

LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Roberto Trevisan

U.S.C. Diabetologia, Dipartimento di Medicina Specialistica e dei Trapianti, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

Primary prevention of diabetic nephropathy

Microalbuminuria is not only a risk factor for diabetic nephropathy but also for cardiovascular morbidity and mortality. Microalbuminuria is a marker of endothelial dysfunction, which is a promoter of atherosclerosis. In type 1 diabetes, intensive glucose control decreases the microalbuminuria risk by 20-30%. In patients with this type of diabetes, microalbuminuria prevention is associated with a significant reduction of cardiovascular events. In type 2 diabetes, good metabolic control is similarly effective in microalbuminuria prevention, as shown by the ACCORD, ADVANCE and VADT studies.

The role of renin-angiotensin system inhibition in the prevention of microalbuminuria is still unclear. In type 1 diabetes, there are no studies available showing that drugs inhibiting the renin-angiotensin system are able to prevent albuminuria. In patients with type 2 diabetes there are contrasting data: ACE-inhibitors prevent the appearance of microalbuminuria, while angiotensin receptor blockers do not prevent albuminuria or are associated with adverse effects. Therefore in type 2 diabetes patients with normoalbuminuria there is evidence that ACE inhibitors are effective in preventing microalbuminuria only in those patients with hypertension. In these patients good metabolic control and ACE inhibitor therapy are clearly able to prevent microalbuminuria.

Conflict of interest: None

Financial support: None. The Author has been the recipient of grants from Sanofi, Novartis, MSD, Lilly and Novo in the last two years.

KEY WORDS:

ACE inhibitors,
Glucose control,
Microalbuminuria,
Diabetic
nephropathy,
Primary
prevention,
Angiotensin
receptor blockers

PAROLE CHIAVE:

ACE-inibitori,
Controllo
glicemico,
Microalbuminuria,
Nefropatia
diabetica,
Prevenzione
primaria,
Sartani

Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Trevisan
Dipartimento di Medicina Specialistica
e dei Trapianti
Ospedali Riuniti di Bergamo
Largo Barozzi 1
24100 Bergamo
e-mail: rtrevisan@fastwebnet.it

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che siano circa 180 milioni le persone in tutto il mondo affette da diabete mellito di tipo 2 con la previsione che entro il 2030 i diabetici diventeranno 370 milioni (1). Questa "epidemia" costituisce sicuramente un problema socio-sanitario globale, anche perché il diabete appare in età sempre più precoce: il diabete di tipo 2 si riscontra più frequentemente anche negli adolescenti (2). È stimato che la diagnosi di diabete a 40 anni di età si associa a una riduzione di più di 10 anni dell'aspettativa di vita (3), e questo perché la durata del diabete è uno dei fattori principali che determinano l'occorrenza di complicanze micro e macrovascolari. È, pertanto, ovvio che questa situazione comporterà un enorme costo socio-sanitario anche ai Paesi più avanzati (4).

Tra le complicanze più temibili del diabete la ne-

fropatia gioca un ruolo centrale. Circa un terzo delle persone affette da diabete mellito manifesta, nel corso della propria malattia, danni renali che non solo possono portare fino allo stadio terminale della nefropatia diabetica, ma anche a un netto aumento del già elevato rischio cardiovascolare associato alla malattia diabetica. Ormai, in molti Paesi, la maggior parte dei pazienti che giungono alla dialisi è costituita da diabetici di tipo 2 (5).

IL SIGNIFICATO DELLA MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria non è solo un fattore di rischio/*marker* di nefropatia diabetica, ma è anche un fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolari, anche nella popolazione non diabetica (6, 7).

L'associazione tra escrezione renale di albumina e rischio cardio-renale è continua, senza l'evidenza di un livello soglia sotto il quale il rischio è azzerato (8). Inoltre, il rischio associato all'albuminuria è già presente anche ai livelli sopra la mediana della normalità e, quindi, ben prima dei livelli tradizionali che definiscono la microalbuminuria (8, 9).

Il termine "microalbuminuria" è stato coniato originariamente da Viberti e Svendsen che avevano identificato un valore superiore a 20 µg/min come adatto a definire il maggiore rischio di sviluppo futuro di nefropatia diabetica, dapprima nel diabete di tipo 1 e, successivamente, nel diabete di tipo 2 (10, 11).

Negli ultimi anni è emerso invece chiaramente come aumentati livelli di albuminuria, ancora però nei cosiddetti limiti di normalità (tra i 10 e i 19 µg/min), si associano a un aumentato rischio di sviluppo di microalbuminuria e, successivamente, di nefropatia manifesta sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2 (8). Lo stesso è stato anche osservato per quanto riguarda il rischio cardiovascolare nella popolazione non diabetica (9).

La determinazione dell'albuminuria è in grado quindi di stratificare il grado di rischio cardio-renale del paziente diabetico. In ultima analisi la comparsa di microalbuminuria, oltre a essere un predittore di danno renale, riflette una diffusa alterazione della circolazione sistemica. In particolare sembra essere un *marker* dell'entità della disfunzione endoteliale, un meccanismo sempre più emergente nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Appare perciò evidente che due sono i quesiti importanti riguardanti la microalbuminuria nel soggetto diabetico:

È possibile prevenire la microalbuminuria?

La prevenzione della microalbuminuria si associa a una migliore prognosi renale e cardiovascolare?

IL RUOLO DEL CONTROLLO GLICEMICO

Nel diabete di tipo 1, il DCCT ha dimostrato che lo stretto controllo glicemico riduceva il rischio di microalbuminuria di circa il 20-30% (12) e che questa azione protettiva era ancora maggiore nel successivo *follow-up* dello studio. Nello studio EDIC, infatti, a 8 anni di distanza dalla fine del DCCT, i pazienti della coorte in terapia intensiva dimostravano una riduzione nella comparsa di microalbuminuria pari al 50%, nonostante il controllo glicemico nel periodo successivo alla fine del DCCT fosse simile a quello della coorte dei pazienti in terapia convenzionale (13). Il dato importante è che la prevenzione della microalbuminuria in questi pazienti si associava a una significativa riduzione (pari al 50% circa) degli eventi cardiovascolari

(14). L'evidenza dimostra pertanto che nel diabete di tipo 1 lo stretto controllo metabolico previene sia la microalbuminuria che la malattia cardiovascolare.

Nel diabete di tipo 2, lo studio UKPDS ha valutato l'impatto del controllo glicemico intensivo utilizzando sia ipoglicemizzanti orali che insulina (15). Pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a trattamento ipoglicemizzante intensivo o convenzionale. È stata osservata una riduzione (pari al 30% circa) della percentuale di pazienti che hanno sviluppato microalbuminuria solo 9 anni dopo l'inizio dello studio. Questo è un dato rilevante in quanto sottolinea che l'effetto benefico si verifica solo dopo un prolungato periodo di buon controllo glicemico.

Un buon controllo glicemico si è dimostrato parimenti efficace nella prevenzione della microalbuminuria (con una riduzione del rischio relativo compreso tra il 9% e il 26%) anche in pazienti diabetici di tipo 2 di lunga durata, come dimostrato dagli studi ACCORD (16), ADVANCE (17) e VADT (18). Purtroppo, in questi casi la prevenzione della microalbuminuria mediante controllo glicemico intensivo non si è associata a una riduzione degli eventi cardiovascolari. Va, però, osservato che la durata di questi studi è stata nettamente inferiore a quella del DCCT e dell'UKPDS e non è possibile escludere che una durata più lunga dell'osservazione avrebbe potuto condurre a risultati positivi anche sul versante cardiovascolare.

È comunque possibile concludere che un controllo glicemico prolungato con glicata inferiore al 7% è in grado di prevenire la microalbuminuria nel soggetto con diabete.

IL RUOLO DELL'INIBIZIONE DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Nel diabetico è ormai chiaro che i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina sono i più efficaci nel ridurre l'albuminuria a parità di efficacia antipertensiva. Sono risultati efficaci in tutte le fasi della nefropatia diabetica nel rallentare la progressione sia del danno renale che di quello cardiovascolare (19). La riduzione dell'albuminuria nel diabetico con micro- o macroalbuminuria si associa a una migliore prognosi renale e cardiovascolare sia nel diabete che nei soggetti non diabetici (20, 21).

Nonostante ciò i dati sull'efficacia dell'inibizione del sistema renina-angiotensina nella prevenzione della microalbuminuria sono contrastanti e non danno risposte univoche.

Nel diabete di tipo 1 ci sono pochi dati disponibili. Lo studio EUCLID condotto su un campione modesto di pazienti non ha osservato nessun effetto del lisinopril sulla prevenzione della microalbuminuria (22). Un *trial*

recente condotto su 285 diabetici di tipo 1 normotesi, randomizzati per 5 anni a terapia con enalapril, losartan o *placebo*, ha dimostrato che l'enalapril era simile al *placebo* sull'incidenza della microalbuminuria, mentre la terapia con losartan si associava addirittura a un rischio triplicato di sviluppo di microalbuminuria rispetto al *placebo* (23).

Nel diabete di tipo 2, lo studio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial*) (24) è stato il primo studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco che si è proposto di verificare se era possibile ottenere la prevenzione della microalbuminuria nel diabete di tipo 2. In particolare, l'obiettivo era di valutare l'efficacia di un ACE-inibitore, il trandolapril, da solo o in combinazione con un calcio-antagonista non diidropiridinico, il verapamil, nei confronti del verapamil da solo o del *placebo* (terapia antipertensiva convenzionale) nel prevenire la comparsa di microalbuminuria in 1204 diabetici di tipo 2 ipertesi con normale escrezione urinaria di albumina. Il *follow-up* medio dello studio è stato di 3.6 anni. Tutti i trattamenti hanno determinato un simile controllo pressorio, con un declino medio dei valori pressori da 150/87 mmHg a 140/81 durante il *follow-up*.

La microalbuminuria si è sviluppata nel 5.7% dei pazienti trattati con la combinazione trandolapril-verapamil, nel 6% dei pazienti trattati con solo trandolapril, nell'11.9% dei pazienti trattati con verapamil e nel 10% dei 300 pazienti trattati con *placebo* (in cui, ovviamente, la pressione era controllata con antipertensivi convenzionali). Pertanto, questo studio ha dimostrato che l'effetto di prevenzione della microalbuminuria era dovuto esclusivamente alla terapia con ACE-inibitore. La relativa riduzione del rischio di progressione da normo- a microalbuminuria era del 50% circa nel gruppo trattato con l'ACE-inibitore. Il numero di eventi cardiovascolari è stato molto modesto nel corso dello studio, a conferma che i pazienti con diabete in discreto controllo glicemico e senza microalbuminuria non presentano un eccesso di mortalità cardiovascolare.

Risultati positivi sulla prevenzione della microalbuminuria sono stati ottenuti anche dallo studio ADVANCE in cui 11140 diabetici di tipo 2 sono stati randomizzati a una combinazione fissa di perindopril con indapamide o a *placebo* (25). La riduzione dell'incidenza di microalbuminuria è stata del 21%. Questo effetto si è associato nell'intera coorte di pazienti a una significativa riduzione relativa di mortalità cardiovascolare (del 18%) e della mortalità totale (del 14%). Va però osservato che la pressione arteriosa è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con ACE-inibitore-diuretico e, quindi, non si può escludere che questo effetto protettivo sia legato alla riduzione pressoria più che a un effetto di classe.

Infine va ricordato che è stato riportato recentemen-

te che anche nello studio HOPE il trattamento con 10 mg di Ramipril nei 2272 diabetici di tipo 2 normoalbuminurici si è rivelato efficace nel prevenire la microalbuminuria (riduzione del rischio relativo rispetto al *placebo* pari al 13%). È importante ricordare che questo è uno degli studi in cui è stato osservato un significativo effetto del trattamento su tutti gli *end-point* vascolari (26).

In netto contrasto con questi studi con ACE-inibitori, i dati recentemente pubblicati in cui i sartani sono stati utilizzati per la prevenzione della microalbuminuria hanno dato dei risultati deludenti e di difficile interpretazione.

Nello studio DIRECT, il cui obiettivo primario era la retinopatia diabetica, sono stati anche esaminati gli effetti del trattamento con Candesartan in 5234 diabetici sia di tipo 1 che di tipo 2 sull'incidenza della microalbuminuria (27). Nei 1421 diabetici di tipo 1 senza retinopatia (*DIRECT-Prevent-1*), l'incidenza di microalbuminuria è stata dello 0.6% per anno sia nel gruppo trattato con Candesartan sia in quello trattato con *placebo*. Nei 1905 diabetici di tipo 1 con retinopatia (*DIRECT-Protect-1*) l'incidenza era pari all'1.6% per anno in entrambi i gruppi di trattamento. Anche nei diabetici di tipo 2 l'incidenza della microalbuminuria è risultata simile nei due gruppi di trattamento e pari al 12%. In sostanza il trattamento con Candesartan non ha avuto in questi pazienti alcun effetto sulla prevenzione della microalbuminuria. Questi dati contrastanti con i precedenti potrebbero essere legati al basso rischio cardiovascolare di questi pazienti. La gran parte dei diabetici di tipo 1 e una percentuale sostanziale dei diabetici di tipo 2 erano ancora normotesi e senza altri significativi fattori di rischio. Inoltre l'albuminuria basale al reclutamento era molto bassa e i dati epidemiologici suggeriscono che pazienti con albuminuria inferiore a 10 µg/min sono a basso rischio di futuro sviluppo di microalbuminuria (8).

Più recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio ROADMAP, che si era proposto di verificare se il trattamento con Olmesartan fosse in grado di prevenire la microalbuminuria in 4447 diabetici di tipo 2 normoalbuminurici con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare associato (28). Dopo un *follow-up* mediano di 3.2 anni, la terapia con Olmesartan ha determinato una significativa riduzione pari al 23% della comparsa di microalbuminuria rispetto al gruppo *placebo*. Purtroppo, la pressione ottenuta nel gruppo trattato con Olmesartan era più bassa rispetto al *placebo* e, pertanto, tale effetto protettivo potrebbe essere legato al solo effetto ipotensivo del farmaco. Il dato ancora più preoccupante, anche se limitato a un numero di eventi limitato, è che la mortalità cardiovascolare è risultata più elevata (15 soggetti, pari allo 0.7% dei pazienti) nel gruppo trattato con Olmesar-

tan rispetto a quello trattato con *placebo* (3 soggetti, pari allo 0.1% dei pazienti). Questo dato (anche se attendiamo la pubblicazione dei dati definitivi) è preoccupante perché suggerisce che prevenire la microalbuminuria non necessariamente si accompagna a un beneficio cardiovascolare.

CONCLUSIONI

Mentre il buon controllo glicemico è in grado di prevenire la microalbuminuria, non è altrettanto chiaro l'effetto dell'inibizione del sistema renina-angiotensina. Nel diabete di tipo 1 non c'è nessuna evidenza che il trattamento con ACE-inibitori o sartani sia in grado di ridurre l'incidenza della microalbuminuria. Nel diabete di tipo 2 gli studi disponibili danno risultati contrastanti: l'uso di ACE-inibitori sembra essere efficace nel rallentare la comparsa di microalbuminuria, anche se in parte tale effetto potrebbe essere mediato anche dagli effetti sull'ipertensione arteriosa. Gli inibitori del recettore dell'angiotensina II non hanno, invece, dimostrato alcuna efficacia nella prevenzione primaria della microalbuminuria.

Appare evidente che altri studi sono necessari per chiarire il ruolo di questi farmaci nella prevenzione del danno renale. Sarà fondamentale disegnare studi di lunga durata, perché il vero obiettivo della terapia non deve essere solo quello di ridurre l'incidenza della microalbuminuria, ma deve essere anche e soprattutto quello di ridurre la comparsa di nefropatia conclamata e di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

Nel diabete di tipo 2 normoalbuminurico c'è pertanto l'indicazione a una terapia con ACE-inibitore solo in presenza di ipertensione arteriosa. In questi pazienti (che sono la maggioranza dei nostri diabetici di tipo 2), un buon controllo glicemico e una terapia antipertensiva con ACE-inibitore sono sicuramente in grado di prevenire la comparsa di microalbuminuria.

RIASSUNTO

La microalbuminuria non è solo un fattore di rischio di nefropatia diabetica, ma è anche un fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolari. La microalbuminuria è un marker dell'entità della disfunzione endoteliale, un meccanismo sempre più emergente nella patogenesi dell'aterosclerosi. Nel diabete di tipo 1, lo stretto controllo glicemico riduce il rischio di microalbuminuria di circa il 20-30%. La prevenzione della microalbuminuria in questi pazienti si associa a una significativa riduzione (pari al 50% circa) degli eventi

cardiovascolari. Nel diabete di tipo 2, un buon controllo glicemico si è dimostrato parimenti efficace nella prevenzione della microalbuminuria anche in pazienti diabetici di tipo 2 di lunga durata, come dimostrato dagli studi ACCORD, ADVANCE e VADT.

Mentre il buon controllo glicemico è in grado di prevenire la microalbuminuria, non è altrettanto chiaro l'effetto dell'inibizione del sistema renina-angiotensina. Nel diabete di tipo 1 non c'è nessuna evidenza che il trattamento con ACE-inibitori o sartani sia in grado di ridurre l'incidenza della microalbuminuria. Nel diabete di tipo 2 gli studi disponibili danno risultati contrastanti: l'uso di ACE-inibitori sembra essere efficace nel rallentare la comparsa della microalbuminuria, anche se in parte tale effetto potrebbe essere mediato anche dagli effetti sull'ipertensione arteriosa. Gli inibitori del recettore dell'angiotensina II non hanno invece dimostrato alcuna efficacia nella prevenzione primaria della microalbuminuria.

Nel diabete di tipo 2 normoalbuminurico c'è, pertanto, l'indicazione alla terapia con ACE-inibitore solo in presenza di ipertensione arteriosa. In questi pazienti un buon controllo glicemico e una terapia antipertensiva con ACE-inibitore sono sicuramente in grado di prevenire la comparsa della microalbuminuria.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo. L'Autore ha ricevuto negli ultimi due anni *grant* da Sanofi, Novartis, MSD, Lilly e Novo.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-811.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-90.
4. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2002; 25: 476-81.

5. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: 45-66.
7. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-5.
8. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006; 70: 1214-22.
9. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
10. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmoud V, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
11. Svendsen PA, Oxenball B, Christiansen JS. Microalbuminuria in diabetic patients: A longitudinal study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1981; 242: 53-4.
12. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
13. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
15. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
16. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
19. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319-30.
20. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
21. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-6.
22. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
23. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
24. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* 2006; 55 (5): 1456-62.
25. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
27. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
28. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20, W3-4.
29. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364 (10): 907-17.