

# Document de consens sobre nefropatia diabètica

Eduard Montanya<sup>1</sup>, Conxa Castell<sup>1</sup>, Teresa González<sup>3</sup>, Xavier Mundel<sup>2</sup>, Anna Sanmartí<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associació Catalana de Diabetis. <sup>2</sup> Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

<sup>3</sup> Societat Catalana de Nefrologia. Barcelona.

## Introducció

La diabetis ha esdevingut la causa més comuna d'insuficiència renal terminal als Estats Units i a Europa i és una de les causes més importants de mortalitat en els malalts amb diabetis mellitus. La nefropatia diabètica apareix en el 30% dels malalts amb diabetis tipus 1 i, encara que alguns estudis recents han suggerit que la incidència podria estar disminuint degut a un millor control metabòlic, d'altres no han trobat canvis. A Catalunya, el 44% dels pacients amb diabetis tipus 1 de més de 20 anys d'evolució presenten nefropatia diabètica. Pel que fa als pacients amb diabetis tipus 2, el 33% tenen nefropatia diabètica. La major incidència de diabetis tipus 2 fa que aquests malalts representin la majoria (86%) dels malalts diabètics que entren en programes de diàlisi; a més, el previsible augment de diabetis tipus 2 en la població pot conduir a un augment en el nombre de malalts amb insuficiència renal per nefropatia diabètica. A Catalunya, en els darrers 10 anys el Registre de Malalties Renals indica que la incidència i la prevalença de la nefropatia diabètica en els nous casos de tractament substitutiu renal gairebé s'han duplicat, passant del 12,0% al 20,8%, i del 5,0% al 9,5%, respectivament. Estudis recents han demostrat que tant l'inici com el curs de la nefropatia diabètica es poden modificar de manera significativa mitjançant diverses intervencions, en especial si són aplicades precoçment en el desenvolupament d'aquesta complicació.

Per a l'elaboració d'aquest document s'han tingut en compte les revisions recents sobre el tema, estudis d'especial significació, les recomanacions de l'*American Diabetes Association*, i el document de consens elaborat per la *Sociedad Española de Diabetes*, la *Sociedad Española de Endocrinología*, la *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria* i la *Sociedad Española de Nefrología*.

## Història natural de la nefropatia diabètica

En el moment del diagnòstic de la diabetis tipus 1 hi ha uns canvis funcionals, caracteritzats per un augment del flux plasmàtic renal i del filtrat glomerular i uns 3 anys després es poden detectar canvis histològics característics com l'augment de la matriu mesangial, l'engruiximent de la membrana basal glomerular i tubular, o hialinosi arteriolar. Clínicament, però, l'evidència més precoç de l'existència de nefropatia és la presència de microalbuminúria, és a dir, de nivells baixos però anormals (>30 mg/dia) d'albumina a l'orina, que és detectable als 5-15 anys del diagnòstic de la diabetis tipus 1. Els pacients amb microalbuminúria es considera que tenen una nefropatia diabètica incipient. Sense intervencions específiques, el 80% dels individus amb diabetis tipus 1 i microalbuminúria persistent presenten un increment de l'excreció urinària d'albumina del 10% al 20% cada any, i progressen a la fase de nefropatia establerta o macroalbuminúria (>300 mg/24 h). Una cop establerta la nefropatia, el filtrat glomerular disminueix gradualment, en una proporció que és molt variable d'un individu a un altre (2-20 mL/min/any) i la insuficiència renal terminal és present en el 50% dels malalts als 10 anys d'evolució de la nefropatia, i en el 75% als 20 anys.

Els malalts amb diabetis tipus 2 poden presentar microalbuminúria, i fins i tot nefropatia establerta, ja en el mateix moment del diagnòstic de la malaltia, degut a l'existència de diabetis durant anys abans del diagnòstic. Per altra banda, en la diabetis tipus 2 la presència d'albuminúria no sempre indica la presència de nefropatia diabètica, tal com han demostrat estudis biòpsics. Sense intervencions específiques, el 20%-40% de pacients amb diabetis tipus 2 i microalbuminúria progressen cap a la nefropatia establerta, i d'ells el 20% tindran una insuficiència renal terminal als 20 anys de nefropatia establerta. Un cop el filtrat glomerular comença a baixar, l'evolució és similar en els dos tipus de diabetis. El major risc de mort per malaltia coronària en la població amb diabetis 2 pot fer, però, que molts dels pacients amb nefropatia incipient no arribin a la insuficiència renal terminal.

La progressió de microalbuminúria a insuficiència renal té una variabilitat racial considerable, i el risc de progressar a insuficiència renal és generalment més elevat en no caucàsics.

Correspondència: Dr. Eduard Montanya

CSUB - Hospital de Bellvitge

Unitat d'Endocrinologia (13-2)

08907 L'Hospitalet de Llobregat

Tel. 93 403 58 04

Fax 93 260 75 61

Adreça electrònica: montanya@bellvitge.bvg.ub.es

## Detecció de la nefropatia

### Importància de la detecció precoç

La detecció precoç de nefropatia diabètica incipient, caracteritzada per la presència de microalbuminúria, és particularment important perquè en aquesta fase és possible evitar-ne la progressió, mentre que és més difícil evitar la progressió un cop s'ha arribat a la fase de nefropatia establerta. A més a més, la microalbuminúria és també un marcador d'increment de morbiditat i mortalitat cardiovascular tant en la diabetis tipus 1 com tipus 2. Per tant, la microalbuminúria és un indicador per a detectar una possible malaltia vascular i per a fer una intervenció enèrgica per tal de reduir els factors de risc cardiovascular.

### Mètode de detecció

La determinació de l'excreció urinària d'albúmina (EUA) es farà anualment. Atès que la microalbuminúria rarament apareix en la diabetis 1 de curta evolució o abans de la pubertat, el cribratge s'ha de fer a partir de la pubertat i després de 5 anys d'haver-se iniciat la malaltia. En canvi, a la diabetis tipus 2, degut a la dificultat per a precisar la data d'inici de la diabetis, el cribratge es farà ja en el moment del diagnòstic.

El cribratge de microalbuminúria es pot fer mitjançant tres mètodes: 1) determinació del quocient albúmina/creatinina en una mostra d'orina a l'atzar; 2) en orina de 24 hores, que permet mesurar simultàniament l'aclariment de creatinina si es determina també la creatinina en plasma; 3) en orina minutada (per exemple, de la nit).

La determinació del quocient albúmina/creatinina en una mostra d'orina a l'atzar sol ésser el mètode més fàcil de dur a terme en una consulta i, en general, proporciona una informació acurada. Cal que sigui, preferentment, la primera orina del matí per evitar la variació diürna que hi ha en l'excreció d'albúmina. Cal tenir present que l'excreció urinària de creatinina és major en homes que en dones, que varia amb l'edat, i que el mètode usat per a determinar la creatinina pot modificar el valor del quocient. Tenint en compte aquests factors, recentment s'ha proposat usar com a valor discriminador un quocient albúmina/creatinina de fins a 1,8 g/mol (16 mg/g) en homes i de fins a 2,5 g/mol (22 mg/g) en dones, xifres lleugerament inferiors als valors habitualment publicats (Taula 1). És convenient que les diferents recollides d'orina segueixin una uniformitat de temps per al mateix individu. Cal utilitzar proves específiques per determinar la microalbuminúria, ja que les estàndards que es fan servir per detectar la proteïnúria no són prou sensibles per mesurar aquests nivells. En cas de no disposar de les tècniques anteriors, el cribratge també es pot dur a terme amb pastilles o tires reactives, ja que tenen una sensibilitat i especificitat acceptables, sempre que ho realitzi personal ensinistrat. Convé tenir present que les tires reactives són subjectes a possibles errors per alteracions en la concentració d'orina ja que només indiquen la concentració i no corregeixen el

resultat per la creatinina com ho fa el quocient albúmina/creatinina i, per tant, tots els resultats positius obtinguts amb pastilles o tires reactives s'han de confirmar mitjançant els mètodes més específics.

Per a establir el diagnòstic de microalbuminúria cal que l'EUA sigui  $>30$  mg/24 h (equivalent a  $>20$  µg/min en orina minutada o  $>30$  mg/g de creatinina en una mostra a l'atzar) en, com a mínim, dues de tres determinacions consecutives, realitzades en un període de 3-6 mesos. La hiperglicèmia aguda, l'exercici, les infeccions urinàries, la hipertensió greu, la insuficiència cardíaca i les malalties febrils agudes poden causar elevacions transitòries en l'EUA; per tant, la detecció d'EUA no es practicarà si hi ha alguna d'aquestes condicions. Si l'EUA és  $>300$  mg/24 h (equivalent a  $>200$  µg/min en orina minutada o  $>300$  mg/g de creatinina en una mostra a l'atzar) s'establirà el diagnòstic de nefropatia establerta o macroalbuminúria (Taula 1).

## Prevençió i tractament de la nefropatia diabètica

### Control de la glucèmia

El control metabòlic estricte és un aspecte crucial del tractament del malalt diabètic en la fase de microalbuminúria. En pacients amb diabetis tipus 1 està ben establert que el tractament intensificat de la diabetis pot reduir significativament el risc de desenvolupar microalbuminúria i també la progressió de microalbuminúria a macroalbuminúria. El recent estudi *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha mostrat que el control de la glucèmia té uns beneficis similars en els malalts amb diabetis tipus 2, com ja havien suggerit estudis previs. Aquests resultats indiquen que el control metabòlic estricte, si es fa efectiu en fase de microalbuminúria, pot alentir la progressió de la nefropatia. El tractament tindrà com a objectiu mantenir un perfil glicèmic tan proper al normal com sigui possible, amb HbA<sub>1c</sub> inferior al 7,0% (per valors de normalitat  $<6,0\%$ ), bo i recordant, però, que qualsevol reducció en els nivells glicèmics té un efecte beneficiós. Es recomana la col·laboració de l'endocrinòleg si no s'aconsegueix aquest objectiu.

En els malalts amb nefropatia establerta, i especialment amb insuficiència renal, no s'ha demostrat que el control metabòlic estricte alenteixi la progressió de la malaltia renal. Cal tenir present, a més, que els malalts amb insuficiència renal tenen un control metabòlic més difícil, són més propensos a la hipoglicèmia, i sovint presenten malaltia cardiovascular. Per tant, l'objectiu del control metabòlic recomanat en aquests malalts és menys estricte, amb una HbA<sub>1c</sub> entre 7,0% i 8,0%. Els malalts tenen un elevat risc degut a l'empitjorament d'altres complicacions de la diabetis, particularment la retinopatia; per aquest motiu, el control metabòlic adequat segueix essent primordial.

TAULA 1. Diagnòstic de nefropatia diabètica segons l'excreció urinària d'albúmina

Estadi de la nefropatia	Orina de 24 hores	Índex albúmina/creatinina	Orina minutada
Normal	< 30 mg/24 h	< 30 µg/g creatinina	< 20 µg/min
Microalbuminúria (nefropatia incipient)	30-300 mg/24 h	30-300 µg/g creatinina	20-200 µg/min
Microalbuminúria (nefropatia establerta)	> 300 mg/24 h	> 300 µg/g creatinina	> 200 µg/min

### Control de la hipertensió

La hipertensió s'associa a nefropatia diabètica i és el factor conegut més important en la progressió cap a insuficiència renal. En els pacients amb diabetis tipus 1, la hipertensió es deu a la nefropatia diabètica subjacent i les xifres de tensió arterial acostumen a augmentar quan els pacients desenvolupen microalbuminúria o poc després. En canvi, en els pacients amb diabetis tipus 2, la hipertensió ja és present en una tercera part dels pacients quan es diagnostica la diabetis, i pot formar part de la síndrome d'insulinorresistència. A més a més, la hipertensió dels pacients amb diabetis tipus 2 pot estar relacionada amb una nefropatia diabètica subjacent, pot tractar-se d'una hipertensió essencial coexistent o pot ser deguda a altres causes com malaltia vascular.

La hipertensió accelera la progressió de la nefropatia diabètica i s'ha demostrat que el seu control pot frenar la progressió de la nefropatia. En els malalts amb microalbuminúria, el tractament hipotensor pot reduir l'EUA o alentir-ne l'augment, i en els malalts amb nefropatia clínica redueix la caiguda del filtrat glomerular. Un tractament antihipertensiu apropiat pot augmentar significativament l'esperança de vida dels pacients amb diabetis tipus 1, reduint a la meitat la mortalitat i la necessitat de diàlisi i de trasplantament. A l'estudi UKPDS, el control de la tensió arterial va mostrar, a més a més, un gran benefici en la progressió de la retinopatia diabètica.

Partint de les dades més recents, l'objectiu del tractament antihipertensiu és mantenir xifres de tensió arterial inferiors a 130/85 mmHg. En el cas de la hipertensió sistòlica aïllada (pressió arterial sistòlica >140 mmHg amb una pressió arterial diastòlica < 90 mmHg), l'objectiu inicial del tractament és reduir-la com a mínim per sota de 160 mmHg per als malalts que presentin una pressió superior o igual a 180 mmHg; per als qui tenen una pressió sistòlica entre 160 i 179 mmHg és reduir-la 20 mmHg. Un cop assolits aquests objectius inicials, convé reduir més les xifres de pressió arterial en funció de la tolerància del malalt, si l'edat o la presència de malaltia cardiovascular o cerebrovascular de base no ho contraindiquen. Es recomana que els malalts amb proteïnúria i hipertensió de difícil control siguin remesos al nefròleg.

*Mesures higiènico-dietètiques.* Per al tractament de la hipertensió arterial les modificacions de l'estil de vida són fonamentals. Es recomana aprimar-se, reduir el consum

de sal (menys de 6 g de clorur sòdic per dia), moderar el consum d'alcohol (menys de 20-30 g d'etanol en homes i de 10-20 g en dones), augmentar l'exercici físic (exercici aeròbic moderat 3-4 vegades a la setmana) i abandonar el tabac. Un compliment estricte d'aquestes mesures és molt efectiu en la reducció de la pressió arterial i, a més a més, té el benefici afegit de reduir els altres factors de risc cardiovascular, la qual cosa és particularment important en els malalts amb nefropatia diabètica.

*Tractament farmacològic.* En pacients diabètics tipus 1 i tipus 2, hipertensos i amb albuminúria, els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) sembla que aconseguen una major reducció del grau d'albuminúria i del ritme de progressió de la malaltia renal que altres agents antihipertensius que aconseguen descensos de la pressió arterial similars. A més a més, els IECA s'han mostrat efectius en la prevenció de la progressió cap a nefropatia establerta en els malalts normotensos diabètics tipus 1 i tipus 2 amb microalbuminúria persistent.

Contràriament, els IECA poden produir tos, causar o agreujar hiperkalèmia, especialment en pacients amb una insuficiència renal avançada o amb hipoadosteronisme hiporeninèmic, i, recentment, s'ha descrit un efecte inhibidor de l'eritropoesi. En pacients amb estenosi bilateral de l'artèria renal o amb insuficiència renal avançada, el descens de la pressió intraglomerular per l'IECA pot donar lloc a una davallada greu de la funció renal en els primers dies després de començar el tractament; és per això que es recomana determinar la kalèmia i la creatinina durant el primer mes de tractament. Els IECA estan contraindicats en la gestació i s'han d'utilitzar amb precaució en dones fèrtils.

Per tant, atesos els beneficis selectius dels IECA, ja que retarden la progressió de la nefropatia diabètica, es recomana el seu ús com a tractament de primera elecció en tots els pacients diabètics hipertensos amb microalbuminúria o nefropatia establerta. En els malalts amb insuficiència renal moderada o greu s'aconsella un control més freqüent de la funció renal. Quan amb els IECA no s'aconsegueixi un bon control de la tensió, o quan es presentin efectes secundaris, es poden afegir altres fàrmacs hipotensors que també han mostrat la seva eficàcia, com els antagonistes dels canals de calci no dihidropiridínics o els dihidropiridínics de mitja vida llarga, blocadors alfa-adrenèrgics, diurètics i blocadors beta-adrenèrgics a dosis baixes. Els efectes renoprotectors dels antagonistes del re-

ceptor de l'angiotensina II podrien ser similars als dels IECA, i estan actualment en estudi.

En el cas dels malalts normotensos i microalbuminúrics amb diabetis tipus 1 es recomana també l'ús dels IECA en tots els pacients. En el cas dels malalts amb diabetis tipus 2 normotensos i microalbuminúrics, atesa la gran variabilitat etiològica de l'albuminúria, la indicació dels IECA està menys justificada. Donat cas que el malalt mostri una progressió de la microalbuminúria o desenvolupi hipertensió, l'ús dels IECA passaria a estar clarament indicat.

L'efecte dels IECA sembla ser un efecte de classe; per tant, l'elecció de l'agent dependrà d'aspectes com el cost i el compliment.

### Restricció proteica

La restricció en la ingesta proteica alenteix la progressió de la malaltia renal en gairebé tots els models experimentals provats en animals, la glomerulopatia diabètica inclosa, en reduir la hiperfiltració i la pressió intraglomerular. En malalts amb diabetis, els efectes de la restricció proteica no han estat demostrats amb la mateixa claredat. Els estudis observacionals sovint no han identificat una relació entre la ingesta proteica i el grau de reducció del filtrat glomerular, però, en canvi, en diversos estudis s'ha mostrat que l'ús de dietes baixes en proteïnes reduïa modestament la progressió de la nefropatia en malalts amb nefropatia diabètica establerta. En aquest sentit, una recent metaanàlisi d'estudis en diabetis tipus 1 va mostrar que una dieta baixa en proteïnes alentia l'increment de l'EUA i el descens del filtrat glomerular; contràriament, el també recent *Estudi sobre Dieta Modificada en la Malaltia Renal* (MDRD) no va aconseguir demostrar clarament que la restricció de proteïnes fos beneficiosa, potser degut a l'efecte concomitant del tractament hipotensor.

El consens general és recomanar al malalt diabètic sense microalbuminúria que eviti una dieta alta en proteïnes, i al pacient amb nefropatia diabètica establerta una moderada restricció en la ingesta de proteïnes, de 0,8 g/kg/dia (al voltant del 10% de la ingesta calòrica diària). A més, es recomana que les proteïnes combinin l'origen animal i el vegetal.

### Consideracions especials per als malalts amb insuficiència renal

A partir del moment en què el malalt presenti insuficiència renal (creatinina superior a 170 µmol/L o 2 mg/dL) ha d'ésser tractat conjuntament amb el nefròleg. Se sap que el retard en ésser remès al nefròleg pot tenir efectes perjudicials pel que fa a l'entrada en diàlisi. Quan estiguin indicats, caldrà afegir els tractaments habituals de la insuficiència renal crònica i les seves complicacions, com la restricció del sodi i els fosfats, la utilització de quelants de fosfats, l'ús de vitamina D, o el tractament de l'anèmia. Cal recordar que les explora-

cions radiològiques amb contrast són particularment nefrotòxiques per als pacients amb nefropatia diabètica i, en especial, els pacients urèmics han de ser acuradament hidratats abans de fer-los qualsevol exploració que requereixi contrast i que no es pugui evitar. En el malalt amb insuficiència renal cal evitar l'ús d'hipoglicèmics orals i es requereix una atenció diabetològica especial.

### Risc cardiovascular

El risc de malaltia cardiovascular és molt elevat en el malalt diabètic amb nefropatia i representa, amb molta diferència, la principal causa de mort. Per tant, s'investigarà i s'actuarà enèrgicament sobre tots els factors de risc cardiovascular coneguts.

### Tabaquisme

A més a més d'ésser un factor de risc cardiovascular clàssic, el tabaquisme s'ha mostrat com un factor de risc independent per al desenvolupament de nefropatia diabètica en malalts diabètics tipus 1, i en alguns estudis com un factor promotor de la progressió de la nefropatia en malalts amb diabetis tipus 1 i tipus 2 amb proteïnúria. Es recomana mantenir una actitud molt activa per a induir la cessació de l'hàbit tabàquic utilitzant tots els mitjans a l'abast.

### Dislipèmia

A més a més d'ésser un factor de risc cardiovascular clàssic, s'ha invocat per a la hiperlipèmia un paper en la progressió de la malaltia renal crònica. Bona part dels estudis en diabetis tipus 1 i tipus 2 han mostrat una correlació entre el colesterol sèric i la progressió de la nefropatia diabètica, però no hi ha estudis que mostrin un efecte beneficiós de la reducció del colesterol sèric sobre l'evolució de la nefropatia.

En el malalt diabètic amb nefropatia, tant incipient com establerta, es recomana consell dietètic quan el colesterol LDL sigui superior a 100 mg/dL (2,6 mmol/L). Si el malalt no té malaltia cardiovascular es recomana iniciar tractament farmacològic quan el colesterol LDL sigui  $\geq$  130 mg/dL (3,4 mmol/L), amb l'objectiu d'obtenir uns valors inferiors a aquesta xifra. Si el malalt ja té malaltia cardiovascular es recomana iniciar el tractament farmacològic quan el colesterol LDL és superior a 100 mg/dL (2,6 mmol/L) amb l'objectiu d'obtenir uns valors  $\leq$  100 mg/dL (2,6 mmol/L).

### Aspirina

L'aspirina bloqueja la síntesi del tromboxà, un potent vasoconstrictor i agregant plaquetari, i s'ha usat per a prevenir episodis cardiovasculars, obtenint reduccions del risc cardiovascular similars en població diabètica i no diabètica. A les dosis baixes utilitzades (75-325 mg), l'ús d'aspirina amb coberta entèrica no té més efectes secundaris que un placebo. En particular, no s'associa a un ma-

or risc d'hemorràgia retiniana ni vítria, i no té un efecte significatiu sobre la funció renal ni el control de la pressió arterial.

Es recomana l'ús d'aspirina a dosis baixes en la prevenció secundària de malaltia cardiovascular en els homes i dones amb diabetis tipus 1 o tipus 2, i es recomana considerar el seu ús en prevenció primària en els malalts amb un elevat risc cardiovascular com són els pacients amb albuminúria (tant micro com macroalbuminúria). L'ús d'aspirina està contraindicat en els malalts que tenen al·lèrgia, tendència al sagnat, sagnat digestiu recent, que reben tractament anticoagulant o que tenen malaltia hepàtica activa. No es disposa d'estudis sobre els efectes de l'aspirina en menors de 30 anys.

#### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou JM, Salinas I, et al. Prevalencia de la nefropatia en la diabetes mellitus tipo 1. *Med Clin (Barc)* 1998;110:6-10.
2. Esmatjes E, Castell C, González MT, Tresserras R, Lloveras G, The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;32:157-163.
3. González MT, Castell C, Esmatjes E, Tresserras R, DeLara N, Lloveras G. Insuficiència renal secundària a nefropatia diabètica. Revisió de las características de los pacientes diabéticos que iniciaron diálisis en Cataluña. *Rev Clin Esp* 1999;199:8-12.
4. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl 1):S50-S53.
5. Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatia en España. *Av Diabetol* 1997;13:92-98, *Nefrología* 1997;XVII: 467-474, *Aten Primaria* 1998;21:471-476.
6. Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998;41:745-759.
7. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42:263-285.
8. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999;22: 307-313.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;325:837-853.
11. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1993;16: 1394-1401.
12. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
13. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124: 627-632.
14. Klarhr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
15. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 1):S36-S39.
16. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl 1): S45-S46.