

Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatia diabética

Sandra Roberta Gouvêa Ferreira, Maria Teresa Zanella

Resumo

A nefropatia diabética (ND) atinge cerca de 35% dos indivíduos com diabetes tipo 1 e entre 10% a 40% daqueles com o tipo 2. A proteinúria associa-se a aumento de mortalidade por doença renal e cardiovascular. Participam na sua gênese fatores metabólicos e genéticos. O SRAA sofre influências de ambos, contribuindo para a instalação e perpetuação do processo de lesão renal. A inibição deste sistema tem se constituído na principal medida capaz de reduzir a velocidade de progressão da ND. Recentemente, tem se explorado o potencial dos polimorfismos do gene da ECA em identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar desta terapia. A história natural da ND é mais conhecida no diabetes tipo 1. As características iniciais são a hiperfiltração glomerular e a hipertrofia renal. Indivíduos geneticamente predispostos, sob hiperglicemia crônica, desenvolverão, durante anos, alterações estruturais nos glomérulos, com expansão da matriz mesangial, espessamento da membrana basal e distúrbio da permeabilidade a macromoléculas, cuja manifestação é a albuminúria. A glicosilação não-enzimática compromete a fagocitose do mesângio, acarreta acúmulo de macromoléculas, expansão mesangial e altera a síntese de proteoglicans sulfatados na membrana basal glomerular, facilitando a passagem transmembrana de moléculas com carga negativa como a albumina. A microalbuminúria (20 µg/min a 200 µg/min) define o estágio incipiente e o seguinte se caracteriza por proteinúria maciça, que evolui com declínio progressivo da filtração glomerular. A angiotensina II pode contribuir para expansão mesangial

da ND por estimular a deposição de matriz extracelular. A deposição de colágeno, neste sítio, pode ser mediada por aumento na expressão de fatores de crescimento, tais como o TGF-β. Os efeitos deletérios da angiotensina II são demonstrados em estudos experimentais nos quais as infusões resultam em aumento da pressão intraglomerular e da excreção de proteínas. No diabetes tipo 1, a microalbuminúria se associa à hipertensão e ao risco elevado de nefropatia avançada. O encontro desta em indivíduos diabéticos tipo 2 tem sido interpretado como indicativo de alto risco de morbimortalidade especialmente cardiovascular. O tratamento anti-hipertensivo representa a principal medida para desacelerar a progressão da ND. Levantou-se a possibilidade de haver benefícios em graus diferentes entre classes de anti-hipertensivos. Baseado no fato de que a hipertensão intraglomerular é uma das principais anormalidades da ND, antecipava-se que o emprego dos inibidores da ECA poderia ter papel mais importante no controle desta complicação. A superioridade dos inibidores da ECA sobre os demais anti-hipertensivos foi demonstrada em estudos de pacientes com diabetes tipo 1. Observou-se na redução da microalbuminúria/proteinúria e da taxa de filtração glomerular. Com base nas constatações de que esta classe de anti-hipertensivos reduzia a excreção de proteínas, independente da ação hipotensora, postulou-se o uso de inibidores da ECA em pacientes diabéticos tipo 1 microalbuminúricos normotensos, que também obtiveram melhor prognóstico. No diabetes tipo 2, ainda não existe consenso sobre as reais vantagens da inibição do SRAA.

Correspondência:

Sandra R. G. Ferreira

Universidade Federal de São Paulo, Unifesp/EPM

Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino – 04023-062 – São Paulo, SP – Tel.: (0XX11) 571-6934 – Fax: (0XX11) 549-5159

E-mail: ferreira@medprev.epm.br

Assim, o SRAA participa na instalação da ND e a sua inibição é capaz de alterar consideravelmente o prognóstico da complicação renal, particularmente no diabetes tipo 1. Diante da superioridade dos inibidores da ECA sobre os demais anti-hipertensivos em retardar a evolução da ND

no diabetes tipo 1, há recomendação internacional para sua preferência na vigência de microalbuminúria ou macroproteinúria. No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a indicação preferencial destes para a nefropatia do diabetes tipo 2.

Palavras-chaves: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Nefropatia diabética; Hiperfiltração glomerular; Microalbuminúria; Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Recebido: 10/3/00 – Aceito: 12/7/00

Rev Bras Hipertens 3: 268-74, 2000

Introdução

A complicação microvascular diabética provocará disfunção no território renal em cerca de 35% dos indivíduos com diabetes melito tipo I e em 10% a 40% daqueles com o tipo 2¹⁻⁴. A nefropatia diabética (ND) se constitui na primeira causa de insuficiência renal no Primeiro Mundo⁵. Dados nacionais revelam que, no início dos anos 90, na Grande São Paulo, cerca de 10% dos pacientes que ingressaram em programas de diálise eram diabéticos⁶. O surgimento de proteinúria, em pacientes diabéticos, está associado ao aumento significativo na mortalidade, não apenas pela doença renal mas também cardiovascular⁷.

É a hiperglicemia crônica, acompanhada de distúrbios hemodinâmicos, a principal responsável pelas alterações funcionais e estruturais dos glomérulos que resultam em perda urinária de proteínas e ainda pela aterogênese acelerada da macrovasculatura. Embora indubitável a participação de fatores metabólicos na gênese da ND, existem também fortes evidências do envolvimento etiopatogênico de fatores genéticos. A importância do componente genético foi inicialmente sugerida pelas observações de agregação familiar da nefropatia, cuja base poderia ser a susceptibilidade à hipertensão arterial⁸. A predisposição genética à hipertensão parece se acom-

panhar de redução na resistência vascular pré-glomerular, expondo, assim, os capilares intraglomerulares aos efeitos deletérios de pequenos aumentos da pressão arterial. Estudos mais recentes que tentam incriminar uma predisposição herdada para disfunção endotelial não têm sido bem sucedidos⁹. Na busca de polimorfismos genéticos associados à ND, o foco dos estudos tem sido o gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), em decorrência da importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como regulador da micro e macrocirculação. Embora persistam muitas dúvidas em torno da associação dos polimorfismos de “inserção/deleção” neste gene, uma metaanálise recente demonstrou risco elevado de ND, doença renal não-diabética e coronariana em indivíduos homozigotos para deleção (DD) de uma sequência de pares de bases no íntron 16¹⁰. O efeito funcional deste polimorfismo se dá sobre os níveis de ECA, que têm como consequência fisiológica diferentes níveis circulantes de angiotensina II. Achados como maiores concentrações endógenas de angiotensina II e resposta pressórica aumentada durante infusão de angiotensina I, em indivíduos com genótipo DD, não têm sido uniformes^{11,12}. As consequências fisiológicas dos polimorfismos neste *locus* parecem ser potencializadas pela depleção de sódio¹⁰.

O SRAA, no diabetes, sofre influências tanto de fatores genéticos como metabólicos, contribuindo para a instalação e perpetuação do processo de lesão renal. Por outro lado, a inibição desse sistema tem se constituído na principal medida capaz de reduzir a velocidade de progressão da ND e alterar seu prognóstico. Nesta linha, muitos estudos prospectivos têm examinado o impacto da terapia com inibidores do SRAA nas últimas duas décadas. Mais recentemente, tem sido explorado o potencial dos polimorfismos da ECA em identificar subgrupos de pacientes que poderão ou não se beneficiar desta terapia¹⁰.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O funcionamento adequado do aparelho justaglomerular depende da integridade da microvasculatura renal. A renina produzida neste sítio promove a conversão do angiotensinogênio para angiotensina I; a ECA participa tanto da conversão da angiotensina I para II, como da inativação da bradicinina. A angiotensina II exerce suas funções localmente em tecidos onde é produzida (rins, vasos, coração, etc.) e sistemicamente mantendo a homeostase cardiovascular, atuando sobre receptores específicos. No território renal, induz a retenção hídrica por ação direta sobre as células dos túbulos pro-

ximais e, indiretamente, por estimular a zona glomerulosa das adrenais para produzir aldosterona. A ativação dos seus receptores AT₁, na musculatura lisa vascular, provoca contração por via cálcio-dependente.

A angiotensina II tem sido envolvida na patogênese de doença renal e cardiovascular por provocar alterações na matriz extracelular e hipertrofia celular, conforme será comentado oportunamente.

Aspectos etiopatogênicos da nefropatia diabética

A história natural da ND tem sido menos estudada no diabetes tipo 2¹³, sendo melhor conhecida no diabetes tipo 1¹⁴, resumida a seguir. O início desta doença, classicamente caracterizado por hiperglicemia, cetoacidose e desidratação, se acompanha de hiperfiltração glomerular e hipertrofia renal. Apesar das alterações do SRAA serem descritas nesta fase¹⁵, as elevações da glicemia, os corpos cetônicos, o glucagon, o hormônio de crescimento, além de outros têm sido mais fortemente implicadas. A hiperfiltração desta fase não é acompanhada de anormalidades na membrana basal glomerular ou no mesângio, embora possa haver temporariamente perda urinária de albumina. Durante 10 a 15 anos, indivíduos geneticamente predispostos à ND, sob hiperglicemia crônica, desenvolverão alterações estruturais nos glomérulos, com expansão da matriz mesangial, espessamento da membrana basal e distúrbio da sua permeabilidade a macromoléculas, cuja manifestação clínica é a albuminúria. A glicosilação não-enzimática compromete a capacidade de fagocitose do mesângio, acarretando acúmulo de macromoléculas e expansão mesangial; altera a síntese de proteoglicanos sulfatados na membrana basal glomerular, os quais determinam sua

eletronegatividade, facilitando a passagem transmembrana de moléculas com carga negativa como a albumina. Perdas de albumina da ordem de 20 µg/min a 200 µg/min (microalbuminúria) definem o estágio da nefropatia incipiente. O estágio seguinte se caracteriza por proteinúria maciça, superior a 0,5 g/dia, que evolui com declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, ocasionando a uremia.

A angiotensina II também pode contribuir para expansão mesangial da ND, por estimular a deposição de matriz extracelular. Existem evidências de que este hormônio determina deposição de colágeno neste sítio, que pode ser mediada por aumento na expressão de fatores de crescimento, tais como o TGF-β (*transforming growth factor beta*), verificada em cultura de células mesangiais glomerulares¹⁶. O acúmulo de matriz extracelular é a clássica manifestação histopatológica da glomerulosclerose progressiva da ND. Os efeitos deletérios da angiotensina II têm sido demonstrados em estudos experimentais nos quais as infusões resultaram em aumento da pressão intraglomerular¹⁷ e da excreção de proteínas¹⁸.

No diabetes tipo 1, o achado de microalbuminúria se associa à hipertensão arterial e ao risco elevado de nefropatia avançada. A inibição do SRAA neste estágio tem um papel definitivo no prognóstico da complicação renal. No diabetes tipo 2, tanto o significado clínico, como o papel da inibição deste sistema no prognóstico da ND, são mais imprecisos, havendo controvérsias quanto aos benefícios específicos desta terapia. Na verdade, o encontro de microalbuminúria, em indivíduos diabéticos tipo 2, tem sido interpretado como indicativo de alto risco de morbimortalidade especialmente cardiovascular^{19,20}. De fato, mesmo em população não-diabética, a microalbuminúria tem se associado

à coronariopatia, doença arterial periférica, hipertensão arterial e ao envelhecimento²¹. Na atualidade, a microalbuminúria é considerada marcador de lesão vascular generalizada²², endotelial, se constituindo na manifestação desta lesão no território da microvasculatura renal. Contribui para esta idéia o fato de que a microalbuminúria e a microangiopatia diabética estão associadas ao aumento do fator de von Willebrand²³, da enzima convertora da angiotensina²⁴, da renina plasmática inativa²⁵ e da homocisteína sérica²⁶, todos considerados marcadores de disfunção endotelial.

Inibição do SRAA e nefropatia diabética

A partir dos estudos pioneiros de Parving et al.²⁷, não faltaram evidências na literatura para consagrar o tratamento anti-hipertensivo como a principal medida para desacelerar a progressão da ND²⁸. A possibilidade de haver benefícios em graus diferentes entre classes de agentes anti-hipertensivos foi, então, levantada. Baseado nas constatações de que a hipertensão intraglomerular era uma das mais consistentes anormalidades observadas na ND, antecipava-se que o emprego dos inibidores da ECA poderia ter um papel mais importante no controle desta complicação diabética. De fato, experimento com ratos diabéticos mostrou que o inibidor da ECA acarretava redução da pressão intraglomerular, independente de alteração da pressão arterial sistêmica e que este efeito decorria do bloqueio da formação de angiotensina II, uma vez que promovia vasodilatação preferencial da arteríola eferente²⁹. A superioridade dos inibidores da ECA sobre os demais anti-hipertensivos no controle da ND em estudo clínico foi aventada inicialmente por Bjorck et al.³⁰, no qual o enalapril reduziu a

proteinúria de modo mais significativo que o metoprolol. Dentro deste conceito, foi desencadeada uma vasta linha de pesquisa sobre os efeitos da inibição do SRAA em estágios precoces da ND, mesmo desacompanhados de elevação da pressão arterial sistêmica, em ambos os tipos de diabetes. Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pela proteção renal conferida por esta classe de agentes estão a vasodilatação da artéria eferente com redução da pressão intraglomerular e o aumento da seletividade dos poros da barreira glomerular^{31,32}.

Diabetes melito tipo 1

As evidências preliminares dos benefícios da terapia anti-hipertensiva particularmente com inibidores da ECA na redução da proteinúria e da velocidade de deterioração da função renal no diabetes tipo 1 foram definitivamente comprovados com o estudo prospectivo randomizado controlado de cinco anos, conduzido por Lewis et al.³³. O grupo de indivíduos macroproteinúricos, cujo esquema anti-hipertensivo incluía um inibidor da ECA (captopril) apresentou, para o mesmo grau de controle pressórico do grupo-placebo, prognóstico significativamente mais favorável no que se refere à evolução da ND para insuficiência renal e óbito. Também no estágio incipiente da ND, o efeito renoprotetor foi comprovado em estudo epidemiológico³⁴. Posteriormente, com base nas prévias constatações de que esta classe de anti-hipertensivos reduzia a excreção de proteínas, independentemente da ação

hipotensora³⁵, surgiu a idéia de utilizar inibidores da ECA em pacientes diabéticos tipo 1 microalbuminúricos com níveis pressóricos ainda dentro da faixa da normalidade^{36,37}. Assim, o estudo multicêntrico europeu *Microalbuminuria Captopril Study Group*, randomizado duplo-cego, obteve melhor prognóstico aos 18 meses de seguimento dos indivíduos tratados com o inibidor da ECA, expresso pela albuminúria e pela taxa de filtração glomerular, quando comparados ao grupo-placebo³⁷. Tais achados foram corroborados por estudos prospectivos envolvendo biópsia renal, na qual o tratamento a longo prazo com outro inibidor da ECA, o lisinopril, retardou a progressão de danos estruturais dos glomérulos de pacientes diabéticos microalbuminúricos³⁸. Finalmente, os efeitos da inibição do SRAA foram avaliados em pacientes normoalbuminúricos³⁹. As discretas, embora significantes, reduções observadas na albuminúria não permitem a recomendação desta terapia neste estágio da doença. Em contraste com a extensa experiência encontrada na literatura, com o emprego dos inibidores da ECA na ND, os estudos com antagonistas do receptor da angiotensina II ainda não permitem assegurar que estes seriam uma outra opção terapêutica de eficácia similar ou que pudesse ser associada aos primeiros⁴⁰.

Diabetes melito tipo 2

Encontra-se, na literatura, um número razoável de achados sugestivos de efeitos benéficos da terapia anti-hipertensiva particularmente com

inibidores da ECA, também a indivíduos diabéticos tipo 2 com ND^{41,42}. Um estudo incluindo pacientes com diabetes tipo 2 microalbuminúricos normotensos, acompanhados por sete anos, revelou a eficácia do enalapril em estabilizar a microalbuminúria e preservar a função renal, expressa pelo inverso da creatinina sérica⁴². Apesar de resultados favoráveis, um grande estudo europeu, randomizado e controlado, que comparou os efeitos de dois esquemas anti-hipertensivos – captopril e atenolol – sobre a ocorrência de complicações micro e macrovasculares diabéticas, não mostrou qualquer diferença entre estes dois agentes⁴³. O controle rígido da pressão arterial com ambos os agentes contribuiu significativamente para a redução do risco de microalbuminúria após seis anos de seguimento⁴⁴. Desse modo, em se tratando da nefropatia no diabetes tipo 2, ainda não existe consenso sobre as reais vantagens da inibição do SRAA.

Em conclusão, se por um lado o SRAA participa na instalação da ND, por outro lado a inibição farmacológica do mesmo é capaz de alterar consideravelmente o prognóstico da complicação renal, particularmente no diabetes tipo 1. Diante da superioridade dos inibidores da ECA sobre as demais classes de agentes anti-hipertensivos em retardar a evolução da ND no diabetes tipo 1, há recomendação internacional para a preferência pelos primeiros na vigência de microalbuminúria ou macroproteinúria⁴⁵. No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a generalização desta indicação para a nefropatia dos indivíduos diabéticos tipo 2.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) occurs in 35% of subjects with type 1 diabetes and between 10% to 40% of those with type 2. Proteinuria is associated with increased mortality due to renal and cardiovascular diseases. Metabolic and genetic factors are involved in its pathogenesis. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is affected by both, contributing to the renal damage process. The RAAS inhibition represents the main procedure able to reduce the progression rate of the DN. Recently, it has been investigated the potential role of the polymorphism of the ECA gene to identifying subgroups of patient who could have benefits of such therapy. The natural course of DN is well known for type 1 diabetes. Initial characteristics are glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy. Genetically predisposed subjects under chronic hyperglycemia will develop structural glomerular changes including mesangial matrix expansion, basement membrane thickness and disturbance of permeability to macromolecules, which is manifested by albuminuria. The protein glycation altered fagocytosis at the mesangium, provokes macromolecules deposition, mesangial expansion and disturbed synthesis of heparan sulphate proteoglycans of the basement glomerular membrane, facilitating the transmembrane passage of negative molecules such as albumin. Microalbuminuria (20 µg/min a 200 µg/min) defines the incipient stage and the next is characterized by heavy proteinuria, which is followed by progressive decline of glomerular filtration rate. Angiotensin II may contribute for mesangial expansion through the stimulation of extracellular matrix. Collagen deposition in this site can be mediated by increased expression of growth factors such as the TGF-β. Deleterious effects of angiotensin II are demonstrated in

experimental studies in which these infusions resulted in increased intraglomerular pressure and protein excretion. In type 1 diabetes, microalbuminuria is associated with hypertension and elevated risk for advanced nephropathy. This finding in type 2 diabetic subjects has been interpreted as high risk of morbimortality specially due to cardiovascular disease. Anti-hypertensive treatment constitutes the main tool to retards the progression of DN. The possibility of different levels of benefits among the antihypertensive classes was raised. Based on the fact of intraglomerular hypertension to be one of the main abnormalities of DN, it was anticipated that ACE inhibitors could have a particularly important role for the management of this complication. The ACE inhibitors superiority as compared to the other antihypertensive drugs was demonstrated in studies involving type 1 diabetic patients. Decline in microalbuminuria/proteinuria and lower drop in glomerular filtration rate were observed. Based on the fact that this class of antihypertensives reduces protein excretion independently of the hypotensive effect, it was postulated the use of ACE inhibitors in microalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients, who also showed a better prognosis. In type 2 diabetes, there is no consensus about the real advantages of the RAAS inhibition.

In summary, the RAAS participates in the renal damage process of the DN and its inhibition is able to considerably change the prognosis of this complication, specially in type 1 diabetes. Due to the ACE inhibitors superiority of postponing the progression of DN in type 1 diabetes, international recommendation for this preference is found literature when micro or macroproteinuria is detected. However, there are doubts concerning the preferential option by these agents for the nephropathy in type 2 diabetes.

Keywords: Renin-angiotensin-aldosterone system; Diabetes nephropathy; Glomerular hyperfiltration; Microalbuminuria; Angiotensin converting enzyme inhibitors.

Rev Bras Hipertens 3: 268-74, 2000

Referências

- Andersen AR, Sandahl CJ, Andersen JK. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25: 496-501, 1993.
- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohneid PP. Chronic renal failure in non-insulin dependent diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 788-96, 1989.
- Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 12: 530-6, 1989.
- Kamenetzky SA, Bennett PH, Dippe SE, Miller M, Le Compte PM. A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes* 23: 61-9, 1974.
- USRDS Annual Data Report. III. Incidence and causes of treated ESRF. *Am J Kidney Dis* 18 (Suppl 2): 21-9, 1991.
- Pinto FM, Anção MS, Sakumoto M, Ferreira SRG. Contribuição da nefropatia diabética para a insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. *J Bras Nefrol* 19: 256-63, 1997.
- Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 294: 1651-4, 1987.

8. Krolewski AS, Canessa M, Warram J, Laffei LMB, Christlieb R, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 381: 140-5, 1988.
9. McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, McCance DR. Endothelial function in offspring of type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetic Med* 16: 298-303, 1999.
10. Kennon B, Petrie JR, Small M, Connell. Angiotensin-converting enzyme gene and diabetes mellitus. *Diabetic Med* 16: 448-58, 1999.
11. Ueda S, Elliot HL, Morton JJ, Connell JM. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 25: 1266-9, 1995.
12. Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 91: 2933-42, 1995.
13. Christensen PK, Rossing P, Nielsen FS, Parving HH. Natural course of kidney function in Type 2 diabetic nephropathy. *Diabetic Med* 16: 388-94, 1999.
14. Mogensen CE. The natural history of renal functional abnormalities in human diabetes mellitus: from normoalbuminuria to incipient and overt nephropathy. In: Brenner BM, Stein JH (eds.), *The kidney in diabetes mellitus*. New York, Churchill Livingstone, pp.19-49, 1989.
15. Wiseman MJ, Drury PL, Kenn H, Viberti GC. Plasma renin activity in insulin-dependent diabetics with raised glomerular filtration rate. *Clin Endocrinol* 21: 409-14, 1984.
16. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93: 2431-7, 1994.
17. Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7: 2025-43, 1996.
18. Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of angiotensin II – induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 233: F13-F21, 1977.
19. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 5: 126-34, 1988.
20. Beilin J, Stanton KG, McCann VJ, Kuiman MW, Divitini ML. Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. *Aust N Z Med* 26 (4): 519-25, 1996.
21. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* II: 530-3, 1988.
22. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Sensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 32: 219-26, 1989.
23. Jensen T. Increased plasma levels of von Willebrand factor in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Br Med J* 289: 27-8, 1989.
24. Toop MJ, Dallinger KJC, Jennings PE, Barnell AH. Angiotensin-converting enzyme (ACE) relationship to insulin-dependent diabetes and microangiopathy. *Diabetic Med* 3: 455-7, 1986.
25. Luetsches JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 312: 1412-7, 1985.
26. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 20: 1880-6, 1997.
27. Parving HH, Andersen AR, Smidt VM, Sevensen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 285: 685-58, 1982.
28. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 9): 30-45, 1995.
29. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-30, 1986.
30. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 304: 339-43, 1992.
31. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, Konishi Y, Tanaka S, Fugii S, Kimura G. Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52 (Suppl 63): S198-S200, 1997.
32. Morelli E, Loon N, Meyer T, Peters W, Myers BD. Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 39: 76-82, 1990.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-562, 1993.
34. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on the progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-9, 1994.
35. Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 33: 470-6, 1990.
36. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 303: 81-7, 1991.
37. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-93, 1996.
38. Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin FIR. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 47 (Suppl 1): 12-5, 1998.
39. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in

- normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349: 1787-92, 1997.
40. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman Jr NS, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 19: 1-6, 1999.
41. Chan JCN, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *Br Med J* 305: 981-5, 1992.
42. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 286-9, 1996.