipine) on 24-h ambulatory BP in elderly hypertensive patients. J Hum Hypertens 2001; 15: 643-648.

Epstein F. Hyperglycemia: a risk factor in coronary disease. Circulation 1967; 36: 609-619.

Epstein M. Calcium antagonists and renal protection. Current status and future perspectives. Arch Intern Med 1992; 152: 1573-1584.

Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *Diabetes Res Clin Prac* 1996; 32: 157-163.

Eurich D, Majumdar S, Tsuyuki R, Johnson J. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1330-1334.

European Dialysis and Transplant Association. Report on management of renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: suppl 7: 1-32.

European Region of the International Diabetes Federation. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-730.

Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939.

Farmer C, Goldsmith D, Quin J et al. Progression of diabetic nephropathy. Is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level?. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 635-639.

Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.

Freedman B, Tuttle A, Spray B. Familial predisposition to nephropathy in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 710-713.

Fried L, Orchard T, Kasiske B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269.

Frolkis J, Zyzanski S, Schwartz J, Suhan P. Physician noncompliance with the 1993 national cholesterol education program (NCEP-ATPII) guidelines. *Circulation* 1998; 98: 851-855.

Fuller J, Keen H, Jarrett R et al. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 1979; 2: 964-966.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

Gaede P, Vedel P, Parving H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.

Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic subjects. Dippers and non-dippers. *Diabetes Care* 1994; 17: 824-827.

Goldberg R, Mellies M, Sacks F et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.

Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A. The health care costs of diabetic nephropathy in the United States and the United Kingdom. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 18-26.

Grundy S, Cleeman J, Merz C et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.

Grupo de Investigación del Estudio Elipse. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la provincia de Ciudad Real. Efectividad de la terapéutica hipolipemiente en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 321-325.

Haffner S, Alexander C, Cook T et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose

levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.

Haffner S, Gonzales C, Valdez R et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic stage? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993; 36: 1002-1006.

Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.

Hansen H, Rossing P, Tarnow L, Nielsen F, Jensen B, Parving H. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 579-585.

Hansen K, Christensen C, Andersen P, Pedersen M, Christiansen J, Mogensen C. Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 847-854.

Hansen K, Poulsen P, Christiansen J, Mogensen C. Determinants of 24-h blood pressure in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 529-535.

Hansen K, Poulsen P, Mogensen C. Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl 1): S134-S140.

Hansen K, Poulsen P, Mogensen C. 24-h blood pressure recordings in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 237-240.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

Heitzer T, Krohn K, Albers S, Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelium dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1435-1438.

Holl R, Heinze E, Pavlovic M, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1151-1157.

Hollenberg N, Fisher N, Price D. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-392.

Hyman D, Pavlik V. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345: 479-486.

Inaba M, Negishi K, Takahashi M et al. Increased night:day blood pressure ratio in microalbuminuric normotensive NIDDM subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 161-166.

Ingelfinger J. Ambulatory blood-pressure monitoring as a predictive tool. *N Engl J Med* 2002; 347: 778-779.

Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

Israili Z, Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.

Iwase M, Kaseda S, Iino K et al. Circadian blood pressure variation in non-insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 43-50.

Jacobson H. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423.

Jameel N, Pughja A, Mitchell B, Stern M. Dietary protein intake is not correlated with clinical proteinuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 178-183.

Jarret R, Viberti G, Argyropoulos A, Hill R, Mahmud U, Murrells T. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1984; 1: 17-19.

Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin dependent) diabetes with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142-145.

Jones S, Close C, Mattock M, Jarrett R, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1989; 298: 487-490.

Joyce A, Iacoviello J, Nag S et al. End-stage renal disease associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2829-2835.

Kannel W, Mc Gee D. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-2038.

Khan N, Couper J. Diurnal variation of blood pressure in adolescents with type 1 diabetes: dippers and non-dippers. Diabet Med 1996; 13: 531-535.

Khattar A, Senior R, Lehiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a ten-year follow-up study. Circulation 1998; 98: 1892.

Kilaru P, Bakris G. ACE inhibition or calcium-channel blockade: renal implications of combination therapy versus a single agent. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28(supl.4): S34-S44.

Klahr S, Levey A, Beck G et al. The effects of dietary proteins restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330: 877-884.

Knoops K, de Groot L, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004; 292: 1490-1492.

Levin S, Coburn J, Abairra C et al. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1478-1485.

Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.

Lewis E, Hunsicker L, Clarke W et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.

Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.

Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progresión to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.

Mac Farlane S, Jacober S, Winer N, Kaur J. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care* 2002; 25: 718-723.

MacLeod J, Lutale J, Marshall S. Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 610-616.

Maki D, Ma J, Louis T, Kasiske B. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080.

Manson J, Colditz G, Stampfer M et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147.

Marre M, Bernadet P, Gallois Y et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-388.

Masia R, Pena A, Marrugat J et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.

Mattock M, Morrish N, Viberti G, Keen H, Fitzgerald A, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-741.

Mc Eneny J, O'Kane M, Moles K et al. Very low density lipoprotein subfractions in type II diabetes mellitus: alterations in composition and susceptibility to oxidation. *Diabetologia* 2000; 43: 485-493.

Mifsud S, Allen T, Bertram J et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia* 2001; 44: 878-882.

Mitch W. Treating diabetic nephropathy. Are there only economic issues?. *N Engl J Med* 2004; 351: 1934-1936.

Mogensen C. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685-688.

Mogensen C. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-689.

Mogensen C. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.

Mogensen C, Keane W, Bennett P et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.

Mogensen C, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440-1444.

Moore W, Donaldson D, Chonko A, Ideus P, Wiegmann T. Ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992; 41: 1035-1041.

Morrish N, Stevens L, Head J, Fuller J, Jarrett R, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO multinational study of vascular disease in diabetics) II: associated risk factors. *Diabetologia* 1990; 33: 542-548.

Mulec H, Blohme G, Grande B, Bjorck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 651-655.

Nakano S, Uchida K, Kigoshi T et al. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 1991; 14: 707-711.

Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in type 2 diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-641.

Nelson R, Knowler W, Pettitt D, Saad M, Charles M, Bennett P. Assessing risk of over nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1761-1765.

Nelson R, Newman J, Knowler W. Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1988; 31: 730-736.

Nelson R, Pettit D, Carraher M, Baird R, Knowler W. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1499-1504.

Nielsen S, Schmitz A, Poulsen P, Hansen K, Mogensen C. Albuminuria and 24-h ambulatory blood pressure in normoalbuminuric and microalbuminuric NIDDM patients. A longitudinal study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1434-1441.

Nielsen S, Schmitz O, Moller N et al. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993; 36: 1079-1086.

Nieto F, Alonso J, Chambless L et al. Population awareness and control of hypertension and hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 677-684.

Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ β -blocker-based treatment regimen. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-2096.

O'Brien E, Beevers G, Lip G. Blood pressure measurement. Part III Automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1110-1114.

O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.

Olivarius N, Andreasen A, Keiding N, Mogensen C. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients: cross sectional data from the population-based study Diabetes Care in General Practice, Denmark. *Diabetologia* 1993; 36: 1007-1016.

Omboni S, Parati G, Palatini P et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16: 733-738.

Orth S, Ritz E, Schrier R. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669-1677.

Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean-style diet. *East Mediterr Health J* 2002; 8: 593-602.

Parving H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998; 41: 745-759.

Parving H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen C. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care* 2002; 25: 406-407.

Parving H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.

Parving H, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2509-2517.

Paterson A, Mancia G, Fitzgerald G. Proceedings of the symposium on smoking: A risk factor for cardiovascular disease. *Am Heart J* 1988; 115(Suppl 2): S240-S294.

Patrick A, Leslie P, Clarke B, Frier B. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Med* 1990; 7: 902-908.

Pedrini M, Levey A, Lau J, Chalmers T, Wang P. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 627-632.

Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster R. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens Suppl* 1989; 7: S3.

Pettitt D, Saad M, Bennett P, Nelson R, Knowler W. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-443.

Pickering T, James G, Boddie C et al. How common in white coat hypertension?. *JAMA* 1988; 259: 225-228.

Plans P, Pardell H, Salleras L. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Catalonia (Spain). *Eur J Epidemiol* 1993; 9(4): 381-389.

Plans P, Treserras R, Pardell H, Salleras L. Epidemiology of arterial hypertension in the adult population of Catalunya. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 369-372.

Poulsen P, Ebbelohj E, Hansen K, Mogensen C. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 718-725.

Poulsen P, Ebbelohj E, Nosadini R et al. Early ACE-I intervention in microalbuminuric patients with type 1 diabetes: effect on albumin excretion, 24 h ambulatory blood pressure, and renal function. *Diabetes Metab* 2001; 27: 123-128.

Poulsen P, Hansen K, Mogensen C. Ambulatory blood pressure in the transition from normo-microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248-1253.

Preston R. Renoprotective Effects of antihypertensive drugs. *AJH* 1999; 12:19S-32S.

PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.

Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289.

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.

Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules?. *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.

Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.

Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.

Ritz E, Ogata H, Orth S. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26: Suppl 4: 54-63

Rossing K, Christensen P, Jensen B, Parving H. Dual blockade of the rennin-angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95-100.

Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek, Parving H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-2274.

Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova A et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.

Ryan M, Mc Inerney D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Diabetes and the mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* 2000; 93(2): 85-91.

Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomi Y, Ikeda Y. Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *Jpn J Med* 1990; 29: 156-163.

Sawicki P, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-131.

Saydah S, Eberhardt M, Loria C, Brancati F. Age and the burden of death attributable to diabetes in the Unites States. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 714-719.

Saydah S, Fradkin J, Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-342.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.

Schmidt S, Schone N, Ritz E. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? The Diabetic Nephropathy Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1176-1181.

Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Bergis K, Ritz E. Excess of DD homozygotes in haemodialysed patients with type II diabetes. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 427-429.

Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Ganetn D, Ritz E. The M235T variant of the angiotensinogen gene and nephropathy in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 104-107.

Schrott H, Bittner B, Vittinghoff E et al. Adherence to National Cholesterol Education Program treatments goals in postmenopausal women with heart disease. *JAMA* 1997; 277: 1281-1286.

Sever P, Dahlof B, Poulter N et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial -

Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.

Shepherd J, Cobbe S, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307,

Sheps S. Overview of JNC VI: New directions in the management of hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 1999; 12: 65S-72S.

Solomon C. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 457-459.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.

Standl E, Stiegler H. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the Greater Munich area. *Diabetologia* 1993; 36: 1017-1020.

Stern M, Patterson J, Haffner S, Hazuda H, Mitchell B. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. *JAMA* 1989; 262: 360-364.

Sturrock N, George E, Pound N, Stevenson J, Peck G, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 360-364.

Taal M, Brenner B. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensinII antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803-1817.

Tabei B, Al Kassab A, Ilag L, Zawacki C, Herman W. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care* 2001; 24: 1560-1566.

Tarnow L, Cambein F, Rossing P et al. Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 489-494.

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: 977-986.

The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.

The Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

The Expert Panel. Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.

The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.

The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-592.

Torbjörnsdotter T, Jaremko J, Berg U. Nondipping and its relation to glomerulopathy and hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 510-516.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-years results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.

Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager W et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998 (c); 317: 713-720.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998 (b); 352: 837-853.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38, *Br Med J* 1998 (a); 317: 703-713.

Uusiputa M, Sitonen O, Penttila I, Aro A, Pyorala K. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 191-194.

Valentino V, Wilson M, Weart W, Bakris G. A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2367-2372.

Van den Hoogen P, Feskens E, Nagelkerke N, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1-8.

Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2000; 35: 844-849.

Verschuren W, Jacobs D, Bloemberg B et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 274: 131-136.

Viberti G, Mogensen C, Groop L et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-279.

Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2257-2260

White H, Simes R, Anderson N et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-326.

White W. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 2377-2378.

Wiegmann T, Herron K, Chonko A, Mac Dougall M, Moore M. Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1990; 39: 1556-1560.

Yang W, Hwang S, Chiang S, Chen H, Tsai S. The impact of diabetes on economic costs in dialysis patients: experiences in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(suppl 1): S47-S54.

Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996; 50:657-664.

Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson H. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE ESTA TESIS DOCTORAL

1- COMUNICACIONES A CONGRESOS

El trabajo relacionado con esta tesis doctoral y sus resultados parciales y finales han dado lugar a diversas comunicaciones aceptadas en congresos tanto nacionales como internacionales:

- Pérez-Maraver M, Carrera MJ, Vinzia C, Gómez N, Micaló T, Sahún M, Soler J, Montanya E. Beneficio de la terapia combinada captopril-diltiazem frente a la monoterapia con captopril en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos y con microalbuminuria.

I Congreso de la Federación Española de Diabetes, XV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Bilbao 13-16 Mayo 2000.

- Pérez Maraver M, Carrera MJ, Vinzia C, Gómez N, Micaló T, Sahún M, Soler J, Montanya E. Beneficial effect of captopril-diltiazem vs captopril in type 2 diabetic, hypertensive, microalbuminuric patients.

XXXVI Annual Meeting EASD, Jerusalem 18-21 Sept.2000

- Perez Maraver M, Carrera MJ, Vinzia C, Gómez N, Micaló T, Sahun M, Soler J, Montanya E. Beneficial effect of captopril-diltiazem vs captopril in type 2 diabetic, hypertensive, microalbuminuric patients.

XXXVII Annual Meeting EASD, Glasgow 9-13 Sept.2001.

- M.Pérez-Maraver, M.Carrera, C.Vinzia, T.Micaló, N.Gómez, M.Sahún, J.Soler and E.Montanya. Beneficio del tratamiento combinado captopril-diltiazem en pacientes con DM 2, hipertensión y microalbuminúria.

6º Congreso de l'Associació Catalana de Diabetis, Barcelona. Septiembre 2001.

2- PUBLICACIONES

Los resultados de los dos estudios básicos de que consta esta tesis han dado lugar a dos publicaciones, una nacional y otra internacional:

- M Pérez-Maraver, M^aJ Carrera, G Vinzia, T Micalo, N Gómez, M Sahún, J Soler, E Montanya. Nefropatía diabética inicial y enfermedad cardiovascular en una población mediterránea: factores de riesgo y grado de tratamiento.

Revista Clínica Española 2004; 204: 255-259.

- M Pérez-Maraver, M^aJ Carrera, T Micalo, M Sahun, G Vinzia, J Soler, E Montanya. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment.

Diabetes Res Clin Pract (en prensa, aceptado 21-2-2005).

