

S. Málaga Guerrero

*An Esp Pediatr 1998;49:225-229.*

## Prevención de la nefropatía diabética desde la edad pediátrica

### Introducción

La diabetes y sus complicaciones constituyen una causa importante de morbimortalidad y un grave problema asistencial en los países occidentales. La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), también denominada diabetes tipo I, afecta preferentemente a la población pediátrica, ya que el 90% debuta antes de los 20 años, si bien representa sólo el 5% del conjunto de diabéticos<sup>(1)</sup>.

Una de las complicaciones más temidas de la DMID es el desarrollo de nefropatía e insuficiencia renal, lo que viene a suceder en el 30-50% de los pacientes después de 15-20 años de evolución<sup>(1,2)</sup>. La nefropatía diabética (ND) constituye una de las principales causas de insuficiencia renal terminal (IRT) en el mundo desarrollado. De acuerdo con los datos del Registro Norteamericano correspondientes a 1993, el 27,3% de los enfermos en programa de diálisis y trasplante eran diabéticos<sup>(2)</sup>. No obstante, en la edad pediátrica la IRT secundaria a ND es poco relevante si tenemos en cuenta que de los 4.767 pacientes menores de 20 años en IRT registrados en EE.UU. en 1995, sólo 78 (1,7%) eran portadores de ND a una edad media de 16 años<sup>(4)</sup>. Este hecho podría justificar que hasta diciembre de 1996 no se hallaran registrados en nuestro país pacientes pediátricos en IRT secundaria a ND<sup>(5)</sup>.

Es importante, por otra parte, tener presente el tremendo gasto que representa la asistencia sanitaria de este colectivo. Sólo en EE.UU. el coste del tratamiento sustitutivo de los pacientes con ND en situación de IRT supera los dos billones de dólares anuales<sup>(6)</sup>. En un estudio propiciado por la Asociación Americana de Diabetes<sup>(7)</sup>, se estimó que los costes hospitalarios atribuidos a las complicaciones crónicas de la DM superaron 2,6 veces a los de la propia enfermedad.

La situación en nuestro país no es muy diferente si tenemos en cuenta que el gasto generado por los pacientes diabéticos en España en 1994 superó los 90.000 millones de pesetas en una población con más de 1.400.000 diabéticos conocidos, lo que significó un coste promedio anual por enfermo de unas 63.000 pesetas, de las que el 11,3% se atribuyó al tratamiento dialítico y trasplante<sup>(8)</sup>.

Por ello, cualquier intervención dirigida a reducir o demorar la aparición de la ND, además del beneficio que supone para la calidad de vida del enfermo, puede atenuar esta importante carga económica del sector sanitario<sup>(9)</sup>. Los primeros pasos en este sentido están dando los primeros frutos, como ha venido a demostrar un reciente trabajo sueco<sup>(10)</sup>, que ha conseguido rebajar la incidencia de ND del 30% en los diabéticos que se iniciaron entre 1961-1965 a menos del 10% para los diagnosticados entre 1970-1975 y que ha sido atribuido, en parte, al esfuerzo nacional en lograr un mejor control glucémico de estos pacientes. Similares resultados se han logrado en adolescentes con DMID<sup>(11)</sup>. Desgraciadamente estos resultados no son extrapolables a otros países, donde la ND continúa siendo una importante causa de IRT.

### Historia natural de la nefropatía diabética

La ND es una enfermedad progresiva. Múltiples factores contribuyen al inicio y progresión de la ND, incluyendo cierta predisposición genética y racial, trastornos del metabolismo glucémico, alteraciones hemodinámicas sistémicas y renales y la acción de algunas citoquinas y factores de crecimiento sobre la membrana basal glomerular (MBG) y el mesangio. Aunque el correcto seguimiento de los programas de prevención y tratamiento han conseguido modificar de forma sustancial la historia natural de la ND, se pueden delimitar con relativa seguridad las fases por las que atraviesa esta complicación antes del desarrollo definitivo de la lesión<sup>(12-14)</sup>:

**Estadio I.** Caracterizado por la existencia de una importante hiperfiltración glomerular que puede alcanzar el 20-50%, se halla íntimamente relacionado con el control metabólico de la enfermedad. Más frecuente en el niño que en el adulto, se inicia con el debut de la diabetes y se mantiene durante los primeros tres años. Los pacientes no presentan alteraciones nefrológicas y la tensión arterial es normal.

**Estadio II.** Se trata de un período silente que comprende del 3<sup>er</sup> al 10<sup>o</sup> años desde el inicio de la DMID. Se caracteriza por la persistencia de la hiperfiltración glomerular y la existencia de mínimas lesiones histológicas específicas como son la expansión mesangial y el engrosamiento de la MBG. La hipertrofia renal, presente hasta en un 20% de los pacientes, puede hacerse patente mediante ecografía. La tensión arterial sigue manteniéndose normal, aunque puede detectarse microalbuminuria (MA) transitoria, con ocasión de algún tipo de esfuerzo físico o

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias.

Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo.

Correspondencia: Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica.

Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias.

Celestino Villamil s/n. Oviedo 33007.

proceso febril. A pesar de que la secuencia de estos hechos en el niño y adolescente diabéticos no se conoce todavía suficientemente, no parece que exista relación alguna entre las lesiones anatómicas y las anomalías del funcionalismo renal.

**Estadio III o "nefropatía incipiente".** Aparece tras 10-15 años de evolución de la diabetes, pero sólo en un 35% de los pacientes. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la consolidación del engrosamiento de MBG y la expansión de la matriz mesangial. La MA persistente es el hecho fundamental desde el punto de vista clínico. En esta fase el filtrado glomerular se mantiene normal o elevado y la hipertensión puede constatarse hasta en un 40% de los enfermos.

Aunque se ha demostrado que cerca del 80% de los adultos diabéticos que presentan MA superior a 50 mg/24 horas evolucionan hacia ND clínica, el valor predictivo de una MA patológica en el niño y adolescente diabéticos no ha sido aún precisado. La biopsia renal no está indicada de forma sistemática en los pacientes con MA, a menos que tenga lugar una rápida o inexplicable progresión de la afectación renal.

**Estadio IV o "nefropatía clínica".** Aparece después de 15-25 años de evolución de la DMID y tras 5-8 años de constatada la MA, pero sólo en uno de cada tres pacientes. Se define por la presencia de proteinuria superior a 0,5 g/24 horas o 200 µg/min. Se trata de una proteinuria no selectiva a la que contribuye de forma especial la pérdida de cargas eléctricas negativas de la membrana y el aumento de los poros de la misma<sup>(15)</sup> y que puede evolucionar hacia síndrome nefrótico biológico o clínico. La función renal, que al principio es normal, comienza a deteriorarse a razón de 1 ml/min/mes. En este momento evolutivo de la enfermedad la hipertensión se halla presente hasta en un 85% de los enfermos.

**Estadio V.** La IRT se produce después de 25-30 años de evolución de la DMID. Como ya ha sido señalado, la ND establecida con proteinuria de rango nefrótico, hipertensión arterial y pérdida de la función renal es muy poco frecuente en el adolescente<sup>(4,5)</sup>.

### Posibilidades de detección precoz

De igual forma que los esfuerzos de los investigadores se han dirigido a facilitar la prevención primaria de la DMID<sup>(16)</sup>, se ha tratado de detectar un marcador capaz de identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo para desarrollar ND. Algunos estudios<sup>(17)</sup> han confirmado que la MA es un buen marcador de desarrollo de ND, al que atribuyen un valor predictivo que, en el adulto, puede llegar a ser del 89%, si bien recientemente<sup>(18)</sup> se ha sugerido que este porcentaje puede ser algo menor. Así, en pacientes con más de 15 años de evolución de la enfermedad, sólo el 28% de los que presentaban MA habían desarrollado ND tras 10 años de seguimiento. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con DMID de larga duración y normoalbuminuria tienden a preservar su función renal durante largo tiempo y habitualmente afrontan un menor número de complicaciones.

Existe consenso en considerar la MA como la excreción persistente de albúmina por la orina en cantidad superior al rango

normal, pero inferior a los valores detectados por los métodos convencionales, entre los que se incluyen las tiras reactivas. La cuantificación de la MA puede hacerse mediante RIA, ELISA, inmunodifusión radial o inmunturbidimetría. Los valores normales de MA varían según el método de recogida de la orina, si bien la definición más aceptada es el hallazgo de valores persistentes entre 20-200 µg/min (30-300 mg/24 horas), que se van incrementando aproximadamente un 20% por año. Hay que tener presente que la MA puede elevarse transitoriamente con motivo de hiperglucemia, ejercicio físico, infección urinaria, hipertensión arterial grave, fallo cardíaco y, en general, por cualquier enfermedad febril aguda. Debido a la importante variabilidad de unas muestras a otras, antes de considerar a un paciente como portador de MA es preciso confirmarla en 2-3 colecciones en un período de 3-6 meses.

En general, los resultados en orina coleccionada durante la noche ofrecen resultados entre un 30 y un 50% más bajos que cuando se trata de orina recogida durante el día. Para evitar la dificultad de la recogida de orina se ha propuesto medir la concentración de albúmina en la orina de la noche, expresada en función de la creatinuria (UA/UCr en mg/mmol), en la primera orina de la mañana<sup>(19,20)</sup>.

Numerosos estudios han demostrado que, sin ningún tipo de tratamiento, el 50-80% de los diabéticos adultos con MA progresa a ND (albuminuria > 300 mg/24 h o >200 µg/min) en un periodo variable de 10-15 años, aunque en situaciones de deficiente control metabólico y valores elevados de tensión arterial, este período de tiempo puede acortarse significativamente<sup>(6)</sup>.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es un método simple, no invasivo de medición de la TA durante las actividades habituales y el sueño. Se ha descrito que los pacientes con DMID y MA persistente presentan una abolición de la caída fisiológica nocturna de la tensión arterial determinada mediante MAPA (pacientes no-dipper), apuntando así la posibilidad de que la anormalidad circadiana de la presión arterial fuese un marcador de riesgo de progresión de la nefropatía<sup>(21-23)</sup>.

Una vez establecida la ND, la función renal termina por perderse a lo largo de los años de tal forma que la IRT se establece en el 50% de los casos en los 10 años siguientes y en el 78% de los enfermos tras 18 años de evolución. La amplia variabilidad en el tiempo de desarrollo de la IRT tiene que ver con las diferentes respuestas individuales.

### Medidas para su prevención

Aunque la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) es excepcional en edad pediátrica<sup>(1)</sup> es importante conocer que su comportamiento con respecto a la iniciación, progresión y tratamiento de la ND no difiere sustancialmente de los pacientes con DMID<sup>(24,25)</sup>.

Desde el punto de vista asistencial, la prevención de ND debe iniciarse en los pacientes en situación de nefropatía incipiente (estadio III), en la que se encuentran el 10-20% de los niños y adolescentes diabéticos<sup>(26,27)</sup>. Con el objetivo de evitar o retrasar la progresión de la MA, se han propuesto las siguientes medidas:

Estricta normalización de la glucemia mediante una correcta insulinoterapia. Se ha descrito que el desarrollo de MA puede prevenirse o postponerse con un control óptimo de la diabetes, aunque se trata de un objetivo no siempre fácil de conseguir. Atendiendo a los resultados del Grupo de Trabajo sobre diabetes y sus complicaciones (DCCT)<sup>(11)</sup>, una terapia intensiva de la diabetes puede reducir el riesgo de aparición de MA en adolescentes con DMID hasta en un 39% y de albuminuria clínica en un 56%. El protocolo de la Asociación Americana de Diabetes<sup>(28)</sup> insiste en que es preciso conseguir glucemias cercanas a los sujetos no diabéticos. Para ello, aconseja mantener unos valores medios de HbA1c que no superen el 1% del límite superior de las personas sanas, es decir inferiores al 8%. Si la HbA1c supera el 2% del límite superior sería preciso modificar la terapéutica insulínica<sup>(29)</sup>.

Terapéutica hipotensora precoz en adolescentes y pacientes jóvenes nada más confirmarse la presencia de MA y aunque la presión arterial sea normal, ya que el tratamiento hipotensor precoz, especialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), consigue estabilizar o reducir la MA y consecuentemente preservar la función renal<sup>(24,30-32)</sup>. La administración de 50 mg de captopril dos veces al día durante dos años a un grupo de pacientes normotensos con DMID y MA consiguió reducir hasta un 6% el porcentaje de los pacientes que evolucionaron a proteinuria clínica, comparado con el 18,5% de los enfermos que formaban el grupo control<sup>(33)</sup>. En esta misma dirección apunta el estudio EUCLID<sup>(34)</sup>. Llevado a cabo en 530 pacientes con DMID tratados con 10-20 mg de otro derivado de los IECA, el lisinopril, se demostró una disminución significativa de la excreción urinaria de albúmina, que llegó a ser hasta del 49,7% en los portadores de MA.

Por otra parte, se ha podido confirmar que una apropiada intervención hipotensora en los estadios precoces de la ND puede incrementar la esperanza de vida de 4 a 14 años y reducir la necesidad de diálisis y trasplante en un 21-63%<sup>(35,36)</sup>.

## Tratamiento de la nefropatía diabética ya establecida

Una vez establecida la nefropatía, los pasos a seguir por el nefrólogo pediatra deberán encaminarse a retrasar lo más posible la evolución irreversible a la IRT. Para ello se procederá a un control muy preciso de la tensión arterial poniendo en práctica las siguientes medidas:

La reducción del volumen extracelular mediante la restricción de la sal y un manejo racional de los diuréticos. La restricción diaria a menos de 2,3 g de sodio o 5,8 g de sal favorece la eficacia de los diuréticos y disminuye el riesgo de hipocalcemia. Las tiazidas y derivados tiazídicos son los diuréticos mejor tolerados siempre que la función renal se mantenga por encima de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es importante tener en cuenta que esta terapéutica disminuye la sensibilidad a la insulina, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis. Con función renal inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> es preferible emplear diuréticos de asa.

La administración de hipotensores del tipo de los IECA que, además de ejercer una acción antihipertensiva sistémica consiguen mejorar la hemodinámica intrarrenal (normalización de la presión capilar intraglomerular y disminución de la constricción de la arteriola eferente glomerular), posibilitando así que disminuya la síntesis de matriz mesangial<sup>(37)</sup>. Se trata de conseguir que la MA se reduzca entre un 20-30% por año o al menos se estabilice<sup>(24)</sup>. El tratamiento hipotensor debe ser ajustado individualmente, aunque siempre es aconsejable comenzar con dosis bajas.

La utilidad de los IECA en la prevención de la ND terminal ha sido puesta de relieve en el ensayo colaborativo, aleatorizado y prospectivo a 4 años llevado a cabo en 409 diabéticos tipo I e insuficiencia renal moderada (creatinina plasmática < 2,5 mg/dl), debida a ND (proteinuria > 500 mg/24 horas) de los que el 75% eran hipertensos<sup>(38)</sup>. Recibieron 25 mg de captopril tres veces al día o un placebo. En el grupo tratado, 23 pacientes murieron, entraron en diálisis o se trasplantaron, comparados con los 42 del grupo placebo, lo que confirmó una reducción del riesgo del 50%. Los efectos colaterales del tratamiento fueron mínimos.

Los pacientes en tratamiento con IECA precisan realizar controles trimestrales de tensión arterial y MA, siendo conveniente monitorizar también la creatinina y el potasio plasmáticos.

El tratamiento con otras drogas alternativas está indicado cuando no se consigue un buen control tensional o en pacientes que no toleran los IECA. Los datos que conocemos hasta ahora sobre el efecto de los antagonistas de los canales del calcio o los alfabloqueantes en la progresión a IRT de pacientes con DMID son controvertidos, pero en cualquier caso estas drogas deben ser usadas para tratar la hipertensión arterial en pacientes con DMID cuya función renal no se encuentre alterada<sup>(6,19)</sup>. La asociación IECA-calcioantagonistas del tipo diltiazem o verapamilo ha demostrado ser muy útil en situación de hipertensión rebelde a otros tratamientos.

La prescripción de una dieta pobre en proteínas en torno a 0,6 g/kg/día en pacientes adultos con ND consigue reducir significativamente la tasa de disminución de la función renal<sup>(39,40)</sup>. No obstante, el estudio multicéntrico europeo realizado con pacientes pediátricos en situación de IRC y sometidos a una restricción de proteínas de la dieta no ha conseguido demostrar que esta medida resulte beneficiosa en ralentizar la evolución de la insuficiencia renal<sup>(41)</sup>, por lo que estas medidas pueden ser problemáticas en niños y adolescentes<sup>(31)</sup>. No obstante, lo que sí parece prudente es evitar, dentro de lo posible, la administración de dietas ricas en proteínas, como suele ser habitual en las fases iniciales de los enfermos con DMID<sup>(42)</sup>.

En el momento actual se está llevando a cabo un estudio multicéntrico sobre la utilidad de los inhibidores de la aldosa reductasa en diabéticos tipo I normotensos con MA, ya que los resultados de los ensayos realizados hasta ahora intentando inhibir esta vía metabólica no han resultado exitosos<sup>(43)</sup>.

El empleo de hipolipemiantes para hacer frente a la dislipemia que acompaña a la ND establecida con el fin de mante-

ner un perfil lipídico adecuado que reduzca el riesgo cardiovascular, puede resultar de gran utilidad. Los resultados de un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que se ha llevado a cabo con sinvastatina en pacientes con DMID y ND establecida intentando mantener el LDL-colesterol por debajo de 130 mg/dl y los triglicéridos inferiores a 200 mg/dl, son esperanzadores<sup>(44)</sup>.

No está clínicamente justificada la administración de agentes todavía en vías de experimentación, como la heparina, empleada para modular las cargas negativas de la membrana vascular, la proteinquinasa C, los inhibidores de la tromboxano sintetasa, el octeotrido y la pentoxifilina, entre otros<sup>(43)</sup>.

### Propuesta de actuación

Teniendo en cuenta que la MA se presenta excepcionalmente en diabéticos de corta duración o en edades prepuberales, el screening de los adolescentes con DMID debe comenzar a partir de los 12 años y tras al menos cinco años de evolución de la enfermedad<sup>(6,45,46)</sup>. A partir de ese momento es aconsejable realizarlo con carácter anual e indistintamente con cualquiera de los siguientes métodos: tira reactiva semicuantitativa para MA, que ha demostrado ser muy efectiva<sup>(47)</sup>, o determinando el cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana. En Europa se consideran sugerentes de MA cocientes superiores a 3,5 mg/mmol para mujeres y 2,5 para varones, mientras que en EE.UU el cociente por encima de 30 mg/g de creatinina es el más utilizado<sup>(48,49)</sup>.

El control anual debe incluir también la recogida de la tensión arterial, si es posible mediante la MAPA y la medida de la función renal mediante el aclaramiento de creatinina<sup>(45)</sup>.

Los adolescentes con MA confirmada deberán ser remitidos al nefrólogo pediatra, quien los controlará hasta su traspaso a un Servicio de Nefrología de adultos y valorará individualmente la utilización juiciosa de los IECA<sup>(50)</sup>.

Es importante dejar claro a modo de conclusión que, una vez identificados los factores que favorecen la iniciación y progresión de la ND, es preceptivo intentar modificar aún más, ya desde la edad pediátrica, la historia natural de esta complicación a través de un adecuado control glucémico y un acertado manejo de los fármacos hipotensores.

### Bibliografía

- Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin dependent diabetes mellitus in childhood. *Ped Clin Nort Am* 1997; **44**:269-284.
- Friedlander MA, Hricik DE. Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Sem Nephrol* 1997; **17**:331-345.
- Materson BJ, Preston RA. Prevention of diabetic nephropathy. *Hospital Practice* 1997; **2**:129-140.
- Pediatric en-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**, suppl 1: S128-S144.
- Estudio multicéntrico de niños en IRT que precisan tratamiento sustitutivo en hospitales pediátricos españoles. Datos de 1996. XXIV Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Valencia, mayo 1997.
- Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med* 1997; **102**:392-398.
- American Diabetes Association. Direct and indirect cost of diabetes in the United States 1992. Alexandria: American Diabetes Association, 1993.
- Hart WM, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes mellitus conocida en España. *Med Clin (Barc)* 1997; **109**:289-293.
- Brancati FL, Whelton PK, Randall BL et al.. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus. A prospective cohort study of men screened for MRFIT. *JAMA* 1997; **278**:2069-2074.
- Bojestig M, Arnquist HJ, Hermansson G, Karlberg B, Ludvingsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; **330**:15-18.
- DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment in the development and progression of long term complications in adolescents with IDDM. *J Pediatr* 1994; **125**:177-188.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vitthinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1993; **32** (suppl 2):64-78.
- Ibrahim HN, Hostetter TH. Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**:487-493.
- Friedman EA: Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* 1996; **25**:293-324.
- Casado S, Vázquez A, Sierra M, Caramelo C. Microalbuminuria, mecanismos y significado. *Nefrología* 1997; **17**:271-274.
- Winter WE, House SV, Schatz D. Pharmacological approaches to the prevention of autoimmune diabetes. *Drugs* 1997; **53**:943-956.
- Messert JWC, Elliot TG, Hill RD, Jarret RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Inter* 1992; **41**:836-839.
- Forsblom CM, Groop P-H, Ekstrand A, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992; **305**:1051-1053.
- Clark Jr Ch, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; **332**:1210-1217.
- Parving HH. Going out to detect incipient diabetic nephropathy rather than waiting until it has surpervened-a reversal in policy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**:1728-1729.
- Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM et al. Ambulatory blood pressure in tupe I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992; **41**:1035-1041.
- Lurbe E, Redón J, Pascual JM, Tacón J, Alvarez V, Batllé DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension* 1993; **21**:227-235.
- Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria: a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; **43**:1248-1253.
- Mogensen CE. Management of early nephropathy in diabetes patients. *Annu Rev Med* 1995; **46**:79-94.
- Editorial. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; **335**:1682-1683.
- Laborde K, Levy-Marchal C. Kindeermans S et al. Glomerular function and microalbuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**:39-43.
- Roe TJ, Costín G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in types I diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; **199**:178-182.

- 28 American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabet Care* 1994; **17**:616-623.
- 29 Molitch ME. The relationship between glucose control and the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Sem Nephrol* 1997; **17**:101-113.
- 30 Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; **334**:1649-1654.
- 31 Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients. With special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; **46** (suppl.2):S104-S111.
- 32 Microalbuminuria Captopril Study Group (Barnes DJ, Cooper M, Gans DJ, Laffel L, Mogensen CE, Viberti GC). Captopril reduces the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; **39**:587-593.
- 33 Laffel LM, McGill JB, Gans DJ and North American Microalbuminuria Study Group. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: *Am J Med* 1995; **99**:497-504.
- 34 Goa KL, Haria M, Wilde MI. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs* 1997; **53**:1081-1105.
- 35 Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; **306**:1722-1723.
- 36 Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab Rev* 1997; **13**:51-61.
- 37 Zatz R, Dunn BR, Meyer TW et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; **78**:1925-1930.
- 38 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD and The collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; **329**:1456-1462.
- 39 Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabet Care* 1994; **17**:490-518.
- 40 Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; **124**:627-632.
- 41 Wingen AM, Fabian-Bach C, Mehls O. Multicentre randomized study on the effect of a low-protein diet on the progression of renal failure in childhood. One-year results. European Study Group of Nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Min Electrolyte Metab* 1992; **18**:303-308.
- 42 Toeller M, Klischan A, Heitkamp G, Schumacher W, Milne R, Buyken A, Karamanos B, Gries FA, for the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Nutritional intake of 2968 IDDM patients from 30 centres in Europe. *Diabetologia* 1996; **39**:929-939.
- 43 Breyer JA. Therapeutic interventions for nephropathy in type I diabetes mellitus. *Sem Nephrol* 1997; **17**:114-123.
- 44 Hommel E, Andersen P, Gali M-A et al.: Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992; **35**:447-451.
- 45 Dumas R. La néphropathie diabétique chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Pediatr* 1994; **1**:455-457.
- 46 Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 1997; **17**:467-474.
- 47 Poulsen PL, Mogensen CE. Evaluation of a new semiquantitative stix for microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; **18**:732-733.
- 48 Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; **346**:1080-1084.
- 49 Bennet PH, Haffner S, Kariske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW, Striker GE. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from and ad hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**:107-112.
- 50 Baba T, Neugabauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997; **54**:197-234.