

Intervención sobre el sistema renina-angiotensina para la protección vascular del paciente hipertenso y en la nefropatía diabética

P. Gómez-Fernández

Sección de Nefrología. Hospital del SAS. Jerez. Cádiz.

La angiotensina II interviene en la génesis de la hipertensión arterial y en el daño orgánico que acompaña a la hipertensión arterial y a la diabetes mellitus. Por sus efectos proinflamatorios, la angiotensina II participa en el proceso de aterogénesis. En la hipertrofia ventricular izquierda que acompaña a la hipertensión arterial intervienen mecanismos hemodinámicos y diversas citocinas cuya producción es estimulada por la angiotensina II. La angiotensina II también contribuye al daño renal secundario a la diabetes mellitus por sus acciones en la hemodinámica intraglomerular y por sus efectos fibrogénicos glomerulares e intersticiales. La intervención sobre el sistema renina-angiotensina debe formar parte de la terapia del enfermo con elevado riesgo cardiovascular con enfermedad hipertensiva y/o diabetes mellitus.

PALABRAS CLAVE: angiotensina II, aterosclerosis, hipertrofia ventricular, nefropatía diabética.

Gómez-Fernández P. Intervención sobre el sistema renina-angiotensina para la protección vascular del paciente hipertenso y en la nefropatía diabética. *Rev Clin Esp* 2004;204(11):596-600.

Modulation of renin-angiotensin system for vascular protection in hypertensive patients and in patients with diabetic nephropathy

Angiotensin II intervenes in the genesis of arterial hypertension and in the organic damage associated to arterial hypertension and to diabetes mellitus. Because of its proinflammatory effects, angiotensin II participates in the process of atherogenesis. Hemodynamic mechanisms and several cytokines whose production is promoted by angiotensin II participate in left ventricular hypertrophy associated to arterial hypertension. Angiotensin II also contributes to renal damage secondary to diabetes mellitus by its actions in the intraglomerular hemodynamics and by its glomerular and interstitial fibrogenic effects. The intervention on the renin-angiotensin system should be part of therapy of patients with high cardiovascular risk with hypertensive disease and/or diabetes mellitus.

KEY WORDS: angiotensin II, atherosclerosis, ventricular hypertrophy, diabetic nephropathy.

Introducción

En la génesis de la hipertensión arterial (HTA) intervienen multitud de factores, pero sin duda uno de los más importantes es el sistema renina-angiotensina (RAS). La HTA es un factor de riesgo muy importante para la enfermedad cardiovascular. La incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular incrementa a medida que aumentan los valores de presión arterial, incluso a niveles considerados normal-alto¹. Contrariamente a lo postulado durante mucho tiempo, la HTA sistólica tiene gran repercusión en la morbimortalidad cardiovascular en personas mayores².

El impacto de la HTA sobre los eventos cardiovasculares se fundamenta en un proceso complejo. La HTA, juntamente con otros factores de riesgo cardiovascular con los que suele coexistir, produce una serie

de alteraciones inicialmente funcionales, posteriormente estructurales, a nivel de vasos sanguíneos, corazón, cerebro y riñón, que se traducirán en manifestaciones clínicas diversas: cardiopatía isquémica, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo, ictus, proteinuria e insuficiencia renal, entre otras. El sustrato patológico de muchas de las manifestaciones clínicas secundarias a la enfermedad vascular hipertensiva es la aterosclerosis.

En esta breve revisión nos limitaremos al papel de la angiotensina II (AII) sobre la aterogénesis, hipertrofia cardíaca y sus efectos sobre el riñón.

Angiotensina II y aterosclerosis

En la génesis de la aterosclerosis intervienen la disfunción endotelial y diversos fenómenos inflamatorios. El reclutamiento y la unión de leucocitos circulantes al endotelio vascular y su posterior migración al espacio subendotelial están mediados por diversas moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y vascular (VCAM) y por varias citocinas (IL) como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP), entre otras. Los monocitos en

Correspondencia: P. Gómez-Fernández.
Sección de Nefrología.
Ctra. de Circunvalación, s/n.
11407 Jerez (Cádiz).
Correo electrónico: pgomezf@senefro.org
Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2004.

el espacio subendotelial fagocitan las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox), convirtiéndose en macrófagos y formando la estría lipídica. Tanto monocitos como linfocitos producen más citocinas que convocan a más células inflamatorias y promueven la proliferación y migración de fibras musculares lisas. La rotura de la capa fibrosa por diversas enzimas (metaloproteinasas) permite el contacto del núcleo lipídico con la sangre produciéndose trombosis³.

La AII desempeña un papel muy importante en la aterogénesis no solamente por sus efectos hemodinámicos, sino también por otras acciones. La AII estimula la producción de MCP, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF α), otras IL y de adhesinas. Muchos de los efectos de la AII sobre las interleucinas y adhesinas se deben a su capacidad para estimular el sistema oxidasa NADP/NADPH, promoviendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS activan el factor de transcripción nuclear NF κ B que aumenta la actividad de los genes de IL y adhesinas y se unen al óxido nítrico (ON), disminuyendo su bioactividad⁴⁻⁶. Este último hecho tiene especial relevancia ya que el ON ejerce efectos vasodilatadores, antiproliferativos y antiaterogénicos; en definitiva, antiaterogénicos⁷. El tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) disminuye el estrés oxidativo. La administración de irbesartán en sujetos con coronariopatía demostrada induce una disminución de marcadores de oxidación y aumenta la resistencia de las LDL a la oxidación^{8,9}. En sujetos con HTA esencial en la que puede haber una disminución de la concentración o bioactividad del ON, el irbesartán promueve un aumento de los metabolitos en ON. Diversos estudios han demostrado que la proteína C reactiva (PCR) producida a nivel hepático y vascular por estimulación de la IL-6 no sólo es un parámetro predictor de riesgo cardiovascular, sino que también ejerce efectos aterogénicos directos por diversos mecanismos¹⁰⁻¹². Resulta interesante destacar la demostración reciente de que la PCR aumenta la expresión de receptores AT1 de la angiotensina II en células musculares vasculares lisas¹³. Se produce así un fenómeno de amplificación: la AII estimula la producción de IL-6 y PCR y esta última facilita la respuesta a la AII aumentando sus receptores. La AII también estimula la producción de inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1), favoreciendo así la trombosis, faceta muy importante en las complicaciones de la enfermedad aterosclerosa. Ante esta pléyade de efectos de la AII no es de extrañar que sea considerada como un importante mediador inflamatorio con efectos proaterogénicos¹⁴.

La mayoría de las acciones aterogénicas de la AII están mediados por los receptores AT1. Consecuentemente tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la AII (IECA) como los antagonistas de los receptores AT1 de la AII (ARA) deben repercutir de forma beneficiosa en los biomarcadores de aterosclerosis y en los eventos cardiovasculares. El tratamiento con irbesartán en enfermos con cardiopatía isquémica se acompaña de un descenso significativo, que alcanza su efecto máximo a las 12 semanas, de los niveles séricos de TNF α , VCAM y ROS⁵.

El bloqueo de los receptores AT1 de la AII no sólo tiene consecuencias funcionales beneficiosas sobre los vasos sanguíneos, sino que también aporta beneficios estructurales. Comparado con fármacos bloqueadores beta, a igual control de la presión arterial, tanto el losartán como el irbesartán consiguen una mayor reducción del cociente media-luz de arterias pequeñas en sujetos con HTA esencial^{15,16}.

Con las evidencias descritas del efecto aterogénico de la AII y los efectos beneficiosos de su bloqueo no es de extrañar que en enfermos con riesgo cardiovascular elevado el tratamiento con ramipril o losartán produzca una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio HOPE, el ramipril, en comparación con placebo, redujo la tasa de eventos cardiovasculares¹⁷. El losartán, a su vez, en el estudio LIFE, fue superior al atenolol en la reducción de eventos cardiovasculares en sujetos con HTA e hipertrofia ventricular izquierda¹⁸.

Angiotensina II e hipertrofia cardíaca

La hipertrofia cardíaca que acompaña a la enfermedad hipertensiva está formada por un aumento del tamaño miocitario y un aumento de la fibrosis intersticial. Son varios los efectos de la hipertrofia cardíaca. La desproporción entre masa ventricular y vascularización favorece la isquemia, el aumento del grosor de la pared propicia mayor rigidez y disfunción diastólica y, además, son frecuentes las arritmias. La hipertrofia ventricular izquierda es predictiva de complicaciones cardiovasculares en la población general y en otras situaciones como la HTA esencial. El número de eventos cardiovasculares es mayor en los sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo en la hipertrofia concéntrica¹⁹.

La masa ventricular izquierda refleja e integra los efectos acumulativos a largo plazo de factores hemodinámicos y no hemodinámicos que pueden tener consecuencias nocivas sobre el sistema cardiovascular²⁰. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda, como expresión de daño de órgano diana, confiere un elevado riesgo cardiovascular, hecho recogido en las tablas de estratificación de riesgo de los enfermos con HTA. La regresión de la hipertrofia cardíaca en los enfermos con HTA esencial disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares²¹.

En la génesis de la hipertrofia cardíaca intervienen factores hemodinámicos y factores humorales. Entre estos últimos destaca la AII, que no sólo ejerce efectos tróficos sobre los miocitos, sino que estimulando la producción de la citocina fibrogénica más potente, el factor transformante del crecimiento (TGF β) propicia la aparición de fibrosis²². Así se comprende que no todos los fármacos antihipertensivos tengan el mismo efecto sobre la hipertrofia cardíaca. Comparado con bloqueadores beta y calcioantagonistas, el irbesartán consigue una mayor regresión de la hipertrofia cardíaca y de forma más precoz^{23,24}. El descenso de los eventos cardiovasculares producido por el losartán se acompañó de una mayor reducción de la masa ventricular izquierda que en los sujetos tratados

con atenolol¹⁸. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en los sujetos con HTA es uno de los factores que incrementa el riesgo de presentar fibrilación auricular²⁵. Estudios recientes demuestran que la terapia con irbesartán aumenta la probabilidad de mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular persistente a los que se les practicó cardioversión²⁶. Varios ensayos clínicos (RESOLVD, ELITE II, OPTIMAAL, VALIANT) han comparado los efectos de los IECA y ARA II en diversos eventos cardíacos en sujetos con insuficiencia cardíaca y/o postinfarto de miocardio²⁷⁻³⁰. En ninguno de ellos se ha objetivado diferencias en la morbimortalidad cardiovascular. La tolerancia, sin embargo, fue mejor en los enfermos tratados con ARA II. En el estudio CHARM el bloqueo dual con candesartán e IECA redujo la mortalidad cardiovascular en sujetos con insuficiencia cardíaca y función sistólica deprimida³¹.

Angiotensina II y nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal en terapia sustitutiva con diálisis. Con frecuencia, en la diabetes tipo 2 suele existir HTA, incluso antes de diagnóstico de afección renal que se inicia por la aparición de microalbuminuria. Un 10%-20% de los enfermos evolucionan a proteinuria clínica y deterioro progresivo del filtrado glomerular hasta llegar a la insuficiencia renal avanzada. Durante todo el proceso evolutivo subyace un elevado riesgo cardiovascular en el enfermo con diabetes mellitus.

En la patogénesis de la nefropatía diabética intervienen factores metabólicos como la hiperglucemia y productos avanzados de glicación, y factores hemodinámicos. La AII, cuya concentración tisular renal está aumentada en la diabetes mellitus³², participa en el daño renal de la diabetes por diversos mecanismos³³. Aumenta la presión intraglomerular por su efecto predominante sobre la vasoconstricción de la arteriola eferente. Este hecho tiene especial relevancia en la presión intraglomerular en la diabetes, en la que hay una pérdida de la autorregulación renal (adaptación del grado de vasodilatación-vasoconstricción de la arteriola aferente a la presión sistémica)³⁴. De este modo, la presión arterial sistémica se transmite al glomérulo, aumentando todavía más la presión intraglomerular. Como consecuencia de esta mayor presión intraglomerular se produce un aumento de la distensión glomerular, fenómeno con capacidad fibrogénica³⁵, e hiperfiltración de albúmina y otras proteínas. La proteinuria, por su capacidad de estimular la producción tubular de citocinas fibrogénicas, es nefrotóxica³⁶. Habida cuenta del efecto nocivo de la hipertensión intraglomerular, no es de extrañar que en la diabetes mellitus, como revelan algunos metaanálisis, cuanto menor sea la presión arterial mayor será la preservación del filtrado glomerular³⁷.

Además de sus efectos hemodinámicos, la AII ejerce efectos nocivos sobre el riñón por su capacidad de aumentar la producción de radicales libres y diversas

citocinas, entre ellas TGF β , que intervienen en la fibrosis glomerular e intersticial³⁸. La AII, además, disminuye la expresión de la nefrina, proteína interpodocitaria que reduce el paso transglomerular de proteínas³⁹. En la diabetes mellitus con proteinuria se ha comprobado una disminución de la expresión de la nefrina³⁹. El irbesartán normaliza el déficit de nefrina en animales con diabetes e HTA⁴⁰.

La comprobación clínica de la implicación de la AII en el daño renal de la diabetes se refleja en el efecto beneficioso del bloqueo del sistema RAS en la nefropatía diabética. El captopril ha demostrado que retrasa la progresión del daño renal en la diabetes mellitus tipo 1⁴¹. En la diabetes tipo 2, y comparado con terapia antihipertensiva convencional, la administración de 300 mg de irbesartán a sujetos con nefropatía diabética incipiente (manifestada por aumento de la microalbuminuria) disminuye el desarrollo de nefropatía franca y, en un elevado porcentaje, induce regresión a normoalbuminuria⁴². Una vez establecido el daño renal tanto el losartán como el irbesartán, comparados con terapia convencional antihipertensiva, han demostrado que disminuyen la progresión del daño renal en sujetos con diabetes tipo 2 y nefropatía establecida^{43,44}.

Hay evidencias, algunas ya reseñadas en esta revisión, del beneficio del bloqueo del sistema renina-angiotensina en presencia de nefropatía diabética y no diabética, sobre todo si hay proteinuria⁴⁵. Desconocemos si existen diferencias reales en los efectos renales de las distintas formas de bloquear el sistema (IECA o ARAII). Algunas observaciones fisiopatológicas suscitan la posibilidad de que haya diferencias en los efectos renales de IECA y ARAII.

Es reconocido el mecanismo de escape de la AII. La administración de IECA induce una disminución de la concentración de la enzima de conversión y de los niveles plasmáticos de AII. Al cabo de unos meses los niveles de AII se elevan reflejando la existencia de síntesis de AII por una vía diferente de la enzima de conversión (quimasa, entre otras)⁴⁶. Este hecho puede tener especial relevancia en la diabetes mellitus tipo 2, ya que recientemente se ha demostrado que en la nefropatía diabética existen niveles tisulares renales muy elevados de quimasa⁴⁷.

En la diabetes mellitus tipo 2, sobre todo cuando se acompaña de cierto grado de insuficiencia renal, se observa con frecuencia tendencia a la hiperkaliemia. Se ha comprobado que en presencia de insuficiencia renal ligera los IECA, al menos a corto plazo, producen más hiperkaliemia que los ARAII⁴⁸. Aunque el mecanismo de esta diferencia no está completamente aclarado, es posible que radique en las diferencias en los niveles de AII que disminuyen con los IECA y aumentan con los ARAII. La AII, actuando a nivel de receptores AT2, inhibe la 11 β OHD₂⁴⁹, lo que impide la conversión de cortisol en cortisona, favoreciendo la acción kaliurética de aquél (igual que ocurre en el síndrome de hipermineralcorticismo aparente).

Hay algunos estudios que demuestran mayor protección renal en nefropatías no diabéticas con el uso de un bloqueo dual del sistema (IECA + ARAII)⁵⁰.

Conclusión

La AIJ ejerce un papel preeminente en el daño que a nivel vascular y de otros órganos diana se produce en la enfermedad hipertensiva y en la diabetes mellitus. La intervención sobre el sistema renina-angiotensina es parte fundamental de la terapia del enfermo de riesgo elevado con enfermedad hipertensiva y/o diabetes mellitus

BIBLIOGRAFÍA

- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell ChJ, Kanne WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999;138(3): 211-9.
- Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
- Pueyo ME, González W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress arterioscler. *Thromb. Vasc. Biol* 2000;20(3):645-51.
- Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor- κ B transcription factors. *Circ Res* 1999;84(6):695-703.
- Collins T, Cybulsky MI. NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001;107(3):255-64.
- Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346(25):1999-2001.
- Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):440-4.
- Khan BV, Navalkar S, Khan OA, Rahman ST, Parthasarathy S. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1662-7.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy american women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106(12):1439-41.
- Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003;108(16):1917-23.
- Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. Reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783-90.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
- Schiffing EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002;20(1):71-8.
- Schiffing EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101(14): 1653-9.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
- Koren MJ, Devereux RB, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345-52.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104(17):2039-44.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97(1):48-54.

- Teresa M, Seccia TM, Vellón AS, Kreutz R, Paul M, Nussdorfer GG, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):666-73.
- Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19(6):1167-76.
- Gaudio C, Ferri FM, Giovannini M, Panna G, Puddu PE, Vittore A, et al. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(5):622-8.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41(2):218-23.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106(3):331-6.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100(10):1056-64.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. *Lancet* 2002;360(9335):752-60.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelsson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386): 767-71.
- Mizuri S, Yoshikawa H, Tanegashima M, Miyagi M, Kobayashi M, Sakai K, et al. Renal ACE immunohistochemical localization in NIDDM patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):301-7.
- Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002;110(12):1753-8.
- Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1997;52(5):1369-74.
- Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin. Invest* 1996;98(9):1991-2000.
- Remuzzi and Bertani. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-56.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-61.
- Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Aros CA, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003(Suppl 86):S64-70.
- Doublier S, Salvidio G, Lupia E, Ruotsalainen V, Verzola D, Deferrari G, et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003;52(4):1023-30.
- Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, Allen TJ, Boner G, Cao Z. Irbesartan normalises the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* 2001;44(7):874-7.
- 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* 1993;329(20):1456-62.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870-8.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. 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.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.

45. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87.
46. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4(6):966-72.
47. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7):1738-47.
48. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Intern* 2000;58(5):2084-92.
49. Lanz B, Kadereit B, Ernst S, Shojaati K, Causevic M, Frey BM, et al. Angiotensin II regulates 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 via AT2 receptors. *Kidney Intern* 2003;64(7):970-7 .
50. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*.2003;361(9352):117-24.