



ORIGINAL

La función renal y la presión arterial en la diabetes mellitus tipo 1

M. Ubetagoyena Arrieta^{a,*}, R. Areses Trapote^a, E. Artola Aizalde^b, V. Cancela Muñiz^b
y D. Arruebarrena Lizarraga^a

^a Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

^b Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

Recibido el 1 de abril de 2012; aceptado el 28 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 21 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Monitorización
ambulatoria de la
presión arterial;
Nefropatía

Resumen

Introducción: El marcador aceptado en la diabetes mellitus tipo 1, para identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo para desarrollar una nefropatía diabética, es la detección de microalbuminuria persistente. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) valora las presiones arteriales de los períodos de vigilia y de sueño y mide sus variaciones circadianas.

Objetivo: Mostrar las características de la función renal y los datos proporcionados por la MAPA en una cohorte de niños diabéticos dependientes de insulina derivados al hospital.

Material y métodos: Se estudiaron 61 pacientes con edades comprendidas entre 6 y 17 años. A cada niño se le programó la monitorización de la presión arterial, se estimó la tasa de filtración glomerular en orina de 24 h y se realizó determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), colesterol, triglicéridos, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Resultados: Ningún caso presentaba una microalbuminuria persistente. La función renal muestra aumento de la tasa de filtración glomerular ($146,6 \pm 22$ ml/min/1,73 m²). En el 39% de los casos no se produjo descenso nocturno de la presión arterial sistólica (PAS), mientras que la diastólica (PAD) encontró pérdida del descenso en el 11% de la serie. Se analizaron los casos en función de la disminución o no del descenso nocturno fisiológico de la presión arterial (PA), tanto sistólica como diastólica: no había variaciones significativas entre los datos antropométricos, los valores de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, tasa de filtración glomerular (GFR), proteinuria y microalbuminuria en ambos grupos.

Conclusión: En la diabetes mellitus tipo 1, la atenuación del descenso nocturno fisiológico de la PAS es un hallazgo frecuente. Destaca también el aumento de la tasa de filtración glomerular. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.mercedes.ubetagoyenaarrieta@osakidetza.net (M. Ubetagoyena Arrieta).

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Ambulatory blood
pressure monitoring;
Nephropathy

Renal function and blood pressure in type 1 diabetes mellitus**Abstract**

Introduction: Persistent microalbuminuria is the accepted marker for early detection of a high risk of developing diabetic nephropathy in patients diagnosed with Type I Diabetes mellitus. The Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) evaluates the circadian variations of blood pressure while awake and asleep.

Objective: To show the renal function characteristics and the data provided by ABPM in a cohort of insulin dependent diabetic children referred to our hospital.

Material and methods: A total of 61 patients with an age range between 6 and 17 years were studied.

In each child blood pressure monitoring was arranged, the glomerular filtration rate in 24 hour urine was estimated, and glycosylated haemoglobin (HbA1c), total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, was measured.

Results: None of the cases showed persistent microalbuminuria. The renal function showed an increase in the glomerular filtration rate (146.6 ± 22 ml/minute/1.73 m²). In 39% of the cases there was no drop in systolic blood pressure during the night, whereas 11% of the patients in our series had a decrease in diastolic pressure. The cases were analysed depending on whether or not there had been a physiological arterial or diastolic pressure drop during the night: there were no significant differences in anthropometric data, glycosylated haemoglobin (HbA1c) levels, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, glomerular filtration rate (GFR), proteinuria and microalbuminuria between both groups.

Conclusion: In Type I Diabetes Mellitus a decrease in the physiological blood pressure during the night is a frequent finding. There is also an increase in the glomerular filtration rate.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La historia natural de la nefropatía diabética se entiende como un camino progresivo desde las alteraciones funcionales renales inicialmente reversibles hasta la aparición de la insuficiencia renal terminal. El curso evolutivo de la nefropatía diabética se establece en 5 estadios. El estadio I tiene una duración aproximada de 3 años. Los cambios funcionales (hiperfiltración glomerular) y estructurales (aumento del volumen renal) son reversibles y están relacionados con el control metabólico de la diabetes. El estadio II abarca un período aproximado entre 3 y 10 años: persiste la hiperfiltración y aparecen las primeras lesiones histológicas específicas. En el estadio III o «nefropatía diabética incipiente» aparece microalbuminuria de forma persistente. El estadio IV se corresponde con la nefropatía clínica y el estadio V con la insuficiencia renal crónica terminal¹.

El marcador más ampliamente aceptado, para identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo para desarrollar nefropatía diabética, es la detección de microalbuminuria persistente. Diferentes estudios han mostrado elevaciones de la presión arterial (PA) sistólica (PAS) y/o una menor variación circadiana de la PA en fases tempranas de la enfermedad, en diabéticos tipo 1 sin microalbuminuria^{2,3}.

La presencia de hipertensión en las primeras décadas de la vida constituye un factor pronóstico de hipertensión en el adulto que a su vez representa un importante riesgo de morbimortalidad cardiovascular⁴. Por este motivo, los valores de PA en el niño constituyen un marcador importante de riesgo cardiovascular para el adulto. El uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) soluciona

las limitaciones de las medidas puntuales de la PA: valora los períodos de vigilia y sueño, mide las variaciones circadianas y es útil en la evaluación de la hipertensión de bata blanca.

El objetivo de este estudio ha sido analizar los datos de la función renal y los patrones de PA a lo largo de 24 h de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, mostrar las características de la función renal y los datos proporcionados por la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), valorando la relación de estos parámetros con el control metabólico de la diabetes, la duración de la enfermedad, el metabolismo lipídico y la presencia de albuminuria y de proteinuria, objetivos que entendemos justifican este estudio.

Material y métodos

Estudio prospectivo, transversal, en una cohorte de 61 casos (35 niños y 26 niñas) con diabetes mellitus tipo 1, con edades comprendidas entre 6 y 17 años. La evolución de la diabetes era de más de un año y menor de 15. Todos estaban eutiroides en momento del estudio, no eran fumadores y ninguno estaba con tratamiento antihipertensivo. La exploración no se realizó en circunstancias que pueden aumentar la excreción urinaria de albúmina como la fiebre, las infecciones, el sangrado menstrual, la descompensación metabólica y el ejercicio físico intenso.

Valoración de la presión arterial ambulatoria

A cada caso se le programó la medición automática de la PA con una frecuencia de 20 min durante el día y 30 min

Tabla 1 Numero y frecuencia de los las mediciones anormales que se detectaron en la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MAPA)

	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica	
	Total	Porcentaje	Total	Porcentaje
DIPPER <10%	24	39%	7	11%
PA ACT >P95	2	3,3%	0	0%
PA REPOSO >P95	3	4,9%	1	1,6%
CARGA TENS ACT >30	5	8,2%	1	1,6%
CARGA TENS REPOSO >30	8	13,1%	6	9,8%

PA ACT= presión arterial en periodo de actividad. PA REPOSO= presión arterial en periodo de reposo. CARGA TENS ACT= carga tensional en periodo de actividad. CARGA TENS REPOSO= carga tensional en periodo de reposo.

durante la noche a lo largo de 24 h, empleando un monitor oscilométrico equipo Spacebals Healthcare® y un manguito adecuado, de forma que cubriera el 60% del grosor del brazo y el 75% de su longitud, durante un día entre semana.

Para el análisis de los datos se consideraron separadamente los periodos del total de 24 h, el periodo de vigilia y el periodo de sueño, excluyéndose los periodos de transición en los cuales la PA cambia rápidamente. En el estudio se incluyeron los registros que presentaban más del 75% de lecturas fiables.

Se definió hipertensión cuando las medias de las PA sistólicas o diastólicas totales diurnas o nocturnas eran mayores que las esperadas para el percentil 95 de edad, talla y sexo⁵. El descenso nocturno de la PA (*dipper*) se calculó mediante la relación (PA diurno – PA nocturno) / PA diurno × 100. Se consideró que el *dipper* estaba disminuido cuando era menor al 10%. Se analizó la carga tensional, porcentaje de lecturas por encima del percentil 95, considerándose patológica cuando el porcentaje de lecturas patológicas superaba el 30%.

Determinaciones analíticas

En todos los casos se realizó una extracción de sangre periférica y una recogida de orina de las 24 h anteriores. La tasa de filtración glomerular (GFR) se calculó mediante el aclaramiento de creatinina en ml/min/1,73 m². Se estimó que la recogida había sido correcta cuando la creatinuria oscilaba entre 15 y 25 mg/kg/día⁶.

Se estudiaron los siguientes parámetros: glucemia, hemoglobina glucosilada (HBAC1), colesterol, triglicéridos, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), así como una bioquímica sanguínea general que incluyó creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio y osmolaridad.

En orina de 24 h se analizaron la proteinuria (mg/m²/h) y la microalbuminuria (mg/m²/24 h).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo con el programa SPSS. Los datos se presentaron como media con desviación estándar. Se empleó la prueba de la t de Student para la comparación de variables continuas. Para el estudio de la relación de 2 variables

se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativa p < 0,05.

Resultados

La edad media de los sujetos fue de 12,8 ± 2,8 años. La edad media al diagnóstico fue de 8,5 ± 3,3 años. La duración de la enfermedad era de 4,4 ± 2,8 años. De los 61 pacientes estudiados, 36 eran varones y 25, mujeres.

Los resultados de la función renal muestran un aumento de la tasa de filtración glomerular (146,6 ± 22 ml/min/1,73 m²).

Hubo asociación entre los niveles de HbA_{1c} con la proteinuria (r = 0,514; p < 0,001) y con la albuminuria (r = 0,471; p < 0,001), mostrando que la excreción urinaria de proteínas estaba elevada en los niños con peor control de la diabetes. Tres casos presentaron una microalbuminuria mayor de 30 mg/24 h.

En la **tabla 1** se observa que en el 39% de los casos no se produjo descenso nocturno de la PA sistólica mientras que, en la diastólica, la pérdida del descenso apareció en un 11%. El número de pacientes con hipertensión sistólica medida por MAPA fue 4,9%. La carga tensional en el periodo de reposo de la PA sistólica y en el periodo de reposo de la PA diastólica estaban elevadas en el 13,1 y en el 9,8% de los casos, respectivamente.

En la **tabla 2** se comparan los casos en función de la disminución o no del *dipper* sistólico y diastólico, valorando los datos antropométricos, los valores medios y la desviación estándar de la HbA_{1c}, colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, GFR, proteinuria y microalbuminuria. No hubo variaciones significativas de dichas variables en los distintos grupos estudiados.

Discusión

Se ha demostrado que la PA elevada y la disminución del *dipper* nocturno es más frecuente en pacientes diabéticos normoalbuminúricos en comparación con sujetos no diabéticos⁷ y también que la falta de *dipper* es más frecuente en los pacientes diabéticos con microalbuminuria⁸. Varios estudios realizados en adultos concluyen que la elevación arterial nocturna precede al desarrollo de la microalbuminuria y que el hallazgo de un estado no *dipper* en la MAPA puede ser un factor de riesgo en los diabéticos para el posterior desarrollo de la neuropatía⁹⁻¹¹. Además,

Tabla 2 Valores medios, desviación estándar y comparación estadística de las medias de la edad, años de evolución, dosis de insulina diaria, índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol, tasa de filtración glomerular (GFR), proteinuria y microalbuminuria en los casos, separados por la disminución del *dipper* sistólico y diastólico

	Presion arterial sistólica			Presion arterial diastólica		
	Dipper<10	Dipper≥10		Dipper<10	Dipper≥10	
Sexo H/M	10/14	25/12		3/4	32/22	
Evolución (años)	4,6 ± 2,5	4,2 ± 3,2	NS	3,6 ± 1,7	4,6 ± 2,9	NS
Edad (años)	12,9 ± 2,4	12,8 ± 3,2	NS	12,7 ± 2,8	12,8 ± 3,4	NS
IMC	20,2 ± 3,6	20 ± 3,7	NS	21 ± 4,7	20 ± 3,5	NS
Dosis insulina (u/kg/día)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,9	NS	0,8 ± 0,9	0,9 ± 0,2	NS
HbA1c	8,3 ± 1,5	8,04 ± 1,7	NS	8,3 ± 1,2	8,2 ± 1,4	NS
Colesterol	164 ± 24	169 ± 26	NS	182 ± 28	164 ± 24	NS
Triglicer	66 ± 25	67 ± 48	NS	49 ± 14	69 ± 30	NS
HDL colesterol	64 ± 15	63 ± 12	NS	74 ± 21	62 ± 40	NS
LDL colesterol	85 ± 20	93 ± 29	NS	98 ± 22	88 ± 25	NS
GFR (ml/min/1,73m ²)	145 ± 22	147 ± 22	NS	157 ± 15	155 ± 22	NS
Proteinuria (mg/m ² /hora)	2,8 ± 0,8	3,2 ± 2,1	NS	2,3 ± 1,36	3,02 ± 1,6	NS
Albuminuria (mg/24 horas)	7 ± 11	10 ± 30	NS	7,4 ± 10	8,7 ± 17	NS

encuentran en los no *dipper* una mayor hiperfiltración y peor control metabólico¹¹. Lurbe et al.¹² observaron que un normal descenso nocturno de la PA tenía un valor predictivo negativo del 91% para el desarrollo de la microalbuminuria con una reducción del 70% para presentar esta complicación. En nuestra cohorte, todos los casos presentaban un aumento de la tasa de GFR. El peor control metabólico de la diabetes se relacionó significativamente con la presencia de microalbuminuria y de proteinuria, pero no se encontró relación con las anomalías en la PA detectadas. Los 3 casos que presentaron microalbuminuria respondieron a un control más estricto de la diabetes normalizándose en controles posteriores.

Normalmente, la PA sigue un patrón circadiano, siendo las medias de las medidas tensionales más altas durante el período de actividad y descienden un 13-20% durante el sueño nocturno¹³. Los pacientes que tienen un descenso inferior al 10% durante la noche en la PA sistólica se denominan no *dippers*¹⁴. Encontramos una prevalencia del 39% cuando analizamos los pacientes con una disminución del descenso nocturno de la PA sistólica. Un patrón no *dipper* de la PA, una vez excluida una mala calidad del sueño, refleja una inadecuada regulación de los mecanismos de regulación de la PA, bien por hipertensión, disfunción autonómica, relativa sobrecarga de sodio o anomalías en el manejo de sodio¹³. Una hipertensión nocturna y un estado no *dipper* se observa en la población general con enfermedad cardiovascular. También está elevado el tono vascular arterial sistémico durante la noche en los enfermos con hipertensión esencial. Este aumento del tono vascular contribuye a cambios bien conocidos de la estructura arterial¹⁵. Se ha comprobado en estudios realizados en adultos que, independientemente del grado de hipertensión, el estado no *dipper* es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y se asocia a una mayor incidencia de accidentes cardiovasculares^{4,16-18}.

Además, la mayor carga de PA patológicas y la ausencia de descenso nocturno se han asociado con el daño de órgano diana en adultos hipertensos y niños¹⁹. En nuestra serie, un

elevado porcentaje de casos presentaban anomalías en las mediciones registradas en la MAPA, siendo la más frecuente la disminución de descenso nocturno de la PA sistólica. La disminución del descenso diastólico era menos frecuente. La carga tensional patológica en reposo estaba elevada en los 2 períodos. No encontramos variaciones significativas cuando comparamos los datos antropométricos, la HbA_{1c}, los parámetros lipídicos y la eliminación urinaria de proteínas en los niños que presentaban un *dipper* normal y un *dipper* disminuido.

La prevención de la nefropatía diabética es de capital importancia porque su profilaxis y adecuado tratamiento reduce la mortalidad precoz, así como la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad. Los casos con nefropatía diabética clínica definida por una excreción urinaria de albúmina mayor de 300 mg/día se clasifican como de muy alto riesgo cardiovascular²⁰. Por otra parte, los diabéticos con insuficiencia renal presentan una mortalidad 50% mayor que los pacientes no diabéticos²¹. El objetivo del tratamiento es prevenir la progresión de la microalbuminuria a macroproteinuria y el descenso de la función renal. Las medidas no farmacológicas en adolescentes con nefropatía diabética incipiente incluyen intentar alcanzar el mejor control glucémico posible, evitar el tabaco, mantener un perfil lipídico en plasma dentro del rango normal y realizar ejercicio físico 3-5 días a la semana, evitando la sedestación. En los pacientes diabéticos con microalbuminuria con o sin anomalías tensionales, el tratamiento farmacológico de elección es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Con este fármaco se consigue una disminución de la excreción urinaria de albúmina y un descenso de la hiperfiltración glomerular y de la presión intraglomerular^{22,23}. La restricción dietética de las proteínas (0,5-0,8 g/kg/día) retrasa el progreso a macroalbuminuria y el descenso de la función renal en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1^{24,25}.

En resumen, los resultados de nuestro estudio muestran un aumento de la tasa de filtración glomerular y el hallazgo de una atenuación del descenso nocturno fisiológico de la PA

sistólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pudiendo constituir el primer escalón de la alteración de la regulación de la presión arterial en estos casos. Es fundamental optimizar el control glucémico y controlar la presión arterial ya que los riesgos cardiovasculares están demostrados en poblaciones adultas. También es necesario documentar la presencia de hipertrofia de cavidades cardíacas izquierdas, ya que constituye la manifestación más extensamente documentada del daño orgánico causado por la hipertensión arterial. Y de esta manera identificar a los pacientes con riesgo de presentar complicaciones posteriores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Navarro J, Mora C. Nefropatía diabética. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 391-7.
2. Suláková T, Janda J. Ambulatory blood pressure in children with diabetes 1. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2285-6.
3. Stella P, Tabak A, Zcigor J, Orchard T. Late diabetes complications and non-dipping phenomenon in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Practice*. 2006;71:14-20.
4. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens*. 2006;19:243-59.
5. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130:178-84.
6. Kratz A, Lewansdrowski KB. Normal reference laboratory values. *N Engl J Med*. 1998;339:1063-72.
7. Cohen C, Filho M, Gonçalves MF, Gomes M. Early alterations of pressure in normotensive and normoalbuminuric Tipo 1 diabetics patients. *Diabetes Res Clin Practice*. 2001;53:85-90.
8. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, et al. Alterations of pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatric Nephrol*. 2006;21:672-6.
9. Moorthi KM, Hogan D, Lurbe E, Redon J, Batlle D. Nocturnal Hypertension: Will Control of Nighttime Blood Pressure Prevent Progression of Diabetic Renal Disease. *Curr Hypertension Reports*. 2004;6:393-9.
10. Hogan D, Lurbe E, Salabat R, Redon J, Batlle D. Circadian Changes in Blood Pressure and Their Relationships to the Development of Microalbuminuria in Type 1 Diabetic patients. *Curr Diabetes Reports*. 2002;2:539-44.
11. Torjörnsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. Nondipping and Its Relation to Glomerulopathy and Hyperfiltration in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:510-6.
12. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in Type 1 diabetes. *N Eng Med*. 2002;347:797-805.
13. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus non dipping pattern What do they mean. *Hipertensión*. 2008;51:41-2.
14. Lurbe E, Tacons JV, Álvarez V. Monitorización ambulatoria de presión arterial: ¿Puede ser útil en pediatría? *An Esp Pediatr*. 1996;45:121-4.
15. Dost A, Klinkert D, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, et al. Arterial Hypertension Determined by Ambulatory Blood Pressure Profiles. *Diabetes Care*. 2008;31:720-5.
16. Kaplan N. Ambulatory blood pressure monitoring and white coat hypertension in adults. Bakris G, Gersh B, eds, *Uptodate* 2011:1-10. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
17. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without Type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008;21:443-50.
18. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008;51:635-41.
19. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002;39:903-13.
20. Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, Asociación de Enfermería Comunitaria, Sociedad Española de Enfermería Familiar y Comunitaria, Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Castellano-Leonesa de Cardiología. Guía clínica basada en la evidencia. Valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular (Edición resumida). *Guías de Práctica Clínica*. 2008;54-6. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
21. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Sociedad Española de Diabetes. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Sociedad Española de Hipertensión arterial y Liga Española para la Lucha contra la HTA. Sociedad Española de Medicina rural y Generalista. Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la neuropatía diabética en España. *Nefrología*. 2002;6:521-30.
22. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:186-212.
23. Lemley KV. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2021-34.
24. 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;124:627-32.
25. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62:220-8.