

# LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO EN LA PROGRESION DE LA NEFROPATIA DIABETICA

**PALABRA CLAVE:** Hipertensión arterial, Insuficiencia renal, Nefropatía diabética.

**KEY WORDS:** Arterial Hypertension, Renal Insufficiency, Diabetic Nephropathy.

Cap. Med. María Eleonora Guimaraens(\*)

## RESUMEN

Con el fin de evaluar la evolución de la insuficiencia renal (IR) de la nefropatía diabética, se estudian 32 diabéticos (6 tipo I y 26 tipo II), por medio de análisis de regresión lineal con la inversa de la creatinemia (1/Cr) en función del tiempo. Se encuentra una correlación entre la PAM (Presión Arterial Media) promedio y la pendiente de la regresión lineal calculada para cada paciente en el período de observación ( $r^2 = 0.5$ ;  $y = 0.04 - 0.0005 x$ ;  $p < 0.05$ ) en el subgrupo de pacientes no tratados con inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina (IECA) lo que apoya la noción de que la hipertensión arterial es un factor de riesgo en la progresión de la IR. Se comparan las medianas (Md) de las PAM durante el período de estudio de los normotensos y los hipertensos previo a la nefropatía: 102 mmHg y 117 mmHg respectivamente ( $p < 0.05$ ), así como la pendiente y la PAM de a) los tratados con IECA: Md-0.009 dl/mg.mes y Md 119 mmHg, con b) los tratados con otros hipotensores: Md - 0.014 dl/mg.mes y Md 104 mmHg, encontrándose una diferencia significativa entre las PAM ( $p < 0.05$ ). Se concluye que la hipertensión arterial (HTA) además de ser un factor de riesgo en la progresión de la IR, resulta más difícil su control en un diabético hipertenso previo a la nefropatía.

Los pacientes tratados con IECA, aún cuando estuvieron sujetos a PAM significativamente

más elevadas (por la severidad de la HTA), presentaron una progresión de la IR similar a los no tratados con esta medicación, que mantuvieron en su evolución PAM más bajas, lo que sugiere un efecto protector de la función renal específico de la droga.

## SUMMARY

Thirty-two diabetic patients (6 type I and 26 type II) are studied to evaluate the progression of renal insufficiency (R.I.) in diabetic nephropathy, determined by the linear regression of the reciprocal of serum creatinine (1/Cr) as a function of time.

The average mean arterial pressure (MAP) correlates with the slope from the linear regression of 1/Cr, calculated for each diabetic during the period of observation ( $r^2 = 0.5$ ;  $y = 0.04 - 0.0005 x$ ;  $p < 0.05$ ) in the subgroup of patients not treated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI).

This fact reaffirms the direct relation between arterial hypertension and progression of R.I.

The median (Md) of the MAP during the period studied, was compared in normotensive and hypertensive patients previous to nephropathy: 102 mmHg and 117 mmHg respectively ( $p < 0.05$ ). The same was made with the slope of 1/Cr. versus time and the MAP of a) patients treated with ACEI: Md - 0.009 dl/mg. month and Md 119 mmHg, and b) individuals treated with other antihypertensive agents: Md - 0.014 dl/mg. month and Md 104 mmHg, showing the

\* Trabajo del Servicio de Nefrología (H.C.FF.AA.)

PAM a significant difference ( $p < 0.05$ ).

We conclude that arterial hypertension is a risk factor in R.I. progression and its control is more difficult in hypertensive diabetic patients previous to nephropathy.

Although patients treated with ACEI had a very high MAP (because of severe arterial hypertension) they showed a similar R.I. progression compared to those not treated with this drug, which had lower MAP in their evolution, suggesting that ACEI have a specific protective effect upon renal function.

## RESUME

Afin d'évaluer l'évolution de la IR de la néphropathie diabétique, on fait l'étude de 32 diabétiques (6 type I et 26 type II), au moyen de l'analyse de régression linéale, avec l'inverse de la créatininémie (1/Cr) en fonction du temps.

On trouve une corrélation entre la PAM moyenne, et la pente de la régression calculée pour chaque malade dans la période d'observation ( $r^2 = 0.5$ ;  $y = 0.04 - 0.0005x$ ;  $p < 0.05$ ), dans le sousgroupe de malades pas traités avec IECA, ce qui souligne la notion de l'hypertension artérielle comme un facteur de risque dans la progression de la IR.

On fait la comparaison des moyennes (Md) des PAM pendant la période d'étude des normotendus et hypertendus avant néphropathie: 102 mmHg et 117 mmHg respectivement ( $p < 0.05$ ), ainsi comme la pente et la PAM, des traités avec IECA: Md - 0.009 et Md 119 mmHg, avec ceux traités avec autres hypotenseurs: Md -0,014 et Md 104 mmHg, trouvant une significative différence entre les PAM ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: La HTA en plus d'être un facteur de risque dans la progression de la IR, il en résulte d'un plus difficile contrôle dans un diabétique hypertendu avant néphropathie et que les malades traités avec IECA, même qu'ils furent sujets à PAM significativement plus élevés (à cause de la sévérité de la HTA), présentèrent une progression de la IR semblable à ceux pas traités avec cette medication qu'on maintenu dans leur evolution PAM plus basses; ce qu'on suggere un effet protecteur de la fonction

rénale spécifique de la drogue.

## INTRODUCCION

La nefropatía diabética es la glomerulopatía que por sí sola, tiene el mayor porcentaje de casos con insuficiencia renal (IR) terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal en el Mundo Occidental, llegando a un 25% de la población en diálisis de Estados Unidos de Norteamérica, y a un 13% en nuestro país (1).

Librada la nefropatía diabética a su evolución espontánea, a los 8 años de comenzar la proteinuria persistente, 50% de los diabéticos tipo I, desarrollan IR terminal (2) o mueren por enfermedad cardiovascular.

Desde 1982 se han publicado varios trabajos en los que se mejora el pronóstico de estos pacientes en forma importante, lográndose que el 85-90% de ellos sobreviviera más de 8 años, sin requerir tratamiento sustitutivo de la función renal (3-7). Estos resultados se obtuvieron en clínicas diabetológicas donde se efectuó un tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) precoz e intensivo. Puede haber habido otros factores que concomitantemente actuaran para mejorar el resultado obtenido, ya que se sabe que el proceso de progresión de la IR en la nefropatía diabética es multifactorial. Los factores más estudiados en la actualidad, que enlentecerían la progresión de la nefropatía son: el buen control del metabolismo hidrocarbonado en la etapa previa a la instalación de la glomerulopatía (8-10) y cuando la nefropatía ya se ha instalado, la dieta hipoproteica (11,12) y el tratamiento agresivo de la HTA (13).

Por lo expresado anteriormente, es necesario controlar los factores conocidos que inciden en la progresión de la nefropatía diabética a la IR terminal, con requerimiento posterior de tratamiento dialítico o trasplante renal, por razones médicas y de costo.

En este estudio retrospectivo, se valora el grado de progresión de la nefropatía en 32 diabéticos, por medio de la correlación entre la inversa de la creatinemia y los meses de evolución, mediante un análisis de regresión lineal

(19-20).

Se analiza además, la incidencia del grado de hipertensión alcanzado por cada paciente en ese período, en la velocidad de la declinación de la función renal, y la respuesta al tratamiento instituido, diferenciando el grupo tratado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), del resto de los pacientes.

## MATERIAL

Se estudian 32 diabéticos con IR por nefropatía diabética que consultaron en el Servicio de Nefrología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas entre el 1º enero de 1984 y el 31 diciembre de 1991.

El diagnóstico de la nefropatía diabética fue clínico, basado en albuminuria mayor de 300 mg/24 hs, lento descenso del filtrado glomerular, hipertensión arterial (14, 15), y fondo de ojo con retinopatía diabética.

Como criterio de inclusión, debían tener una evolución seguida por un período igual o mayor a 10 meses, cifras de creatininemia entre 1,4 y 5 mg/dl, con 4 o más registros de ésta en el período de observación.

De los 32 pacientes con nefropatía diabética que comprende este estudio, 6 son diabéticos tipo I (3 mujeres y 3 hombres) y 26 diabéticos tipo II (12 mujeres y 14 hombres). Para los diabéticos tipo I, la mediana (Md) de la edad al momento de la consulta fue de 27.5 años, y para los diabéticos tipo II de 56 años, habiendo cursado respectivamente con una Md de 14.5 y 15.5 años de evolución de su diabetes desde la confirmación de su endocrinopatía.

Doce pacientes tenían retinopatía plana y 20 proliferativa.

La dieta del diabético no se cambió a lo largo del estudio (45-55% de carbohidratos, 30-35% de lípidos y 15-20% de proteínas) a la que se le agregó la restricción en la ingesta de cloruro de sodio.

Por ser un trabajo retrospectivo, el tratamiento antihipertensivo no estuvo estandarizado. El furosemide fue la droga más comunmente usada y la asociación más frecuente fue con

vasodilatadores, antagonistas del calcio y IECA.

Las características clínicas de los pacientes se encuentran resumidas en la Tabla Nª1.

El período total de observación fue de 860 meses, con un promedio de 27 meses/paciente.

## METODO

Para la valoración de la progresión de la insuficiencia renal se tomaron los valores de creatininemia registrados en la historia clínica de cada paciente. No fueron tenidos en cuenta los datos correspondientes a IR aguda sobregregada.

La creatininemia se determinó por método colorimétrico (reacción de Jaffe).

Para cada uno de los casos, la inversa de la creatininemia fue correlacionada con los meses de evolución, y se efectuó un análisis por regresión lineal, utilizando el método de los mínimos cuadrados, lo que permitió calcular y comparar la velocidad de progresión de la IR.

La presión arterial se registró como presión arterial media (PAM), calculada de la siguiente forma: 
$$\frac{\text{sistólica} - \text{diastólica}}{3} + \text{diastólica}$$

Se tomaron los registros de cada consulta en policlínica, y de la media de todas las determinaciones durante cada mes de internación hospitalaria, y con ellas se efectuó un promedio.

Se estudió la existencia de una correlación entre PAM y la pendiente de la relación meses de evolución - 1/Cr, en los pacientes no tratados con IECA y para el grupo de los tratados con este fármaco.

Se comparó los niveles de hipertensión alcanzados entre los nefrópatas normotensos e hipertensos previo a la nefropatía, considerando las Md, así como las Md de las pendientes de 1/Cr -meses de evolución, y las PAM de los diabéticos tratados y no tratados con IECA.

En todas las pruebas estadísticas, alfa = 0.05.

## RESULTADOS

Se calculó la correlación: (1) entre meses y 1/

Cr, estimando  $r^2$  y la fórmula de regresión para cada paciente, en donde  $b$  = pendiente (Fig. N<sup>o</sup>1 y Tabla N<sup>o</sup>2). Las correlaciones fueron estadísticamente significativas, excepto para los pacientes N<sup>o</sup> 9, 11, 17, 28, 29, 30 y 31.

(2) entre PAM y pendientes ya calculadas para cada paciente, en el subgrupo de pacientes no tratados con IECA. Se encontró una correlación significativa:  $r^2 = 0.05$ ;  $p < 0.05$ ;  $y = 0.04 - 0.0005 x$ . No hubo correlación tomando la población total, ni entre los pacientes tratados con IECA. (Fig. N<sup>o</sup>2).

La diferencia entre las medianas de las PAM durante el período de estudio, de los normotensos y los hipertensos previo a la nefropatía, fue significativa: Md 102 mmHg y Md 117 mmHg respectivamente ( $p < 0.05$ ).

La comparación de pendiente y PAM entre a) los medicados con IECA y b) los tratados con otros hipotensores, mostró: a) Md - 0.009 dl/mg.mes y Md 119 mmHg, b) Md - 0.014 dl/mg.mes y Md 104 mmHg, encontrándose para las PAM  $p < 0.05$ .

El paciente N<sup>o</sup> 16 no se incluye en ninguno de los dos grupos, ya que tuvo un período tratado sin IECA, y un segundo período de siete meses tratado con esta droga. (Fig. N<sup>o</sup>3). Se observa una horizontalización de la pendiente a -0.01 dl/mg.mes en el segundo período, que se acompañó además del descenso de la PAM de 125 a 117 mmHg.

## DISCUSION

En este trabajo se estimó el grado de progresión de la IR por medio de la pendiente de la regresión lineal de la recíproca de la creatinemia en función del tiempo (19-20).

Lamentablemente la creatinemia no es el marcador más adecuado de la filtración glomerular (16-21). Sus limitaciones son más pronunciadas en los pacientes diabéticos con complicaciones (17) y en relación con cambios en la ingesta proteica (18), pero fue la única medida cuantitativa de la función renal disponible retrospectivamente en nuestros pacientes, y es una opción que se mantiene en vigencia internacio-

nalmente (11, 22, 23).

El curso natural de la IR de la nefropatía diabética se ha descrito como lineal, pero con gran variabilidad en cada caso. (24-26). Esto es verdad en el sentido de que existe una caída significativa del filtrado glomerular (FG) con el tiempo. Sin embargo, si existe una intervención terapéutica que retarde la progresión, esta no será lineal, y variará de acuerdo a la eficacia del tratamiento. Esto explicaría el que, en alguno de nuestros pacientes, los resultados de la regresión lineal no tuviesen significación estadística. (Tabla N<sup>o</sup>2).

De acuerdo a nuestras cifras, los diabéticos llegaron a la etapa de IR luego de Md 14.5 y 15.5 años de diabetes, para los diabéticos tipo I y tipo II respectivamente. El pico de incidencia en la literatura para el comienzo de la nefropatía clínica (proteinuria mayor de 300 mg/día) que es una etapa previa a la IR, aparece luego de 16 años de diabetes, aproximadamente. Inferimos por lo tanto, que en nuestros diabéticos se presenta más precozmente la nefropatía clínica, probablemente por peor control del metabolismo hidrocarbonado.

Librada a su evolución espontánea, la nefropatía diabética tiene una caída lineal del FG de 10 ml/min/año según Parving (4), mientras que Mongensen y Viberti observaron un descenso de 14 ml/min/año (5,25) por lo que de no mediar tratamiento, el tiempo que tardarían en llegar a una IR severa desde la constatación de una creatinemia elevada, sería de 3 a 4 años.

Mongensen propuso por primera vez en 1976, que la HTA era un factor de riesgo para la progresión de la IR instalada en pacientes con nefropatía diabética, y llevó varios años antes de que esto fuese demostrado (5, 15). Nuestro estudio apoya este concepto, ya que se encontró una correlación entre la velocidad de progresión de la IR (dada por la pendiente de  $1/Cr$ -meses de evolución) y el promedio de presiones arteriales media de cada paciente no tratado con IECA (Fig. N<sup>o</sup> 2).

Desde la década pasada, el pronóstico de la nefropatía diabética ha mejorado sustancialmente, como consecuencia de un tratamiento precoz y agresivo de la HTA (6, 27) y paulatina-

mente se han marcado metas de presión arterial (PA) a alcanzar cada vez más bajas.

Mogensen, manteniendo la PA de diabéticos tipo I en 145/95 mmHg con metoprolol, hidralazina y furosemida, logró disminuir la caída del FG de 14.8 ml/min/año a 5.8 ml/min/año (5).

Parving, con drogas similares, pero con PAM no mayor de 100 mmHg, llegó a enlentecer la progresión de la IR a sólo 2.64 ml/min/año (4).

Nuestros valores de control de la PA están en su mayoría muy lejos de lograr esa meta. Hay que destacar que la nefropatía diabética que se instala en un hipertenso previo tiene un control más difícil de la HTA, como lo demuestra la diferencia entre Md de los registros de PAM en normotensos e hipertensos previos: 102 mmHg y 117 mmHg ( $p < 0.05$ ) y la mayor frecuencia con que se indicó más de dos drogas en estos últimos.

En el tratamiento de la HTA en la IR, se vislumbran dos períodos marcados por la aparición de los IECA, cuyo efecto analizaremos a continuación.

Previamente vimos que existe una correlación PAM-PENDIENTE (Fig. N°2) en los pacientes no tratados con IECA, pero si incluimos en ese análisis a los medicados con esa droga, la correlación no se cumple, como si conformasen un grupo aparte.

Björck et al. encontraron en diabéticos tratados con Captopril durante dos años, que habiendo logrado una disminución de la PAM de sólo 5 mmHg, la velocidad de caída del FG había descendido de 10.3 a 2.4 ml/min/año, y no encontraron correlación entre la caída de la PA y la reducción en el deterioro del FG (28), similar a lo encontrado en nuestro estudio en los pacientes con IECA.

La acción de los IECA es disminuir principalmente la resistencia a nivel de la arteriola eferente y actuar en la contractilidad mesangial, lo que produce una disminución de la presión en el capilar glomerular, reflejado por la caída en la fracción de filtración (30). Esta disminución de presión intraglomerular, disminuye la albuminuria, el desarrollo de la nefropatía diabética y enlentece la caída del FG (29).

Es un efecto específico independiente de la PA sistémica (31,32) y se plantea la asociación con dieta hiposódica (33) y diuréticos para

potenciar su acción (31,34).

En nuestros pacientes, se halló la Md de las pendientes y las PAM del grupo tratado con IECA y del tratado con otras drogas hipotensoras, que fueron respectivamente -0.009 dl/mg.mes y 119 mmHg para el primero y -0.014 dl/mg.mes y 104 mmHg para el segundo, teniendo la diferencia entre las PAM ( $p < 0.05$ ). Estos resultados muestran que los pacientes tratados con IECA, aún cuando estaban sujetos a PAM más elevadas (lo que hacía suponer una aceleración de la IR) tuvieron una progresión de la caída del FG similar a los no tratados con esta medicación, que mantenían presiones arteriales más bajas. Los resultados apoyan la idea de que además de su efecto hipotensor, la droga tiene una acción protectora de la función renal específica de ella.

Se concluye que la HTA es un factor de riesgo en la progresión de la nefropatía diabética, muchas veces de difícil control, más en los hipertensos previo a la instalación de la nefropatía, y que el resultado obtenido con los IECA apoyaría la idea de que además de la acción hipotensora, poseen un efecto específico protector del FG.

Agradecemos al Dr. Jorge Pouso, Jefe de Investigación del Dpto. de Enseñanza e Investigación de la D.N.S.F.F.A.A., por su colaboración en el análisis estadístico.

Tabla Nº1: Datos Clínicos al Inicio del Estudio

Nº	Sexo	Tipo	Edad	Años Diabetes	Meses	Retinopatía	HTA	Medicación HTA
1	M	I	41	13	25	Plana	NO	FUR-CLON
2	F	I	26	16	20	Proliferativa	NO	FUR-PRA
3	F	I	26	13	22	Plana	NO	FUR-CLON
4	F	I	19	9	30	Proliferativa	NO	FUR-PRA
5	M	I	47	18	21	Plana	NO	FUR
6	M	I	29	18	53	Plana	NO	FUR-NIF-ENA
7	M	II	53	22	10	Proliferativa	SI	FUR-NIF
8	M	II	72	19	48	Plana	NO	FUR-PRA
9	M	II	56	16	48	Proliferativa	NO	FUR-NIF
10	F	II	71	36	28	Plana	SI	FUR-NIF
11	M	II	55	9	34	Plana	SI	FUR-PRA
12	M	II	59	3	23	Proliferativa	SI	FUR-CLON
13	F	II	48	16	20	Plana	SI	FUR-PRA
14	F	II	53	15	15	Proliferativa	SI	FUR-NIF-ENA
15	F	II	59	11	21	Proliferativa	SI	FUR-NIF-CAP
16	F	II	61	14	24	Proliferativa	SI	FUR-NIF-CAP
17	F	II	66	16	11	Plana	NO	FUR-HID-CLO
18	M	II	56	10	24	Plana	SI	FUR-ENA
19	F	II	37	10	12	Proliferativa	SI	FUR-NIF-ENA
20	F	II	55	15	36	Proliferativa	SI	FUR-ENA
21	F	II	59	28	22	Proliferativa	NO	FUR-NIF
22	M	II	53	18	62	Proliferativa	NO	-
23	M	II	52	12	11	Proliferativa	SI	FUR-NIF
24	M	II	68	17	24	Plana	NO	ENA
25	M	II	69	16	35	Proliferativa	NO	ENA
26	M	II	74	20	20	Proliferativa	SI	FUR-NIF
27	F	II	61	26	31	Proliferativa	SI	FUR-ENA
28	F	II	70	15	25	Proliferativa	SI	ENA
29	F	II	68	13	11	Proliferativa	NO	NIF
30	M	II	57	14	52	Proliferativa	SI	FUR-ENA
31	M	II	68	22	12	Plana	NO	NIF
32	M	II	66	16	30	Proliferativa	SI	ENA-NIF

Referencias: HTA - hipertensión previa a nefropatía  
TIPO - tipo de diabetes  
MESES - meses de seguimiento  
FUR - furosemide  
CLO - clonidina  
HID - hidralacina  
PRA - prazosín  
NIF - nifedipina  
ENA - enalapril  
CAP - captopril

Tabla Nº2: Progresión de la Insuficiencia Renal

Nº	Promedio PAM mmHg	b	N	r <sup>2</sup>	t	
1	118	-0.0100	7	0.89	6.36	p<0.05
2	106	-0.0180	4	1.00	0.00	p<0.05
3	110	-0.0240	4	0.99	14.07	p<0.05
4	107	-0.0140	4	0.90	4.24	p<0.05
5	100	-0.0150	10	0.86	7.01	p<0.05
6	130	-0.0066	7	0.85	5.32	p<0.05
7	131	-0.0270	4	0.99	14.07	p<0.05
8	99	-0.0100	5	0.95	7.55	p<0.05
9	103	-0.0070	6	0.51	2.04	NS
10	104	-0.0070	9	0.93	9.64	p<0.05
11	101	-0.0047	6	0.09	0.63	NS
12	104	-0.0160	10	0.72	4.54	p<0.05
13	111	-0.0180	8	0.92	8.31	p<0.05
14	114	-0.0100	4	0.85	3.36	p<0.05
15	121	-0.0120	5	0.93	6.31	p<0.05
16	121	-0.0180	6	0.85	4.76	p<0.05
17	100	-0.0070	4	0.76	2.52	NS
18	126	-0.0170	8	0.75	4.24	p<0.05
19	137	-0.0090	4	0.89	4.02	p<0.05
20	117	-0.0100	7	0.89	6.36	p<0.05
21	99	-0.0080	5	0.74	2.92	p<0.05
22	101	-0.0040	4	0.95	6.16	p<0.05
23	123	-0.0300	5	0.97	10.25	p<0.05
24	106	-0.0070	8	0.88	4.33	p<0.05
25	122	-0.0080	6	0.88	5.48	p<0.05
26	110	-0.0160	4	0.87	3.58	p<0.05
27	106	-0.0100	12	0.77	5.86	p<0.05
28	114	-0.0090	6	0.45	1.80	NS
29	90	-0.0070	6	0.27	1.22	NS
30	117	-0.0030	4	0.73	2.28	NS
31	98	-0.0180	4	0.66	1.95	NS
32	120	-0.0050	6	0.73	3.22	p<0.05

Referencias: b = pendiente de 1/Cr - meses de evolución (dl/mg.mes)  
 N = Nº de creatininemias durante el período de observación.

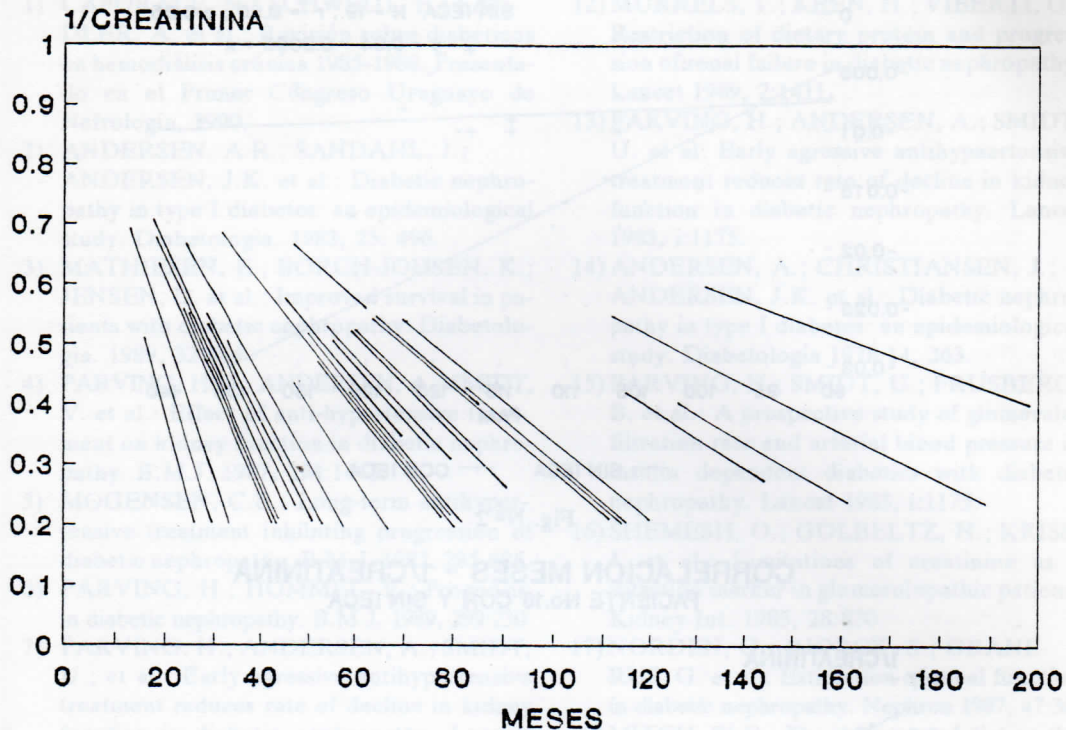
**CORRELACION MESES - 1/CREATININA**

Fig. Nº 1 - Evolución de la IR de cada paciente, durante el período que comprende el estudio.



### CORRELACION PAM - PENDIENTE PACIENTES CON Y SIN IECA

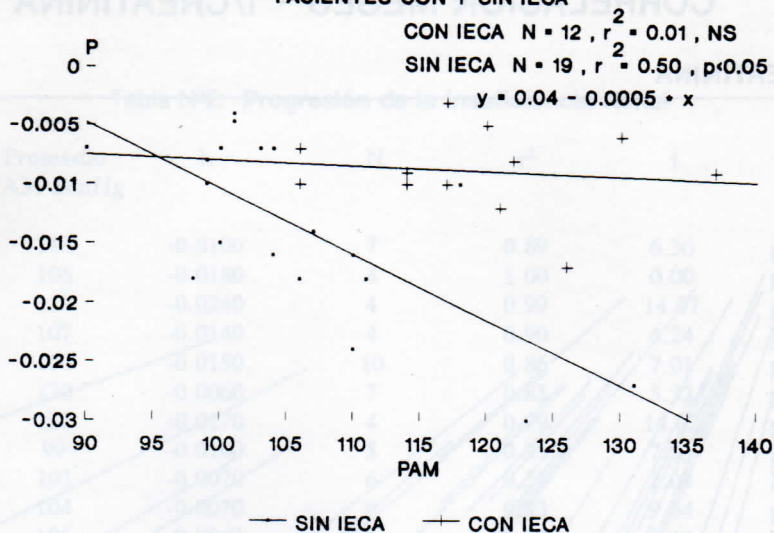


Fig. Nº 2

### CORRELACION MESES - 1/CREATININA PACIENTE No.18 CON Y SIN IECA

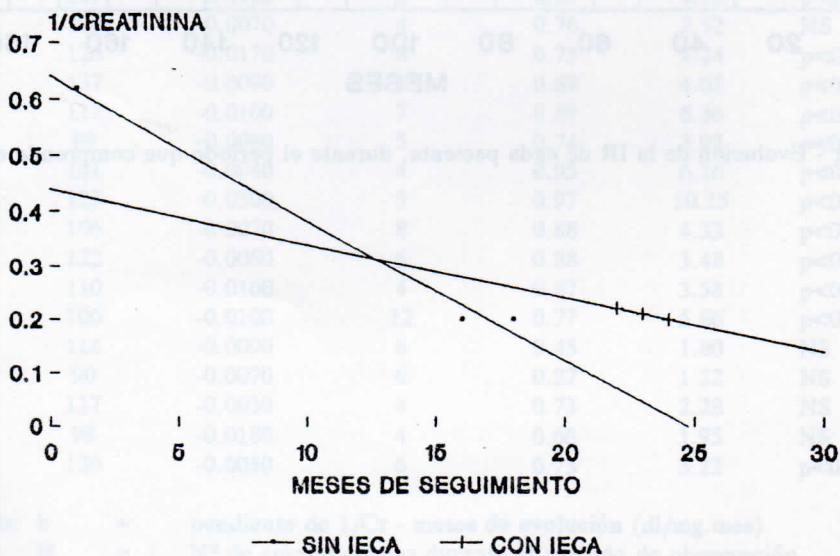


Fig. Nº 3 - Esta paciente fue tratada con IECA los 7 últimos meses de su seguimiento, por lo cual no se incluyó en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La PAM promedio registrada en el primer período fue de 125 mmHg y descendió a 117 mmHg en el segundo período con IECA, donde se observa una horizontalización de la pendiente a  $-0.01$ .

## BIBLIOGRAFIA

- 1) CAPORALE, N.; SCHWEDT, E.; SANDLER, A. et al.: Revisión sobre diabéticos en hemodiálisis crónica 1985-1988. Presentado en el Primer Congreso Uruguayo de Nefrología, 1990.
- 2) ANDERSEN, A.R.; SANDAHL, J.; ANDERSEN, J.K. et al.: Diabetic nephropathy in type I diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*. 1983, 25: 496.
- 3) MATHIESEN, E.; BORCH-JOHSEN, K.; JENSEN, D. et al.: Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1989, 32:884.
- 4) PARVING, H.H.; ANDERSEN, A.; SMIDT, V. et al.: Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1987, 294:1443.
- 5) MOGENSEN, C.E.: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1982, 285-685.
- 6) PARVING, H.; HOMMEL, E.; Prognosis in diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1989, 299:230.
- 7) PARVING, H.; ANDERSEN, A.; SMIDT, U.; et al.: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1983, 1: 1175.
- 8) FELDT-RASMUSSEN, B.; MATHIESEN, E.; DECKERT, T.: Effect of two years of strict metabolic control on the progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986, 1:1175.
- 9) FELDT-RASMUSSEN, B.; MATHIESEN, E.; JENSEN, T. et al.: Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991, 34:164.
- 10) VIBERTI, G.; BILOWS, R.; MACKINTOSH, D. et al.: Long term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *B.M.J.* 1983, 286:598.
- 11) ZELLER, K.; WHITTAKER, E.; SULLIVAN, L. et al.: 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.
- 12) MURRELS, T.; KEEN, H.; VIBERTI, G.: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989, 2:1411.
- 13) PARVING, H.; ANDERSEN, A.; SMIDT, U. et al: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983, i:1175.
- 14) ANDERSEN, A.; CHRISTIANSEN, J.; ANDERSEN, J.K. et al.: Diabetic nephropathy in type I diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1978 14: 363.
- 15) PARVING, H.; SMIDT, U.; FRUSBERG, B. et al.: A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Lancet* 1983, i:1175.
- 16) SHEMESH, O.; GOLBELTZ, H.; KRIS, J. et al.: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985, 28:830.
- 17) NORDEN, G.; BJORCK, S.; GRANERUS, G. et al.: Estimation of renal function in diabetic nephropathy. *Nephron* 1987, 47:36.
- 18) MITCH, W.E.: The influence of diet on the progression of renal insufficiency. *Annu. Rev. Med.* 1984, 35:249.
- 19) MITCH, W.; WALSER, M.; BUFFINGTON, G. et al.: A simple method for estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976, ii:1326.
- 20) FABIUS, S; CERVIÑO, J.H.: Predicción del filtrado glomerular por determinación de la creatininemia. Estudio correlativo creatininemia - clearance de creatinina. *Rev. S.S.A.FF.AA. (Uruguay)* 6(2); 31,1980.
- 21) WALSER, M.; DREW, H.; LAFRANCE, N.: Creatinine measurement often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1988 34:412.
- 22) WIGHT, J. et al: Effect of control of hypertension on progressive renal failure. *Clin. Nephrol.* 1993. 39:305.
- 23) GONZALO, A.; GALLEGO, A.; RIVERA, M. et al.: Shape of the relationship between hypertension and the rate of pro-

- gression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1992, 62:52.
- 24) JONES, R.; HAYAKAWA, H.; MACKAY, J. et al.: Progression of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1979, I:1105.
- 25) VIBERTI, G.; BILOUS, R.; MACKINTOSH, D. et al: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. *Am. J. Med.* 1983, 74:256.
- 26) VIBERTI, G.; KEEN, H.: The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. *Diabetes* 1984, 33:686.
- 27) MATHIESEN, E.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, D. et al.: Antihypertensive treatment improves survival in patients with insulin dependent diabetes mellitus and nephropathy. *Diabetologia* 1989, 32:884.
- 28) BJORCK, S.; NYBERG, G.; MULEC, H. et al.: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1986, 293:467.
- 29) HOSTETTER, T.; RENNKE, H.; BRENNER, B.: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am. J. Med.* 1982, 72:375.
- 30) HEEG, J.; DE JONG, P.; VAN DER HEM, G. et al.: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 1987, 32:78.
- 31) BJORCK, S.; MULEK, H.; JOHNSEN, S.; et al.: Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 1990, 300:904.
- 32) MORDCHAI, R. et al: 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.
- 33) HEEG, J.; DE JONG, P.; VAN DER HEM, G. et al: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril, *Kidney Int.* 1989, 36:272.
- 34) MATHIESEN, E.; HOMMEL, E.; GIESE, J. et al.: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *B.M.J.* 1991, 303:81.