

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

8

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Capítulo

8

NEFROPATÍA DIABÉTICA

NEFROPATÍA DIABÉTICA

LEONARDO MARÍN RESTREPO, MD

Medicina Interna - Nefrología

*FMExpress – Clínica Nuestra Señora de los Remedios
Cali*

leomarin@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la Nefropatía Diabética (ND) en las poblaciones es cada vez mayor como consecuencia del alarmante incremento en la incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) registrado en las últimas décadas. Para el año 2000 se estimaba que el 2,8% de la población sufría de DM (171 millones de personas) esperándose que para el 2030 la prevalencia sea del 4,4% de la población (366 millones). En las poblaciones occidentales la prevalencia de DM2 entre los adultos se estima en un 7 a 8% con una prevalencia que se incrementa al 18% entre los mayores de 60 años de edad.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES EN LA DIABETES MELLITUS

La situación determinante para la aparición de las diferentes complicaciones en los diabéticos es la presencia de hiperglucemia crónica, de allí que el mal control glu-

cémico es el requisito fundamental para que empiece la cascada de eventos tisulares que terminarán por lesionar los órganos susceptibles. Los niveles elevados de azúcar extracelular facilitan la modificación estructural de diversas moléculas tisulares formando los Productos Avanzados de Glicosilación (AGE's en la literatura americana), productos que afectan la estructura y función de la matrix extracelular en distintos tejidos. La mayoría de células limita el ingreso del azúcar a sus compartimientos intracelulares por diversos mecanismos, sin embargo, hay 3 grupos celulares especialmente vulnerables a la aparición de hiperglucemia intracelular en presencia de hiperglucemia extracelular crónica, estas células son las endoteliales, mesangiales y las células de Schawn.

En presencia de hiperglucemia intracelular se produce un mayor flujo de glucosa por las vías glucolítica y una mayor producción de donantes de electrones (NADH y FADH₂) en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. El flujo de electrones aumentado alcanza un punto crítico en el cual se produce una saturación a nivel de la Coenzima Q que afecta los gradientes de voltaje y facilita la formación del radical superóxido, el cual inhibe la enzima Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) produciendo un aumento de los precursores en la vía glucolítica los que posteriormente se dirigen por 4 vías metabólicas alternas todas relacionadas con lesión tisular:

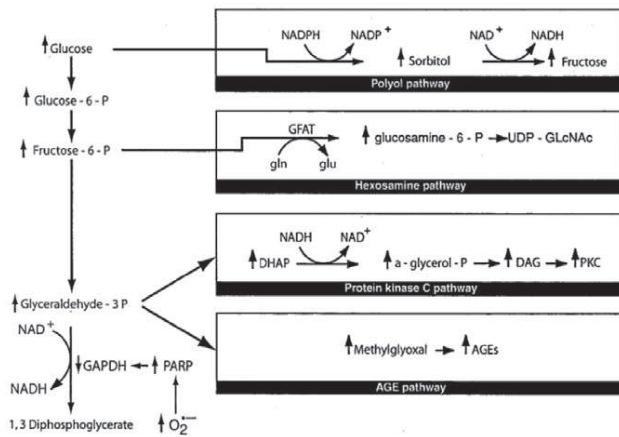


Figura 1. Tomado de Brownlee.

- Flujo incrementado por la vía de los polioles y actividad de la Aldosa Reductasa (AR).

Normalmente la AR tiene poco afinidad por la glucosa, pero, en presencia de hiperglucemia intracelular, la AR reducirá la glucosa a sorbitol el cual posteriormente es oxidado a fructosa, proceso en el cual se consume el cofactor NADPH. La presencia de Sorbitol el cual no difunde fácilmente a través de las membranas celulares inducirá un efecto osmótico con edema celular. Con la disminución del NADPH y aumento del NADP se afecta la capacidad celular de regenerar los niveles de Glutación reducido el cual es un importante antioxidante intracelular.

- Aumento en la formación de productos avanzados de la glicosilación (AGE's) a nivel intracelular.

El Gliceraldehído-3-fosfato que se encuentra incrementado es el sustrato para la formación de Metilglicoxal, este es el principal precursor intracelular en la formación de Productos Avanzados de Glicosilación(AGE's).

- Activación de la Proteína Kinasa C (PKC) inducida por la hiperglicemia.

El mismo Gliceraldehído-3-fosfato se transforma en Diacilglicerol, principal activador de la vía clásica de la Proteína Kinasa C (PKC). La PKC activa la Fosfolipasa A2 aumentando la producción de Prostaglandina E2 y de Tromboxano A2 los cuales modifican la permeabilidad vascular, favorecen la trombogénesis y modulan la respuesta vascular a la Angiotensina II.

- Aumento del flujo por la vía de la hexosamina y posterior modificación de las proteínas por la N-Acetilglucosamina.

La Fructosa-6-fosfato es convertida enzimáticamente en Glucosamina-6-fosfato y posteriormente en UDP (uridindifosfato)-N-Acetilglucosamina. Esta última es el centro de una intensa investigación ya que ha sido asociado tanto con efectos cardioprotectores como con injuria celular.

A nivel renal, los mecanismos patogénicos anteriormente descritos explican las alteraciones presentes a nivel de las células endoteliales y mesangiales. La hiperglucemia además estimula la expresión de renina y angiotensinógeno en las células mesangiales y tubulares lo que resulta en un aumento en la concentración local de Angiotensina II (AT II) que induce la expresión de diversas citoquinas y factores de crecimiento a través de distintas vías autocrinas y paracrinas.

CLASIFICACIÓN Y CURSO CLÍNICO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Las posibilidades de progresión de la Nefropatía Diabética serán mayores entre mayor sea el tiempo de padecimiento de la enfermedad, comportándose un poco distinto para la DM 1 y la DM 2. Existen 5 estadios de la enfermedad descritos por Mogensen que se resumen a continuación:

Estadio 1: hipertrofia e hiperfiltración glomerular. Generalmente presente al momento del diagnóstico en la DM 2 y en los 5 primeros años de evolución en la DM tipo 1. En este estadio no hay excreción urinaria de albúmina y la presión arterial es normal. La TFG está 20 – 40% mayor de lo normal y el tamaño renal puede estar aumentado, esta última característica puede conservarse hasta etapas avanzadas de la nefropatía.

Estadio 2: normoalbuminuria. Comienzan a hacerse evidentes alteraciones estructurales sin repercusión clínica; puede haber microalbuminuria (MA) pero de manera característica es solo intermitente (p. ej. Inducida por ejercicio). La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) tiende a normalizarse.

Estadio 3: nefropatía clínica incipiente (microalbuminuria). La excreción persistente de albúmina en cantidades entre 30 y 300 mg en 24 horas (20 a 200 mg/minuto) predice un mal pronóstico desde el punto de vista de la función renal y de morbilidad cardiovascular. Hasta el 40% de los individuos con microalbuminuria (MA) son hipertensos y las cifras de presión arterial se incrementan sin tratamiento en unos 3mmHg por año mientras la TFG disminuye paulatinamente. La MA no es detectable en el examen de orina, puesto que la tira utilizada en tal procedimiento solo detecta valores de albúmina superiores a 30 mg/dL; por ello debe buscarse específicamente; en la actualidad existen métodos tanto cualitativos como cuantitativos para su detección en presencia de examen de orina normal.

Estadio 4: nefropatía establecida o evidente con proteinuria franca. Se diagnostica cuando hay presencia de proteinuria persistente por encima de 300 mg en 24 horas. La mayoría (80%) cursan con hipertensión arterial y deterioro progresivo de la TFG, deterioro que depende de la magnitud de la proteinuria y las cifras de presión arterial. El riesgo de Enfermedad Renal crónica (ERC) definida como Creatinina mayor de 1.4 mg/dL es cercano al 60% luego de 5 años de proteinuria persistente, tanto en DM1 como en DM2, siendo la reducción esperada en la depuración de creatinina del orden de 8 a 12 ml/minuto por año.

Estadio 5: falla renal. Luego de 25 años en promedio de evolución de la nefropatía, se hace necesario el inicio de una terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante); esto suele ocurrir en promedio unos 3 años después del inicio de la proteinuria nefrótica.

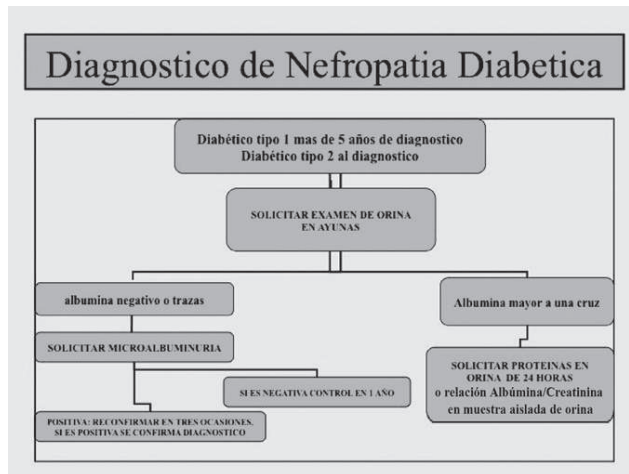
El UKPDS-64 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) claramente mostró que para los diabéticos tipo 2 el riesgo anual de muerte y el de progresión al estadio 4 se igualan en los pacientes que tienen Microalbuminuria (estadio 3) y en los estadios siguientes hay un mayor riesgo anual de muerte que incluso de progresión de la nefropatía. De los resultados del UKPDS (y de muchos otros reportes) se puede concluir que las intervenciones a realizar sobre la población diabética no solo tienen como propósito frenar la progresión de la ND sino impactar favorablemente en el curso ominoso que las enfermedades cardiovasculares tienen sobre dicha población

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.

La ND es una entidad cuya prevalencia aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución de la DM. La búsqueda de la MA debe iniciarse desde el momento del diagnóstico en todos los pacientes con DM2, ya que ~ 7% de ellos tendrán MA en ese momento, ello muy probablemente por que una población importante transcurre con la enfermedad largo tiempo sin ser diagnosticados; posteriormente se continuara el tamizaje anualmente. En la DM 1 se ha recomendado que el tamizaje con MA se inicie a los 5 años del diagnóstico, sin embargo, antes de los 5 años la prevalencia de MA puede alcanzar el 18%, especialmente en pacientes con pobre control glicémico e hipertensión. La recomendación actual es solicitar la MA en los pacientes con DM1 al año después del diagnóstico y si está ausente continuar su búsqueda anualmente como en los pacientes con DM 2.

La búsqueda de MA solo debe hacerse en presencia de un examen de orina normal (ausencia de proteínas), pero si en este se informa presencia de proteínas el paso siguiente sería solicitar proteínas en orina de 24 horas o una determinación de proteínas/creatinina en muestra aislada de orina. Un resultado anormal en la prueba de MA debe confirmarse en dos de tres muestras recolectadas en un período de 3 a 6 meses, esto por la conocida variación interdiaria de la microalbuminuria y su aparición en condiciones triviales de la vida (aumento en la actividad física, fiebre, deshidratación, etc).

La presencia de alteraciones del sedimento urinario en especial hematuria y leucocituria, ausencia de retinopatía diabética, elevación rápida de azoados y proteinuria en rango nefrótico de aparición precoz debe orientar hacia otra causa de nefropatía que puede cursar sola o asociarse a la ND. La historia clínica y estudios complementarios ayudarán en la decisión de realizar una biopsia renal.



INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN NEFROPATÍA DIABÉTICA

Está más allá del alcance de este capítulo el profundizar en las medidas terapéuticas orientadas al control metabólico de la DM, sin embargo, vale la pena resaltar la importancia del control glucémico en la prevención de la aparición de las complicaciones asociadas a la DM. En cuanto a la Nefropatía Diabética, la base del tratamiento para evitar la progresión y evitar desenlaces cardiovasculares adversos es la inhibición del eje renina – angiotensina –aldosterona (RAA). Prácticamente cada uno de los agentes disponibles en el mercado cuenta con evidencia en la literatura que respalda su efectividad en el manejo de pacientes con ND, y se han utilizado en los diversos estadios de la ND con resultados exitosos en distintos desenlaces.

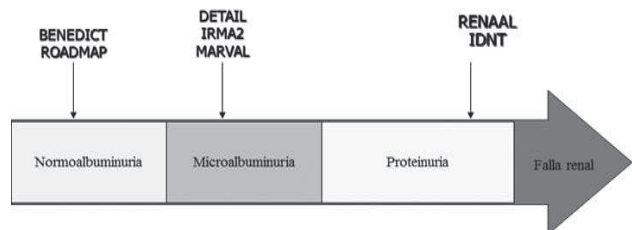


Figura 2. Estudios clínicos en diferentes fases de la diabetes.

En pacientes normoalbuminuricos en el estudio BENE-DICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) el porcentaje de pacientes que progresó a MA en el grupo placebo, verapamilo, trandolapril y en la combinación (Trandolapril + Verapamilo) fue de 10%, 11.9%, 6% y 5.7% respectivamente. (diferencia significativa para el trandolapril y la combinación de los 2 vs. Placebo y verapamilo como monoterapia). En los grupos que recibieron el iECA (solo o en combinación) el 5.8% de los pacientes progresan a MA en comparación con el 10.9% de los pacientes que no recibieron iECA (NNT = 20 pacientes por 3 años).

El estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) también mues-

tra a niveles similares de control de presión arterial una menor aparición de MA en DM 2 con Olmesartan que con Placebo (8,2% vs 9,8%; NNT 60 por 3 años) retrasando la aparición de esta, sin embargo, contrario a lo esperado, se reportó una mayor frecuencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió Olmesartan.

Varios estudios sustentan los beneficios de la inhibición del eje RAA en pacientes con microalbuminuria. En el estudio IRMA2 el irbesartan tanto a la dosis de 150 como de 300 mgs redujo de manera significativa el riesgo de progresión a macroalbuminuria comparado con placebo (44% y 78% de reducción de riesgo respectivamente) pero solo la dosis de 300 mg mostró una regresión estadísticamente significativa al estadio de normoalbuminuria (34% vs 21% con placebo; $p = 0.006$). En el estudio DETAIL no se encuentran diferencias significativas en la TFG a los 5 años en el grupo tratado con Enalapril vs el tratado con Telmisartan. El estudio MALVAL muestra mayor reducción de la MA y mayor regresión a normoalbuminuria con el Valsartan en comparación a Amlodipino a las 24 semanas (-29.6% vs. +17.2% y +29.9% vs. +14.5% respectivamente). Un metanálisis examina el efecto del tratamiento con iECAs en pacientes con DM1 con microalbuminuria encontrando una significativa reducción en la progresión a proteinuria (OR 0.38) y una mayor regresión al estadio de normoalbuminuria (OR 3.07).

El estudio CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) que explora la monoterapia con un iECA y con un ARA2 frente al bloqueo dual demuestra igual efectividad con el uso de las monoterapias pero la terapia dual logra mayor control de las cifras tensionales y una mayor reducción en la proteinuria.

En pacientes macroalbuminúricos en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) la nefropatía se presentó un 20% menos en el grupo de Irbesartan comparado con el amlodipino ($P = 0.006$; NNT 12) y el placebo ($P = 0.02$; NNT 16). De la misma forma la posibilidad de duplicar la creatinina fue 33% menor con Irbesartan que con placebo ($P = 0.003$; NNT 15) y 37% menor que con amlodipino ($P < 0.001$; NNT 12). Unos hallazgos similares fueron reportados por el RENAAL (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) en el cual se redujo la posibilidad de progresar en la nefropatía (RRR 16%; NNT 28), doblar la creatinina (RRR 25%; NNT 23) o alcanzar un estado de ERC terminal (RRR 28%; NNT 17) en un seguimiento a 3.4 años. Análisis posteriores del estudio RENAAL han encontrado que el factor de riesgo más importante para la progresión de la ND es la magnitud de la proteinuria tanto al inicio del estudio como luego de 6 meses de tratamiento, observándose una reducción del 18% en el riesgo de un evento cardiovascular por cada 50% de reducción en la excreción de proteínas. Así, la reducción de la proteinuria se convierte en un objetivo terapéutico adicional a las metas tensionales.

El estudio AVOID (Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes) demuestra un efecto antiproteinúrico adicional del inhibidor de renina al ser adicionado a pacientes que recibían una dosis máxima de Losartan en comparación a quienes recibieron placebo.

Un reciente estudio (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - ALTITUDE-) que aleatorizaba pacientes que recibían un IECA o ARA2 a una terapia dual con Aliskiren o con Placebo, fue terminado tempranamente por su comité de seguridad al reportar un riesgo incrementado de eventos cerebrovasculares no fatales, complicaciones renales, Hipercaliemia e hipotensión en el grupo que recibió el Aliskiren por 18-24 meses. En Diciembre de 2011 el fabricante del Aliskiren recomendó no utilizarlo en pacientes que recibían una terapia con un IECA o un ARA2 a la luz de estos resultados.

Con la publicación del ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) se ha cuestionado el uso del bloqueo dual en el manejo de los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular ya que en este estudio se encontró una mayor frecuencia de eventos adversos renales (duplicación de creatinina, diálisis aguda, hipercaliemia, descontinuación del tratamiento) con la combinación ramipril + telmisartan vs el uso de cualquiera de ellos como monoterapia. En el ONTARGET la terapia dual mostraba una tendencia no significativa hacia la mejoría de la supervivencia pero sin beneficio sobre los desenlaces renales e incluso con tendencia a peores desenlaces en los pacientes de bajo riesgo renal.

En los estudios que específicamente se han orientado al manejo de desenlaces renales y proteinuria, las conclusiones han sido relativamente diferentes. El estudio CALM mostró una mayor disminución en las cifras de TA y de proteinuria con la combinación Lisinopril + Candesartán que con ellos como monoterapia, sin embargo, cuando se aumenta la dosis de Lisinopril como se hizo en el estudio CALM II (a 40 mg), este efecto de la terapia dual desaparece. Un par de metaanálisis reportan una mayor disminución de la proteinuria con el bloqueo dual sin resolverse el asunto de seguridad de la combinación. El estudio VALERIA muestra que la combinación Valsartan con Lisinopril es más efectiva en disminuir la Microalbuminuria que la monoterapia con cualquiera de ellos. El estudio AVOID muestra que la combinación Aliskiren con Losartan en un grupo de hipertensos, diabéticos y con proteinuria, reduce un 20% más la proteinuria que la monoterapia sin un aumento en los eventos adversos.

Los datos del ONTARGET están obtenidos en una población de bajo riesgo renal (36% diabéticos, 13% con Microalbuminuria), por lo cual sus resultados no son del todo aplicables a la consulta que enfrentamos como Nefrólogos. El ONTARGET nos invita a evitar el bloqueo dual como tratamiento antihipertensivo en paciente con bajo riesgo renal; sin embargo, en la población diabética con nefropatía avanzada y proteinuria severa, el bloqueo dual tiene su lugar preponderante para lograr la reducción de la proteinuria en manos de un médico experto y con un adecuado seguimiento. El riesgo de hipercaliemia es real por lo tanto el seguimiento debe ser regular.

Las Thiazolidinediones (Rosiglitazona y Pioglitazona) y la Pentoxifilina son unas opciones terapéuticas interesantes como antiproteinúricos en la población diabética

según metaanálisis recientes, sin embargo los estudios aún no permiten concluir algo definitivo ni se enfocan en desenlaces renales fuertes.

Hay reportes beneficiosos también con el uso de otros medicamentos que logran en algunos estudios reducciones significativas en la proteinuria en pacientes diabéticos, sin embargo son necesarios seguimientos a largo plazo para poder evaluar su beneficio real, estos medicamentos son: estatinas, paricalcitril, sulodexide (mezcla de proteoglicanos) y ruboxistaurin (inhibidor de protein Quinasa c).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La prevalencia de la DM se está incrementando día a día en la medida en que los hábitos llamados “occidentales” se vuelven cada vez más comunes en todas las poblaciones. Los hábitos alimenticios no saludables y el sedentarismo condicionan la presencia de una mayor incidencia de sobrepeso y con ello resistencia a la insulina con intolerancia a la glucosa y DM. Otro factor importante que incide en la mayor prevalencia de DM es el envejecimiento de la población. Una vez establecida la DM, la hiperglucemia sostenida genera una serie de alteraciones bioquímicas que condicionan un daño tisular progresivo en los tejidos susceptibles. El daño renal, consecuencia de la lesión endotelial y mesangial, progresa por los estadios de hiperfiltración glomerular y posteriormente microalbuminuria, macroalbuminuria y deterioro en la TFG progresivo hasta llegar a la uremia. Algo fundamental que todas las personas a cargo del cuidado de los diabéticos debemos tener siempre presente es el mayor riesgo cardiovascular de esta población presente aún desde etapas iniciales del daño renal. El estricto control glicémico ha demostrado retrasar el inicio de la lesión de órgano blanco, sin embargo, una vez establecida la lesión inicial (generalmente definida como MA) el impacto sobre la progre-

sión no es tan grande como el que produce el control de la presión arterial, en especial mediante la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona. Tanto los iECA como los ARA2 han demostrado utilidad en retrasar la progresión de la ND e incluso logran revertir los estadios iniciales tanto en DM 1 como en DM 2. Una ventaja adicional del tratamiento con iECA y ARA2 es la disminución de los eventos cardiovasculares. La detección temprana de la MA es fundamental ya que define el momento de inicio del tratamiento con iECA y/o ARA2 aún en ausencia de hipertensión. En presencia de hipertensión, se puede iniciar el manejo tanto con un iECA como con un ARA2 buscando alcanzar los objetivos terapéuticos (TA < 130/80 mmHg y < 125/75 si la proteinuria es > 1 gramo). La dosis de iECA y ARA2 se debe titular hasta alcanzar la máxima dosis tolerada por el paciente procurando cumplir con los 2 principales objetivos terapéuticos: 1. normalización de cifras tensionales y 2. Reducción de la magnitud de la proteinuria. Con los resultados de estudios recientes no está justificado el uso del bloqueo dual del eje RAA como una estrategia antihipertensiva en ausencia de proteinuria significativa, sin embargo, en el paciente diabético con proteinuria que no responde al uso de un iECA o ARA2 como monoterapia, está plenamente justificado intentar utilizar el bloqueo dual como estrategia anti-proteinúrica evaluando estrictamente el paciente por el mayor riesgo de hipercaliemia y por el riesgo de deterioro de la función renal en presencia de hipovolemia. La asociación de iECA o ARA II con bloqueante del receptor mineralocorticoide (espironolactona o eplerenone) constituye también una alternativa terapéutica interesante considerando los beneficios cardiovasculares que aportan, pero expone también al paciente a riesgo de hipercaliemia, y debería solo ser utilizada por nefrólogos y en pacientes que asisten mensualmente a controles, siendo necesaria su suspensión en todas las condiciones que afecten la perfusión renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. **BROWNLEE M.;** *The pathobiology of diabetic complications.* *Diabetes* 54: 1615–25. 2005
2. **WOLF G.;** *New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology.* *Eur J Clin Invest* 34 (12): 785-96.2004
3. **CHATUVERDI N Y COLS.;** *Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors?. A metaanalysis of individual patient data.* *Ann Int Med* 134: 370-79. 2001
4. **ADLER A Y COLS.;** *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64).* *Kidney Int* 63: 225-32. 2003
5. **STRIPPOLI G Y COLS.;** *Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review.* *B Med J* 329: 828-838. 2004
6. **SIEBENHOFER A Y COLS.;** *Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double blind trials.* *Diabet Med* 21: 18-25: 2004
7. **LAVERMAN G.;** *ACE inhibition versus Angiotensin receptor blockade: which is better for renal and cardiovascular protection?.* *J Am Soc Nephrol* 15: S64-S70.2004
8. **GROSS J.;** *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment.* *Diabetes Care* 28,1: 164-76. 2005
9. **SARAFIDIS P, Y COLS.;** *Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes:A Meta-analysis.* *Am J Kidney Dis* 55,5: 835 – 47. 2010
10. **TURGUT F, KLINE BOLTON W.;** *Potential New Therapeutic Agents for Diabetic Kidney Disease.* *Am J Kidney Dis* 55,5: 928-40. 2010
11. **ANCI M, ERDEM Y. ;** *Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System for Cardiorenal Protection: An Update.* *Am J Kidney Dis* 53,3: 332-45. 2009
12. **MCCORMICK B, Y COLS.;** *The Effect of Pentoxifylline on Proteinuria in Diabetic Kidney Disease: A Meta-analysis.* *Am J Kidney Dis* 52,3: 454-63. 2008
13. **MENNE J, FARSANG C Y COLS.;** *Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial.* *J Hypertens.* 2008 Sep;26(9):1860-7.
14. **RUGGENENTI P, FASSI A, ILIEVA AP, BRUNO S Y COLS;** (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators.); *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2004 Nov 4;351(19):1941-51.
15. **HALLER H, ITO S, IZZO JL JR, JANUSZEWICZ A Y COLS.;** *Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):907-17
16. **BARNETT AH, BAIN SC, Y COLS;** (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 Nov 4;351(19):1952-61
17. **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 Jun 5;358(23):2433-46.
18. **MANN JF, SCHMIEDER RE, MCQUEEN M, DYAL L, Y COLS;** ; 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 Aug 16;372(9638):547-53.