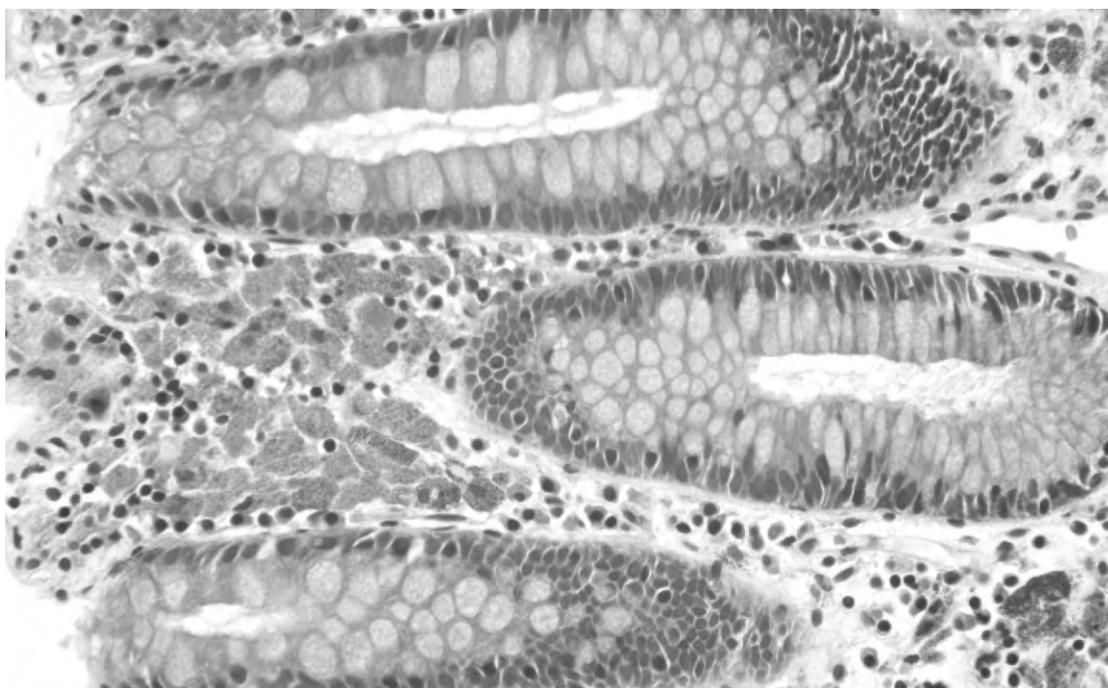


Desarrollo y progresión de la nefropatía diabética en diabetes tipo 2: un enfoque desde los estudios clínicos

Carlos Yesid Coronado Suescún
Internista Nefrólogo Epidemiólogo
Director médico Unidad Renal del Tolima
Unidad Renal del Tolima, Ibagué
Correo electrónico: cycoronado@yahoo.com

Resumen



Introducción

El 28% de los pacientes diabéticos atendidos en cuidado primario tiene enfermedad renal crónica. La nefropatía diabética es causa del 40% de los ingresos a programa crónico de diálisis en Colombia. En los últimos años se han realizado grandes ensayos clínicos sobre nefropatía diabética. La presente revisión actualiza la información que estos estudios han aportado sobre

el desarrollo y progresión de la nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 en términos de ingesta proteica, presión arterial y control glucémico.

Metodología

Se desarrolló una estrategia de búsqueda tipo "snowball" partiendo de una revisión no sistemática de la literatura. Para la búsqueda se utilizó la base de datos



MEDLINE incluyendo artículos con el término MeSH “diabetic nephropathy” publicados entre el 2010 y 2013 en el Idioma Español o Inglés.

Resultados

El control intensivo de la glucemia no siempre conduce a mejores desenlaces, la HbA_{1c} <6% se asocia con mayor mortalidad. Varios autores sugieren que la meta de HbA_{1c} debería ser individualizada teniendo en cuenta la duración de la diabetes, la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, y la expectativa de vida. Recientemente se ha propuesto un modelo de efecto dual y dinámico de la HbA_{1c} en el que la tasa de filtración glomerular actual tiene relación negativa con la HbA_{1c} previa y relación positiva con la HbA_{1c} actual. Las guías recomiendan reducciones en presión diastólica hasta 80-85 mm Hg. Los estudios actuales no constituyen soporte para recomendar una presión sistólica menor de 130 mm Hg.

No existe evidencia conclusiva que vincule la restricción proteica con una menor tasa de progresión de la nefropatía diabética.

Palabras clave

Diabetes Mellitus, Nefropatías Diabéticas, Insuficiencia Renal Crónica

Abstract

Introduction: 28% of diabetic patients attended in primary care have chronic kidney disease. Diabetic nephropathy is the cause of 40% of hospital admissions to chronic dialysis programs in Colombia. During the past few years, landmark clinical trials on diabetic nephropathy have been published. Hence, the aim of this review is to present an update about the development and progression of diabetic

nephropathy, emphasizing on protein intake, blood pressure and glycemic control.

Methods

A snowball search was conducted based on a non-systematic literature review. For the literature search, the MEDLINE database was used. The search included articles in English or Spanish with the MeSH term “diabetic retinopathy”, published between 2010 and 2013.

Result

According to this review, intensive glycemic control does not always lead to better outcomes. For instance, HbA_{1c} <6% is associated with greater mortality. Several authors suggest that the goal of HbA_{1c} should be individualized based on duration of diabetes, presence of microvascular and macrovascular complications, and life expectancy. Recently, a model of dynamic effect of HbA_{1c} was proposed. In this model, the current glomerular filtration rate is inversely related to prior HbA_{1c} and positively related to current HbA_{1c}. Current guidelines recommend a reduction in blood pressure to 80-85 mm Hg. Published studies to date do not present evidence to support a systolic blood pressure below 130 mm Hg. There is no conclusive evidence linking protein restriction with a reduced progression rate of diabetic nephropathy.

KeyWords:

Diabetes mellitus, Diabetic nephropathy, Chronic kidney disease

Introducción

La nefropatía diabética es una patología frecuente que exige la participación de

varios profesionales del área de la salud en diferentes niveles de atención. La diabetes tipo 2 corresponde al 90% de los casos de diabetes. Se ha reportado una prevalencia de enfermedad renal crónica entre pacientes diabéticos atendidos en cuidado primario del 28% . La nefropatía diabética ocurre en 20-40% de los pacientes con diabetes y es la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal en diálisis . El estudio CARMELA realizado en el año 2005 reportó una prevalencia de diabetes para Bogotá del 8% .

En el estudio Dialysis outcomes in Colombia (DOC) realizado con 923 pacientes en diálisis en Colombia se encontró que el 40% tenía nefropatía diabética como etiología de la insuficiencia renal crónica terminal . La atención de estos pacientes tiene un alto impacto financiero en el sistema general de seguridad social en salud de Colombia.

Por lo anterior la nefropatía diabética es objeto de intensa investigación en ciencias básicas y de grandes ensayos clínicos por lo que los conceptos sobre su terapéutica cambian rápidamente. La presente revisión busca actualizar la información que los estudios clínicos han aportado sobre el desarrollo y progresión de la nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 en términos de ingesta proteica, presión arterial y control glucémico.

Metodología

Se desarrolló una estrategia de búsqueda tipo "snowball" partiendo de una revisión no sistemática de la literatura. Para la búsqueda se utilizó la base de datos MEDLINE incluyendo artículos con el término MeSH "diabetic nephropathy" publicados entre el 2010 y 2013 en el idioma Español o Inglés.

Nociones preliminares

En la fisiopatología de la nefropatía diabética convergen factores metabólicos y hemodinámicos . Se considera la microalbuminuria como el signo más precoz de la nefropatía diabética, además representa un factor independiente de morbilidad cardiovascular y de mortalidad global en diabetes . Se han descrito tres etapas en la evolución de la nefropatía diabética:

1. Nefropatía incipiente: corresponde a la presencia de microalbuminuria definida como albuminuria entre 30 y 300 mg/día.
2. Nefropatía establecida o clínica evidente: corresponde a la presencia de macroalbuminuria definida como albuminuria mayor de 300 mg/día.
3. Insuficiencia renal progresiva: caracterizada por una reducción en la TFG a menos de 30 ml/min/1.73 m², cursa con proteinuria.

Sin embargo recientemente se ha reportado que el 20% de los pacientes con nefropatía diabética presenta normoalbuminuria .

Hiper glucemia y Albuminuria

La comprensión que se tiene de la nefropatía diabética en las últimas décadas está marcada por el estudio United Kingdom Propective Diabetes Study (UKPDS) . Este es un estudio epidemiológico prospectivo con seguimiento relativamente largo, realizado entre 1977 y 1997 que incluyó 5,102 pacientes con diabetes tipo 2 como diagnóstico nuevo, y esta es la gran fortaleza del estudio puesto que otros trabajos incluyen pacientes que llevan un variable número de años desde el diagnóstico de la diabetes y esto puede confundir el análisis de los resultados. En el UKPDS la edad promedio fue 52 años, se inició tratamiento con sulfonilureas o insulina, los grupos de tratamiento fueron HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada)=7% y HbA_{1c}=7.9%. En el



grupo con menor HbA_{1c} se observó una reducción del 25% en las complicaciones microvasculares incluyendo enfermedad renal y una reducción de mortalidad por todas las causas del 6% pero no se observó disminución en complicaciones macrovasculares

El seguimiento de estos pacientes desde el momento mismo del diagnóstico de diabetes permitió que Adler y cols describieran la historia natural de la nefropatía diabética en esta cohorte . La tasa anual de transición desde ausencia de nefropatía a microalbuminuria fue 2%, de microalbuminuria a macroalbuminuria fue 2.8%, y de macroalbuminuria a creatinina mayor de 2 mg% fue 2.3%. La tasa anual de muerte incrementó con la nefropatía siendo 1.4% para la ausencia de nefropatía, 3% en la presencia de microalbuminuria, 4.6% en presencia de macroalbuminuria y 19.2% cuando creatinina fue mayor de 2 mg%. La principal causa de muerte en todos los casos fue enfermedad cardiovascular.

En comparación con este estudio otros estudios mostraron una mayor tasa de progresión a microalbuminuria. En un estudio en Dinamarca la incidencia acumulada de microalbuminuria fue 23% en 5 años . En un estudio en Israel con seguimiento promedio de 8 años partiendo de una población con normoalbuminuria la incidencia de microalbuminuria fue 19% y de macroalbuminuria fue 16% . Las diferentes tasas de progresión de la nefropatía pueden deberse a factores como la HbA_{1c}, control de presión arterial y raza , o como ya se mencionó al tiempo de evolución desde el diagnóstico de diabetes. Después del UKPDS se realizaron tres grandes estudios en pacientes con diabetes con una duración promedio de 8 a 11 años, con enfermedad cardiovascular o con múltiples factores de riesgo cardiovascular: ACCORD ,ADVANCE ,yVADT .

El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes (ACCORD) incluyó 10,251 pacientes con una edad promedio de 62 años aleatorizados a control intensivo de la glicemia (HbA_{1c} <6%) o a control estándar de la glicemia (HbA_{1c} 7-7.9%). Se observó una reducción del 28% en macroalbuminuria pero la comparación de glicemia fue suspendida temprano por un incremento de mortalidad en el grupo con tratamiento intensivo de glicemia (incremento absoluto de mortalidad por todas las causas del 0.27% por año). Un análisis exploratorio no aportó una explicación clara de la mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo de glicemia . Miller postuló la hipoglicemia como la causa de mayor mortalidad .

El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) incluyó 11,140 pacientes de más de 20 países con seguimiento de 5 años aleatorizados a HbA_{1c}=6.5% o HbA_{1c}=7.2%. Se observó una disminución relativa de nefropatía del 21% (incidencia de nefropatía de 4.1% en tratamiento intensivo frente a incidencia de 5.2% en tratamiento estándar). No se observó beneficio en retinopatía diabética ni complicaciones macrovasculares. Perkovic en un nuevo análisis de los datos de ADVANCE concluye que el control intensivo de glucosa (HbA_{1c}=6.5%) reduce el riesgo de insuficiencia renal crónica terminal y calcula un número necesario a tratar a 5 años de 410 teniendo como referencia la población total del estudio y de 41 entre los pacientes con macroalbuminuria .

Sin embargo en este análisis llama la atención la baja proporción de pacientes que desarrollaron el desenlace de interés lo cual genera dudas sobre las conclusiones. El Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) aleatorizó 1,791 pacientes con 64 años de edad en promedio. El control intensivo de

glucemia ($HbA_{1c}=6.9\%$) no cambió la incidencia de nefropatía mayor definida como doblar creatinina o ingresar a diálisis pero redujo la tasa de incremento en la albuminuria al compararlo con el control estándar ($HbA_{1c}=8.4\%$). Un análisis posterior observó beneficio en mortalidad en el grupo de control intensivo de glucemia cuando la duración de la diabetes fue menor de 15 años .

La Asociación Americana de Diabetes recomienda como meta terapéutica en adultos una $HbA_{1c} < 7\%$. Considera razonable una $HbA_{1c} < 6.5\%$ para pacientes con corta duración de diabetes, larga expectativa de vida, enfermedad cardiovascular no significativa, y que puedan lograr la meta sin episodios frecuentes de hipoglicemia. Y recomienda $HbA_{1c} < 8\%$ para pacientes con historia de hipoglicemia severa, enfermedad microvascular o macrovascular avanzada o corta expectativa de vida . Algunos autores consideran que con los datos actuales los clínicos no pueden identificar de manera confiable los pacientes en quienes la relación riesgo-beneficio favorece el control intensivo de glucemia, y que hasta que se tenga más información la meta de $HbA_{1c} < 6.5\%$ debería usarse cuidadosamente .

Efecto dual y dinámico de la Hba1c

Las investigaciones sobre el control de la glucemia se han enfocado en la albuminuria como desenlace de interés. En diabetes tipo 2 la relación entre control de glucemia y preservación de filtración glomerular no es clara. En contraste en diabetes tipo 1 ya se ha demostrado que un control intensivo de glucemia se asocia a una menor tasa de caída en la filtración glomerular .

Lee y cols de la Universidad Médica de China han propuesto recientemente un modelo de efecto dual y dinámico de la

HbA_{1c} en la tasa de filtración glomerular en diabetes tipo 2 . En este modelo la HbA_{1c} actual tiene relación positiva con la filtración glomerular actual y la HbA_{1c} previa tiene relación negativa con la filtración glomerular actual. Esto se cumple en todos los estadios de la enfermedad renal crónica pero es estadísticamente significativo en estadios 3 y 4.

Esto quiere decir que un control glucémico lentifica el deterioro en la tasa de filtración glomerular pero disminuye la tasa de filtración glomerular actual. Esto podría ser por corregir un componente de hiperfiltración secundario a la hiperglucemia . Es un modelo que hace recordar el efecto que bloquear el sistema renina-angiotensina tiene en la filtración glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica (disminuyen la filtración glomerular actual pero lentifican el deterioro en la filtración glomerular) .

El estudio de Lee es una cohorte retrospectiva por lo que se deben esperar otros estudios de mejor calidad que corroboren estos datos.

Presion arterial

Algunos estudios reportan una prevalencia de hipertensión arterial de 39% en los pacientes con diagnóstico nuevo de diabetes y la obesidad como el principal factor asociado a la hipertensión arterial . En la mitad de los pacientes la elevación de la presión ocurre antes del inicio de la albuminuria . Se han realizado múltiples estudios sobre el tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética (31-33), pero tal vez el primer trabajo prospectivo en abordar la pregunta sobre la disminución de la presión en pacientes normotensos en diabetes tipo 2 (PA < 140/90) fue el estudio Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)



realizado con seguimiento a 5 años . En este estudio se definió un grupo de tratamiento intensivo que recibió antihipertensivos (PA promedio 128/75) y un grupo de tratamiento convencional (PA promedio 137/81) que recibió placebo.

Se observó que en el grupo intensivo una menor proporción de pacientes progresó de normoalbuminuria a microalbuminuria y de microalbuminuria a normoalbuminuria tanto los que recibieron enalapril como los que recibieron nisoldipino. Ya antes otros estudios habían establecido el beneficio de los inhibidores ECA para proteger función renal vía disminución de la albuminuria pero tal vez en este estudio no se observó esa ventaja del enalapril por la baja potencia del estudio. Se describió también una disminución en la depuración de creatinina a tasa de 5 ml/min/año en los pacientes que presentaron macroalbuminuria al comienzo del estudio independientemente del grupo de tratamiento. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan en la población diabética reducciones en presión diastólica hasta 80-85 mm Hg y no considera que los estudios soporten una presión sistólica menor de 130 mm Hg .

Las guías consideran que los desenlaces cardiovasculares no fueron consistentemente reducidos en el estudio ABCD . Además el estudio ACCORD no demostró reducción de eventos cardiovasculares mayores con presión sistólica promedio de 119 mm Hg frente a la presión sistólica de 133 mm Hg . La Asociación Americana de Diabetes recomienda que en todo paciente diabético con hipertensión se debe tener como meta una presión sistólica menor de 140 mm Hg y una presión diastólica menor de 80 mm Hg, en el caso de pacientes jóvenes con adecuada tolerancia al tratamiento antihipertensivo se recomienda una presión sistólica menor de 130 mm Hg .

El consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico recomienda como meta un presión menor de 130/80 en pacientes diabéticos con o sin proteinuria .

Monitorización ambulatoria de presión arterial

Algunos estudios en poblaciones no diabéticas han mostrado que la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) tiene mejor correlación con riesgo cardiovascular que las medidas de presión tomadas en el consultorio . Las guías han definido hipertensión como presión sistólica (PS) / presión diastólica (PD) promedio $\geq 135/85$ mm Hg en vigilia y PS / PD promedio $\geq 120/70$ en sueño . Tradicionalmente las metas terapéuticas de presión tomada en el consultorio se definen teniendo en cuenta la presencia o ausencia de diabetes, sin embargo hasta ahora las guías no han definido diferentes umbrales en el paciente diabético para la MAPA. En pacientes normotensos se ha documentado que la disminución fisiológica de la presión sistólica y diastólica en la noche es menor en diabéticos que en no diabéticos . Un trabajo de corte transversal con 550 pacientes estudió la asociación de complicaciones microvasculares y macrovasculares con la MAPA y recomienda como umbral en los pacientes diabéticos una presión de 125/75 mm Hg en vigilia y 110/65 mm Hg en sueño .

En un trabajo prospectivo aleatorizado con 3,344 pacientes y seguimiento de 5.6 años se investigaron los umbrales de normalidad en la MAPA que equiparen los desenlaces cardiovasculares de los diabéticos con los no diabéticos. Propone disminuir el umbral de presión sistólica en 15 mm Hg y el umbral de presión diastólica en 10 mm Hg, es decir 120/75 mm Hg en vigilia y 105/60 mm Hg durante el sueño .

Probablemente sean necesarios estudios adicionales antes de que las guías incluyan una recomendación diferencial de umbral para los pacientes diabéticos.

Ingesta proteica

En 1869 Beale sugirió una dieta baja en proteínas como tratamiento de la enfermedad renal crónica. Se han identificado 46 estudios entre 1975 y 1991 en población no diabética y 26 estudios publicados hasta el 2008 en pacientes diabéticos . El estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) es el estudio aleatorizado más grande realizado hasta la fecha evaluando esta hipótesis. Se realizó con 1,840 pacientes y concluyó que "se sugiere un pequeño beneficio de una dieta baja en proteínas".

La Asociación Americana de Diabetes en las guías clínicas publicadas en el 2013 recomienda disminuir la ingesta proteica a 0.8-1 g/kg/día de proteínas en estadios tempranos de enfermedad renal y a 0.8 g/kg/día de proteínas en estadios avanzados . Sin embargo la evidencia que soporta esta recomendación es inconsistente. Los ensayos clínicos son pequeños y no concluyentes. Waugh y cols en un metaanálisis que no se limitó a ensayos clínicos aleatorizados y que incluyó estudios con seguimiento mayor a 4 meses encontró disminución en la tasa de caída de filtración glomerular en pacientes con restricción proteica entre 0.3-0.8 g/kg/día .

Pan y cols en un metaanálisis de estudios aleatorizados de más de 6 meses de duración informó disminución de proteinuria en dieta baja en proteínas pero sin impacto en la depuración de creatinina . En un metaanálisis reciente Nezu y cols seleccionó 13 ensayos clínicos con 779 pacientes con restricción proteica entre 0.6-0.8 g/kg/día y corrigió a cumplimiento de la restricción proteica. Concluyó disminución en la tasa

de caída de la filtración glomerular sin efecto en proteinuria ni albúmina sérica. Ninguno de estos estudios evaluó puntos finales duros como ingreso a diálisis o trasplante. Se necesitan ensayos clínicos a gran escala y suficiente seguimiento y cumplimiento con el tratamiento para llegar a evidencia más conclusiva del efecto de la dieta baja en proteínas en la tasa de filtración glomerular.

Conclusiones

Existen suficientes estudios que soportan el papel fisiopatológico de la presión arterial y el control de la glucemia en el desarrollo de la nefropatía diabética, no obstante lo que cambian son las metas terapéuticas. La meta de HbA_{1c} debería ser individualizada teniendo en cuenta la duración de la diabetes, la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares y la expectativa de vida. La meta de presión arterial tomada en el consultorio recomendada en las diferentes guías se encuentra entre 130/80 y 140/85. Nuevos trabajos apuntan al desarrollo de metas específicas de la MAPA para diabéticos. No existe evidencia conclusiva que soporte la recomendación de restricción proteica en pacientes con nefropatía diabética.

Referencias:

1. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. BMC Nephrol. 2013;14(46):1-8.
2. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999;341:1127-33.
3. Retnakaran R, Cull C, Thorne KI. Risk factors for renal dysfunction in type 2

diabetes: UK. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832-9.

4. Schargrodsky H, Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121(1):58-65.

5. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz C, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: A comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney International*. 2008;73:S165-72.

6. Chicaiza L. Fallas del mercado de la salud en Colombia: el caso de la insuficiencia renal crónica. *Revista de Economía Institucional*. 2005;7(12):191-208.

7. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998;352:213-9.

8. Alcázar R, Ríos E. Nefropatía diabética. En: Avendaño H, coordinador. *Nefrología Clínica*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 406-20.

9. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev*. 1995;3:510-64.

10. Macisaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol*. 2005;30(3):161-77

11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998(352):854-65.

12. Adler A, Stevens R, Manley S, Bilous R, Cull C, Holman R. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.

13. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy

in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ*. 1997;314:783-8.

14. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1998;158(9):998-1004.

15. Nelson RG, Bennett P, Beck G, Tan M, Knowler W, Mitch W, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1996;335:1636-42.

16. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Celles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-30.

17. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.

18. Agrawal L, Azad N, Emanuele N, Bahn G, Kaufman D, Moritz T et al. Observation on Renal Outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2090-94.

19. Gerstein HC, Miller M, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):25-45-59.

20. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.

21. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517-23.

22. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2011;25(6):355-61.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;26(Suppl 1):S11-66.
24. Shurraw S, Tonelli M. Intensive glycemic control in type 2 diabetics at high cardiovascular risk: do the benefits justify the risk? *Kidney Int*. 2013;83:346-48.
25. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, . Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;22365(25):2366-76.
26. Lee CL, Li T, Lin SY, Wang JS, Lee IT, Tseng LN. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):19-26.
27. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52(4):691-7.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, . Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
29. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11:309.
30. Buse JB, Ginsberg H, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;30(1):162-72.
31. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
32. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1296-303.
33. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*. 2008;299(14):1678-89.
34. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086-97.
35. 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;128:982-88.
36. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients.

- Ann Int Med. 1993;118:577-81.
- 37.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
- 38.** López-Jaramillo P, Sánchez R, Díaz M, Cobos L, Bryce L, Parra-Carrillo J, et al. Consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Acta Med Colomb.* 2013;38:154-72.
- 39.** Segal R, Faccetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111(14):1777-83.
- 40.** Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, et al. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit.* 2001;6(6):355-70.
- 41.** Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ.* 2011;342:d3621.
- 42.** Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62.
- 43.** Afsar B, Sezer S, Elsurer R, Ozdemir FN. Is HOMA index a predictor of nocturnal nondipping in hypertensives with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus? *Blood Press Monit.* 2007;12(3):133-9.
- 44.** Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, Castiñeira C, Domínguez-Sardiña M, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30:99-115.
- 45.** Pistrosch F, Reissmann E, Wildbrett J, Koehler C, Hanefeld M. Relationship between diurnal blood pressure variation and diurnal blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2007;20(5):541-5.
- 46.** Cardoso CR, Leite NC, Muxfeldt ES, Salles GF. Thresholds of ambulatory blood pressure associated with chronic complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):82-8.
- 47.** Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension in patients with and without type 2 diabetes based on cardiovascular outcomes. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):132-44.
- 48.** Thilly N. Low-protein diet in chronic kidney disease: from questions of effectiveness to those of feasibility. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2203-5.
- 49.** Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.
- 50.** Waugh NR, Robretson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD002181.
- 51.** Pan Y, Guo LL, Jin Hm. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):660-6.

52. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2013;3:e002934.