

NEFROPATÍA DIABÉTICA: TRATAMIENTO

DIABETIC NEPHROPATHY: THERAPY

DR. JUAN ALBERTO FIERRO C. (1)

1. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, UNIDAD DE NEFROLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES. afierro@clc.cl

RESUMEN

La prevención de la nefropatía diabética exige un enfoque integrado que tenga por objetivos principales el control de la glicemia, la presión arterial, la microalbuminuria, el tabaquismo, la dislipidemia y la obesidad. El tratamiento farmacológico permite normalizar la microalbuminuria en el 60% de los pacientes recientemente diagnosticados. La evolución natural de la nefropatía diabética establecida se puede modificar con un buen control de estos factores y por el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona. Nuevos fármacos han ampliado considerablemente el arsenal terapéutico. Si existe insuficiencia renal avanzada la mejor sobrevida se alcanza por el trasplante renal y el trasplante renal combinado de riñón y de páncreas. Este último ha dejado de ser un tratamiento experimental para pacientes diabéticos de tipo 1. El trabajo multidisciplinario que incluya entre otros al especialista en diabetes y al especialista en nefrología constituye el mejor enfoque para el manejo de la nefropatía diabética.

Palabras clave: Nefropatía diabética / tratamiento.

SUMMARY

The management of diabetic nephropathy needs an integrated approach focused in the control of glycemia, blood pressure, microalbuminuria, tobacco abuse, lipid abnormalities and obesity. Pharmacologic treatment allows the normalization of microalbuminuria in up to 60% of the newly diagnosed patients. The control of this factors and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system may modify the natural course of diabetic nephropathy. In end-stage renal failure the best life expectancy is achieved with renal transplantation. The combined transplantation of kidney and pancreas has moved into an established treatment for patients with diabetes mellitus type 1. A multispecialty approach including the specialist in

diabetes and the specialist in nephrology constitutes the best strategy to manage diabetic nephropathy.

Key words: Diabetic nephropathies / treatment.

INTRODUCCIÓN

La prevención y tratamiento de la nefropatía diabética deben enmarcarse en el manejo integral de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitas (1). Esta revisión tiene por objetivo resumir en forma práctica los principales aspectos de la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética.

PREVENCIÓN

La clave de la prevención de la nefropatía diabética radica en el control de factores de riesgo tradicionales como glicemia, hipertensión arterial, microalbuminuria, tabaquismo, dislipidemia y obesidad (2). Estos factores de riesgo están relacionados a ciertos estilos de vida (3) y son modificables tanto por cambios en el estilo de vida como por intervenciones farmacológicas. El Ministerio de Salud de Chile ha publicado guías para el tratamiento de la diabetes, y la prevención de la insuficiencia renal crónica terminal (6) que incluyen algunas de estas medidas. Desde el punto de vista de la prevención las medidas específicas mejor respaldadas por información científica son el control de la glicemia, la normalización de la presión arterial y la administración de bloqueadores del eje renina - angiotensina - aldosterona.

La presencia de microalbuminuria es reversible, por lo tanto el objetivo en estos pacientes es reducir la eliminación de albúmina al rango normal. Junto al control de la glicemia, la principal medida es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El control de los diversos factores (duración de la microalbuminuria, los niveles de hemoglobina glicosilada, la presión arterial sistólica y los niveles de lípidos) permite reducir en un 50% la excreción de albúmina y retornar a normoalbuminuria en sobre el 60% de los pacientes (7).

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA

Los objetivos principales del tratamiento de la nefropatía diabética establecida (presencia de macroalbuminuria y/o insuficiencia renal) deben ser

- disminuir la mortalidad cardiovascular
- disminuir la velocidad de progresión de la nefropatía, retinopatía y neuropatía
- preparar al paciente para tratamiento de diálisis o trasplante.

Glicemia: El Diabetes Control and complications Trial (DCCT) (8) demostró que la mantención de una hemoglobina glicosilada <7% se relaciona con una reducción del riesgo de microalbuminuria de 39% y el riesgo de albuminuria (>300 mg/d) en 54%. El efecto de esta intervención se mantiene por varios años después de liberalizar el control de la glucemia (9). El mejor control de la diabetes también se traduce en menores índices de retinopatía, neuropatía y mortalidad general. Un resultado similar demostró el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (10). Estos estudios demuestran en forma inequívoca la importancia del control meticuloso de la glucemia. Por lo tanto la meta de una hemoglobina glicosilada <7% debe buscarse lo mas tempranamente posible. Debe tenerse presente que el control extremo de la glucemia con la meta de tener una hemoglobina glicosilada <6% también se traduce en aumento de los episodios de hipoglucemia y en definitiva en una mayor mortalidad (11).

Hipertensión arterial: independientemente de los medicamentos que se utilicen para tratar la hipertensión, una reducción de 10 mmHg, de 154 a 144 mmHg reduce la incidencia de microalbuminuria en un 29% (UKPDS). La recomendación de la American Diabetes Association es alcanzar una presión menor a 130/80 mmHg. Por existir una relación continua entre presión arterial y mortalidad es probable que exista beneficio adicional a niveles aún más bajos. Los medicamentos de elección para prevenir la nefropatía diabética son los bloqueadores del sistema renina –angiotensina- aldosterona. Otros antihipertensivos como los bloqueadores de los canales de calcio o los bloqueadores beta con acción vasodilatadora como el nebivolol (12) también pueden ser incorporados. En el marco de acciones preventivas debe destacarse el indiscutible valor de la restricción de la ingesta de sal.

El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) constituye una herramienta que permite optimizar el tratamiento antihipertensivo y la estimación de riesgo cardiovascular (13, 14). Se ha observado que el MAPA se relaciona con la presencia de microalbuminuria. Al corregir por otros factores confundentes como la glucemia se observa que la presión arterial diastólica diurna se asocia independientemente con la presencia de microalbuminuria en DM1 (15).

Bloqueo del eje renina/ angiotensina/ aldosterona: Se ha observado que la administración de inhibidores de enzima convertidora en pacientes diabéticos tipo 1, normotensos, sin microalbuminuria, previene la aparición de microalbuminuria. En un estudio prospectivo, randomizado controlado con placebo, el grupo tratado con ramipril a los 36 meses tenía una relación albúmina/creatinina equivalente a un tercio del grupo control (16). El efecto benéfico podría relacionarse a una disminución de la filtración glomerular (17).

En pacientes diabéticos de tipo 2, normotensos, normoalbuminémicos, se ha observado una disminución en la aparición de microalbuminuria, así como un menor descenso de la filtración glomerular por el bloqueo del eje renina angiotensina (18, 19). Tanto los inhibidores de enzima convertidora como los bloqueadores del receptor parecen tener una efectividad equivalente (20). Ambos grupos de fármacos pueden utilizarse solos o en combinación.

La controversia acerca de la conveniencia de indicar inhibidores de enzima convertidora, bloqueadores del receptor o ambos tipos de droga continúa abierta. La información actual permite concluir que los dos grupos de fármacos tienen efectividad similar en disminuir la proteinuria y que ambos en forma conjunta son todavía más eficaces (21, 22, 23, 24). El estudio más importante publicado comparó ramipril, telmisartan o ambos en relación a albuminuria e insuficiencia renal (25). El trabajo que incluyó 26.620 participantes diabéticos y no diabéticos con enfermedad vascular concluyó que la administración de ambos medicamentos en forma conjunta es la modalidad más efectiva para disminuir la albuminuria. Sin embargo, ello no se traduce en una disminución en la velocidad de progresión de la insuficiencia renal y se vio asociado a un aumento de la mortalidad. Por lo tanto este trabajo ha dejado más dudas que certidumbres sobre la conveniencia de la estrategia combinada en esta población de elevado riesgo cardiovascular.

La administración de espironolactona podría disminuir todavía más la albuminuria (26, 27). Sus limitantes son una elevación significativa del potasio plasmático - lo que puede ser grave en presencia del cuadro llamado hipoaldosteronismo hiporeninémico- y posiblemente un aumento de los episodios de hipotensión ortostática.

Recientemente se ha lanzado al mercado un bloqueador de la acción de la renina, aliskiren. La administración de este fármaco en combinación con losartán ha resultado en una mayor reducción de la albuminuria que losartán solo (28). Actualmente se discute cual es la modalidad más efectiva y con menor perfil de efectos colaterales. Entre estos últimos, cabe destacar que los medicamentos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona se encuentran contraindicados durante el embarazo.

El uso de diuréticos también puede jugar un rol importante. Mientras la ingesta de sal bloquea el efecto antiproteinúrico de los IECA/ARAII, los diuréticos lo restituyen (29).

Tabaquismo: En una población aparentemente sana se ha observado que el tabaquismo se encuentra asociado a la presencia de proteinuria (30, 31). En pacientes diabéticos de tipo 2 con microalbuminuria se ha observado que suspender este hábito disminuye la aparición de microalbuminuria (32).

Lípidos: Alteraciones en el perfil lipídico podrían jugar un rol en la presencia de microalbuminuria y nefropatía diabética. En DM1 se ha observado que el nivel de triglicéridos (33) y colesterol no-HDL se encuentra asociado a la presencia de microalbuminuria. En DM2, la presencia de dislipidemia, especialmente HDL elevado se ha visto asociado a una menor incidencia de insuficiencia renal (35). Se ha observado que la administración de rosuvastatina reduce los eventos cardiovasculares y los niveles de proteína C-reactiva (36), lo que plantea la atractiva hipótesis

que estos agentes pudieran reducir la microalbuminuria y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos y no diabéticos. Estudios preliminares sugieren que ello pudiera ser real (37, 38). Por ahora se desconoce el impacto que podría tener su intervención sobre el inicio y evolución de la nefropatía diabética.

Sobrepeso: El sobrepeso así como el síndrome metabólico se encuentran también asociados a la presencia de microalbuminuria (39). Por razones fisiopatológicas es muy probable que su disminución tenga efectos benéficos en la función renal, sin embargo a la fecha no existen estudios prospectivos. Dado que el sobrepeso afecta negativamente la función renal no deben sorprender los efectos benéficos de la cirugía bariátrica en la función renal y en la incidencia de diabetes mellitus de pacientes con obesidad extrema (IMC > 40) (40, 41). En casos aislados se ha observado regresión de nefropatía inicial (42). Por tratarse de una terapia invasiva reciente no se han documentado sus resultados sobre la evolución de la nefropatía diabética en el largo plazo.

Apnea del sueño: La apnea del sueño también se relaciona a la presencia de albuminuria (43), especialmente en pacientes hipertensos (44). Sin embargo, no existen estudios que prueben que su reducción tiene efectos benéficos en la función renal de pacientes diabéticos.

Ingesta proteica: La restricción proteica en pacientes diabéticos es una medida sujeta a controversia. Sobre la base de algunos estudios dirigidos (45) y metanálisis (46) la American Diabetes Association concluye que una restricción moderada de la ingesta proteica reduce la albuminuria y recomienda limitar la ingesta proteica a 0.8 - 1.0 gr de proteínas por kg de peso. Sin embargo, otros estudios realizados en pacientes DM2 con microalbuminuria no adhieren a esta recomendación (47), concluyendo que la adhesividad es muy pobre y que aún en los pacientes adherentes la eficacia sería muy baja. Restricciones más importantes requieren una muy buena adhesividad y un monitoreo muy preciso de la situación metabólica (48).

MEDICAMENTOS EN ETAPA DE INVESTIGACIÓN: Las medidas descritas no evitan completamente la aparición y progresión de la nefropatía diabética. Por esa razón se han propuesto estrategias adicionales (49, 50). Entre estas, las tiazolidinedionas podrían reducir la microalbuminuria en nefropatía diabética. En estudios de corta duración la pioglitazona ha demostrado disminuir la microalbuminuria en DM2 (51, 52, 53). Recientemente se ha publicado que su administración en pacientes portadores de diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica se ha traducido en una menor velocidad de progresión de la insuficiencia renal y una menor incidencia de muerte y eventos cardiovasculares (54). Luego de observar que los pacientes diabéticos con microalbuminuria tienen niveles bajos de tiamina se ha publicado un estudio en que los pacientes fueron randomizados para evaluar los efectos de la administración de dosis elevadas de tiamina. Los resultados indican que la microalbuminuria disminuyó en forma significativa (55).

Preparación para diálisis o trasplante: En presencia de una nefropatía progresiva deben prepararse adecuadamente los pasos a seguir. Ello

significa incorporar el concepto que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal y el trasplante constituyen alternativas de tratamiento que pueden tener una duración limitada y el paciente debe poder cambiar en forme flexible de una forma de tratamiento a otra. Ello implica una actitud receptiva y educativa. Debe buscarse el tratamiento de elección y realizar los estudios que permitan disminuir las complicaciones. Especial importancia ocupan fuera del control de la glicemia, la hipertensión arterial, dislipidemia, anemia, osteopenia, reducción del producto calcio-fósforo, protección del capital venoso de extremidades superiores, control y tratamiento de la retinopatía diabética.

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO RENAL EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los objetivos deben dirigirse a reducir la mortalidad, especialmente cardiovascular e infecciones, así como a obtener la mejor calidad de vida. El tratamiento de reemplazo renal debe iniciarse en forma precoz, posiblemente antes que en otras etiologías (56, 57).

Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son terapias posibles en pacientes diabéticos. Sin embargo, ambos tratamientos se relacionan con una elevada mortalidad, especialmente cardiovascular (Tabla 1). Ello es especialmente notorio cuando los pacientes son derivados al nefrólogo en forma tardía (58, 59).

TABLA 1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL TRATAMIENTO DE HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Menor requerimiento de insulina	Mayor requerimiento de insulina y elevación del peso corporal (60)
Rápido agotamiento de la función renal residual	Mantiene por más tiempo la función renal residual, lo que se traduce en mejor control del hematocrito y presión arterial durante ese período (61, 62)
Dependencia trisemanal de un centro de diálisis	Mayor independencia en la modalidad de diálisis peritoneal automatizada.
Limitaciones de acceso vascular e infecciones relacionadas (63)	Riesgo de peritonitis
Se observan tiempos más prolongados de permanencia en la técnica	Menor tiempo de permanencia en la técnica (64)

La mayor parte de los estudios informan una mejor sobrevida de los pacientes diabéticos mayores (65, 66), en hemodiálisis. Sin embargo durante los dos primeros años de tratamiento se observan ventajas a favor de la diálisis peritoneal (67). Las afirmaciones tienen el carácter de orientación y pueden variar dependiendo de la experiencia y población de los diversos centros.

Trasplante renal y trasplante combinado de riñón y páncreas: El trasplante renal aislado se relaciona con mejor calidad de vida y menor mortalidad en pacientes diabéticos (68). Mientras los pacientes diabéticos en lista de espera para trasplante tienen una mortalidad anual de 11%, al trasplantarse el riesgo de fallecer se reduce en un 73%. Este efecto es todavía mayor si el trasplante se efectúa antes de ingresar a tratamiento de diálisis (69).

El trasplante combinado de riñón y páncreas se ha beneficiado de un sostenido progreso en la técnica quirúrgica, tratamiento inmunosupresor y prevención de enfermedades infecciosas (70). Sus resultados se traducen en mejor supervivencia (71, 72) y calidad de vida (73), prevención de la recurrencia de nefropatía diabética, euglicemia (74) con normalización de la hemoglobina glicosilada (75) y estabilización (76) o mejoría de otras complicaciones (77, 78). En la experiencia de Clínica Las Condes este tratamiento alcanza una supervivencia de 100% a dos años y de 62.5% a cinco años. Considerando que esta es la única forma de tratamiento que alcanza estos objetivos, el trasplante combinado de riñón y páncreas debería jugar -también en Chile- un rol mucho más importante en el tratamiento de los pacientes DM1. La experiencia del trasplante combinado en pacientes DM2 se está realizando en algunos centros de referencia, sin embargo la experiencia publicada es todavía muy incipiente.

CONCLUSIÓN

La nefropatía diabética constituye una complicación frecuente de la DM. Si se reconoce tempranamente es posible modificar su curso y eventualmente evitar su progresión. La presencia de microalbuminuria constituye su predictor más directo. Las medidas más efectivas de prevención y tratamiento son el control adecuado de la glicemia y el bloqueo farmacológico del eje renina angiotensina. En presencia de insuficiencia renal avanzada el trasplante renal se relaciona a una mayor supervivencia y calidad de vida que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. En diabetes mellitus de tipo 1 el trasplante combinado de riñón y páncreas previene la recidiva de nefropatía diabética y se traduce en una supervivencia superior. Una estrategia multidisciplinaria que incluya el trabajo coordinado de los especialistas en diabetes y nefrología es la mejor estrategia para prevenir y tratar la nefropatía diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cravedi P, Remuzzi G. Treating the kidney to cure the heart. *Kidney Int Suppl.* 2008;(111):S2-3.
2. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giorda C, Valentini U, Vespasiani G, De Cosmo S. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1278-84.
3. Khunti K, Skinner TC, Heller S, Carey ME, Dallosso HM, Davies MJ; Biomedical, lifestyle and psychosocial characteristics of people newly diagnosed with Type 2 diabetes: baseline data from the DESMOND randomized controlled trial. *DESMOND Collaborative. Diabet Med.* 2008; 25(12):1454-61.
4. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 1. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
5. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL N°XX, 1ª edición. Santiago: Minsal, 2006.
6. PROTOCOLO PILOTO GES 2008 Prevención secundaria de la insuficiencia renal crónica terminal. Documento de trabajo. MINISTERIO DE SALUD Subsecretaría de Salud Pública. División de prevención y Control de Enfermedades. Secretaría Técnica GES. 2008.
7. Perkins BFL, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski A: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348:2285-2293, 2003.
8. 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.
9. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 290: 2159-2167, 2003
10. UKProspective 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 (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
12. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(12):841-9.
13. Bursztyn M, Ben-Dov IZ. Diabetes mellitus and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: broadening horizons of risk assessment. *Hypertension.* 2009;53(2):110-1.
14. Palmas W, Pickering TG, Teresi J, Schwartz JE, Moran A, Weinstock RS,

Shea S. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension*. 2009; 53(2):120-7.

15. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, Prevost AT, Neil HA, Acerini CL, Barrett T, Cooper JD, Edge J, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Mar 21.

16. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *QJM*. 2001 Feb;94(2):89-94.

17. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR, Dalton RN, Dunger DB. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005;68(4):1740-9.

18. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayana Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(12 Pt 1):982-8.

19. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17:S90- S97, 2006.

20. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.

21. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):30-48.

22. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 :992 -999.

23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. 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. *BMJ* 321 :1440 -1444,2000.

24. Linas SL. Are two better than one? Angiotensin-converting enzyme inhibitors plus angiotensin receptor blockers for reducing blood pressure and proteinuria in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 1:S17-23.

25. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, et. al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.

26. Davidson MB, Wong A, Hamrahian AH, Stevens M, Siraj ES. Effect of spironolactone therapy on albuminuria in patients with type 2 diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Endocr Pract*. 2008;14(8):985-92.

27. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczyński W, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3):486-93.

28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.

29. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 13 :1682 -1685,1998.

30. Mühlhauser I, Bender R, Bott U, Jörgens V, Grüsser M, Wagener W, Overmann H, Berger M. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13(6):536-43.

31. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009; 32(3):214-9.

32. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H, Wesson DE. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci*. 2008; 335(4):284-91.

33. Daousi C, Bain SC, Barnett AH, Gill GV. Hypertriglyceridaemia is associated with an increased likelihood of albuminuria in extreme duration (> 50 years) Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(10):1234-6.

34. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, et. al. Prevalence Of Abnormal Lipid Profiles And The Relationship With The Development Of Microalbuminuria In Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan 26.

35. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Feb 2.

36. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, et. al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
37. Velussi M, Cernigoi AM, Tortul C, Merni M. Atorvastatin for the management of Type 2 diabetic patients with dyslipidaemia. A mid-term (9 months) treatment experience. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12(6):407-12.
38. Velussi M. Long-term (18-month) efficacy of atorvastatin therapy in type 2 diabetics at cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12(1):29-35.
39. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Russo E, Giovannitti MG, Del Prato S, Miccoli R. The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(12):1412-8.
40. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, Homs M, Pérez N, Bonal J. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S213-7.
41. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intestinal weight loss induced by bariatric surgery: The SOS intervention study. *Obes Res* 7; 1999: 477-484.
42. Pérez G, Devaud N, Escalona A, Downey P. Resolution of early stage diabetic nephropathy in an obese diabetic patient after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(10):1388-91.
43. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep*. 2007;30(7):923-9.
44. Tsioufis C, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tsiachris D, Selima M, Petras D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(2):285-93.
45. Andersen S, Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Kidney Int*. 2002;62(1):192-8.
46. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-32.
47. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(12):1200-7.
48. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*. 1993;16(2):483-92.
49. Ravera M, Re M, Weiss U, Deferrari L, Deferrari G. Emerging therapeutic strategies in diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2007;20 Suppl 12:S23-32.
50. Cortinovis M, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Investigational drugs for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17(10): 1487-500.
51. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism*. 2001;50(10):1193-6.
52. Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary protein and urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(2):170-7.
53. Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(4):203-11.
54. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182-7.
55. Rabbani, N. et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 2009; 52, 208–212.
56. Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med*. 2009; 24(1):55-62.
57. Coronel F, Cigarran S, Herrero JA. Early initiation of peritoneal dialysis in diabetic patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):148-53.
58. Gallego E, López A, Lorenzo I, López E, Llamas F, Illescas ML, Andrés E, Serrano A, Olivas E, Gómez Roldán C. Influence of early or late referral to nephrologist over morbidity and mortality in hemodialysis. *Nefrologia*. 2003;23(3):234-42.
59. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1): 89-99.

60. Jager KJ, Merkus MP, Huisman RM, Boeschoten EW, Dekker FW, Korevaar JC, Tijssen JG, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(6):1272-9.
61. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2008;(108):S42-51.
62. Haag-Weber M. The impact of residual renal function on survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2123-6.
63. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Burr R, Piraino B. Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1226-33.
64. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC, Fink NE, Hebah N, Coresh J, Klinger AS, Powe NR. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol.* 2009 Feb 6;10:3.
65. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, Levin R, Pliskin JS, Avorn J. Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2353-62.
66. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(2):354-65.
67. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl.* 2006;(103):S3-11.
68. Brunkhorst R, Luft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation.* 2003 15;76(1):115-9.
69. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med.* 2006;166(1):44-8.
70. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;233(4):463-501.
71. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 57(5):2129-35.
72. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;67(5):645-8.
73. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation.* 2000;70(12):1736-46.
74. Lee TC, Barshes NR, Agee EE, O'Mahoney CA, Brunicaudi FC, Goss JA. The effect of whole organ pancreas transplantation and PIT on diabetic complications. *Curr Diab Rep.* 2006;6(4):323-7.
75. Dieterle CD, Arbogast H, Illner WD, Schmauss S, Landgraf R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(5):603-10.
76. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, Rizzo G, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int.* 2005;18(5):619-22.
77. Dean PG, Kudva YC, Stegall MD. Long-term benefits of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13(1):85-90.
78. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, Reiber JH, Lemkes HH, van der Wall EE, de Fijter JW. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(5):906-11.