



## TEMA 5-2018:

### PROTECCION RENAL CON ARA II E IECA En pacientes diabéticos Normotensos-Normoalbuminuricos

<sup>1</sup> Alexander Oswaldo Ojeda Crespo Md-Mgs

<sup>2</sup> Alexander Xavier Ojeda Cedillo Md

<sup>3</sup> Andrés Eduardo Ojeda Cedillo Md

<sup>4</sup> Peter Oswaldo Ojeda Cedillo Md

<sup>5</sup> Dr. Vicente Sánchez López

<sup>1</sup> Docente -Investigador Universidad Técnica de Machala – Ecuador

Email: alexanderojeda@yahoo.com aojeda@utmachala.edu.ec

Phone: 0991595724

<sup>2,5</sup> Médico del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social del Ecuador

<sup>3,4</sup> Médicos del Ministerio de Salud Pública – Ecuador

Recibido: 03/05/2018

Aceptado: 15/07/2018

#### Resumen

Evaluar el efecto de los IECAS o ARA II en los pacientes con DMII normoalbuminuricos normotensos como nefroprotectores y prevenir a futuro las complicaciones irreversibles, como su evolución a la nefropatía diabética e hipertensión. **Material y métodos:** Se está realizando estudio descriptivo transversal con 120 pacientes de 30 - 60 años de edad DM II desde el 2003 hasta la actualidad normotensos y normoalbuminuricos de los cuales 61 son hombres y 59 mujeres con varios factores de riesgo como obesidad, sobrepeso, antecedentes de enfermedades coronarias familiares, y sedentarios en su mayoría; 74 pacientes reciben enalapril (IECA) 5mg y 56 pacientes candesartan 4mg (ARAI) por las noches continuamente desde el momento que se detecta su DM II. **Resultados:** La prevención de la microalbuminuria, a pesar de sus limitaciones, es clínicamente importante en la atención de nuestros casos como una propuesta noble, práctica, realizable, de bajo costo y con resultados extraordinarios en la prevención primaria en el presente y futuro de los pacientes con DM II. Además porque los IECAS y ARAII recién son utilizados cuando el paciente presenta un daño irreversible con un futuro incierto. Porque no antes es mi pregunta para los científicos e investigadores del mundo entero. **Discusión:** Comparto mi experiencia de más de 14 años utilizando en dosis bajas enalapril 5mg o candesartan 4mg ingeridos por las noches continuamente en pacientes que debutan con DMII normoalbuminuricos sin hipertensión arterial respaldado por los estudios de intervención sobre micro albuminuria como el IRMA 2, IDNT, RENAAL GLOMERULAAR, COOPERATE, AVOID, BENEDICT.

#### Palabras clave

Diabetes Mellitus, albuminuria, normotenso, hombres, mujeres, obesidad, pacientes Ambulatorios

#### Abstract

Of this retrospective study is to assess the effect of IECAS or ARA II in patients with DMII normoalbuminuria, normotensive renoprotective and to prevent future complications irreversible, as its evolution in the diabetic nephropathy and hypertension. **Material and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted with 120 patients within the ages of 30 - 60 years of age having DM II from 2003 until the present normotensive and normoalbuminuria of which 61 are men and 59 women with multiple risk factors such as obesity, overweight diseases history family coronary, and sedentary mostly, 74 patients receive enalaril (ACEI) 5mg and 56 patients candesartan (ARAI) 4mg per night continuously from the time DM II is detected. **Results:** The prevention of microalbuminuria, despite its limitations, is clinically important in the attention of our cases as a noble proposal, practical, achievable, of low cost and with extraordinary results in primary prevention in the present and future of the patients with DM II. In addition because the IECAS AND ARAII are used when the patient presents an irreversible damage with an uncertain future. **Discussion :** I share my experience of more than 14 years using low doses of enalapril 5mg or candesartan 4mg ingested by the nights continuously in patients present with DMII normoalbuminuric of several years of evolution of their disease without hypertension supported by interventional studies on micro albuminuria such as IRMA 2, IDNT, RENAAL GLOMERULAAR, COOPERATE, AVOID, BENEDICT.

#### Key words

Diabetes Mellitus, albuminuria, normotensive, men, women, obesity, Outpatient

## Introducción

La nefropatía diabética constituye una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus con repercusiones definidas en la calidad de vida de los pacientes y en el pronóstico global de la enfermedad. Se conoce ahora que condiciones como el descontrol hiperglucémico crónico y la hipertensión arterial explican la patogenia del daño estructural sobre las nefronas primeramente a nivel mesangial para posteriormente tornarse en un daño más difuso que tiene una gran correlación con los estadios clínicos de Mogensen que son progresivos y que a través de los años llegan a manifestarse como insuficiencia renal terminal. El primer indicador temprano de la nefropatía diabética es la microalbuminuria y durante este estadio deben practicarse intervenciones dietéticas, control estricto de la glucemia, de la presión arterial y uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina que han demostrado la capacidad de prevenir o retardar la progresión del daño renal en los pacientes con diabetes. Otros factores como tabaquismo, hiperlipidemia, hiperhomocistinemia e infecciones urinarias deben también evaluarse y manejarse en el tratamiento integral de la nefropatía diabética.

Investigaciones demuestran que el proceso patológico de lesión renal provocado por los niveles elevados de glucosa en la sangre empieza en la prediabetes, mucho antes del inicio de la diabetes, dijo en un comunicado de prensa de la National Kidney Foundation el autor del estudio, el Dr. Toralf Melsom, profesor asociado y asesor principal del departamento de nefrología del Hospital Universitario del Norte de Noruega.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMII) se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más desafiantes de todo el mundo, que afecta a aproximadamente 410 millones de personas y que representan 1,3 millones de muertes en 2013, el doble que en 1990 y los pacientes afectados destacan un mayor riesgo de sufrir los efectos perjudiciales de la hiperglucemia como la enfermedad arterial coronaria, arterial periférica, y en última instancia, los accidentes cerebrovasculares. La Hiperglucemia prolongada puede conducir al desarrollo de las complicaciones micro vasculares tales como la nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía. El número de personas con diabetes está en aumento y se espera que la cifra alcance los 552

millones en 2030, debido a muchos factores como el crecimiento demográfico, el envejecimiento, la urbanización, la obesidad y la inactividad física.<sup>1</sup>

Los medicamentos destinados a la inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) se han utilizado ampliamente para la prevención de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes. El bloqueo del SRAA es una diana terapéutica clave porque controla el equilibrio de volumen y electrolito circulatorio y es un importante regulador de la estabilidad hemodinámica. En la actualidad, tres clases de medicamentos que interactúan con los SRAA se utilizan para inhibir los efectos de la angiotensina II: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), y los inhibidores directos de la renina.<sup>2</sup>

La mayoría de las directrices basadas en la evidencia para el manejo de la hipertensión y la diabetes han recomendado generalmente el uso de inhibidores de la ECA y los ARA con preferencia a otros agentes antihipertensivos. En estas directrices, cualquier bloqueador de SRAA en particular (IECA o ARA II) está preferentemente recomendado como tratamiento de elección. Los resultados cardiovasculares y renales con bloqueadores de RAS para adultos con diabetes se han evaluado en ensayos controlados aleatorios multicéntricos y meta-análisis.<sup>3</sup>

En el 2015 los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes recomiendan los bloqueadores de SRA (enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB)) como tratamiento de primera línea para las personas con diabetes e hipertensión. Del mismo modo, el 2013 American Society of Hypertension / Internacional sociedad de guías de hipertensión favorece a los bloqueadores de SRA como una primera línea de tratamiento en personas con diabetes. La Fundación Nacional del riñón riñón-Outcomes Quality Initiative resume en sus guías de práctica clínica que “la gente hipertensa con diabetes y enfermedad renal crónica estadios 1-4 deben ser tratados con un inhibidor de la ECA o un ARA, por lo general en combinación con un diurético.” por el contrario, la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Hipertensión 2013 y las directrices basadas 2014(ESC Guidelines

on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2014) en la evidencia de los miembros del panel del Octavo informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial promueven a la diabetes como una indicación convincente de bloqueo del SRAA y con presencia de proteinuria o microalbuminuria. Este conjunto de instituciones apoya los efectos superiores cardioprotectores y renoprotectores de los bloqueantes del SRA en personas con diabetes<sup>4</sup>.

El aumento de la prevalencia de la insuficiencia renal terminal en DMII e Hipertensos continúa a pesar de que al menos desde hace dos décadas de programas de protección renal intensificada que incluye un control óptimo de la presión arterial, el control glucémico adecuado en pacientes diabéticos, dejar de fumar, actividad física y el amplio uso de la enzima convertidora de la angiotensina inhibidores o bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tanto en la insuficiencia renal crónica no diabéticos y diabéticos se mantiene<sup>5</sup>.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un papel clave en el desarrollo y progresión de la ND como un mediador de la enfermedad aterosclerótica, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, y su bloqueo se considera la terapia de primera línea para la protección renal en la diabetes. Estudios de la iniciación temprana de bloqueo del SRAA han demostrado retraso en la aparición de la micro albuminuria. Hasta la fecha, estos estudios se han realizado en poblaciones no seleccionadas en gran medida, y su éxito limitado puede reflejar el hecho de que un menor número de pacientes progresan a ND. La microalbuminuria (> 30 mg / g) es el sello clínico utilizado temprano y comúnmente de mayor riesgo de nefropatía diabética (ND), convirtiéndose en un marcador clave para la predicción del riesgo y la monitorización del tratamiento en la diabetes. Además la ND es una de las complicaciones más severas de la diabetes en término de morbi-mortalidad<sup>6</sup>.

El estudio PRIORIDAD (predicción proteómica y la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona en prevención de ND en pacientes DMII con normoalbuminuria), tiene como objetivo abordar dos cuestiones clínicas: en primer lugar confirmar que CKD273 puede predecir el desarrollo

de microalbuminuria en una gran cohorte de pacientes con DMII normoalbuminúricas; y en segundo lugar, para determinar si el inicio precoz del antagonismo del SRAA puede reducir el riesgo de transición a la microalbuminuria en los individuos identificados como participantes de “alto riesgo”<sup>7</sup>.

Existen resultados que apoyan la hipótesis de que el contenido medio-alto de glucosa en la DMII aumenta la producción de Ang II por el riñón, y sobre todo, las células mesangiales, lo que resulta en la estimulación de la secreción de TGF-beta, dando lugar a aumento de la síntesis y la disminución de la degradación de proteínas de matriz, produciendo de este modo la acumulación de matriz. Este puede ser un importante mecanismo que relaciona la hiperglucemia y la Ang II en la patogénesis de la nefropatía diabética<sup>8</sup>. Sus efectos deletéreos pueden ser bloqueados con los IECAS o ARA II.

La mayoría de los medicamentos terapéuticos se dirigen a la vía ACE / Ang II / ATIR para retardar o retrasar la progresión de la lesión renal en la diabetes, pero no pudo revertir la progresión de la nefropatía. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar estudios con medicamentos como los IECAS o ARA II para la prevención de la progresión de la nefropatía en los diabéticos desde el inicio de su enfermedad, sin esperar que presente la microalbuminuria, pues es conocido el camino tortuoso que le espera en todos los aspectos al paciente diabético basado en la evidencias y estudios publicados. Hay que evidenciar los beneficios basados en experiencias que podrían desarrollarse como una diana terapéutica para el presente y futuro uso clínico<sup>9-10</sup>.

El objetivo de este estudio retrospectivo es evaluar el efecto de los IECAS o ARA II en los pacientes con DMII normoalbuminúricos y normotensos como nefroprotectores y prevenir a futuro las complicaciones irreversibles, como su evolución a la nefropatía diabética e hipertensión; así como disminuir su impacto en los costos de salud de las economías de muchos países.

### Material y métodos

Es un estudio descriptivo transversal realizado con 120 pacientes diabéticos tipo II normoalbuminúricos y normotensos de 30 a 60 años de edad, de los cuales 61 son masculinos y 59 femeninos desde el 2013 hasta 2017 de mi consultorio privado y consulta externa del hospital Teófilo Dávila de la ciudad de Machala-



Provincia El Oro-Ecuador a quienes se les administra continuamente vía oral enalapril 5mg y candesartan 4mg por las noches desde el momento de su primera atención, previa su historia clínica y evaluación de su función renal así como la determinación de creatinina/ albumina en orina y tensión arterial. Los controles se realizan 3 veces al año periódicamente y con seguimiento personalizado.

Se siguieron las disposiciones establecidas en la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por los respectivos Comités de Ética, en los cuales los pacientes firmaron el consentimiento informado.

### Resultados

Se está realizando este estudio con 120 pacientes de 30 - 60 años de edad DM II desde el 2003 hasta la actualidad normotensos normoalbuminuricos (tabla 1); distribuidos por grupos de edad y de los cuales 61 son masculino y 59 femenino (tabla 2) con varios factores de riesgo como obesidad, sobrepeso antecedentes de enfermedades coronarias familiares, y sedentarios en su mayoría. En relación a la medicación 61 pacientes reciben enalapril (IECA) 5mg y 59 pacientes candesartan (ARAI) 4mg (tabla 3) por las noches continuamente desde el momento que se detecta su DM II.

Además se mantiene continuamente con los pacientes charlas motivadoras y de información con la finalidad de establecer sus dietas (restricción de carbohidratos, grasas y sodio), control de peso, conozcan sus posibles complicaciones y realizar cambios en su estilo de vida, principalmente ejercicio. Al 100% de los pacientes se les realizó al inicio ecocardiografía renal, hepática y pancreática, la cual de acuerdo a las posibilidades y años de seguimiento se realizan otra de control cada 3 o 4 años, albumina/creatinina en orina, nitrogenados y control metabólico estricto. Son evaluados en la consulta médica cada 3 meses anualmente de forma continua.

Evidencia reciente establece una relación y asociación entre el aumento de la presión arterial durante el sueño y la incidencia de eventos cardiovasculares ante lo cual al administrar enalapril o candesartan por las noches de acuerdo a nuestra experiencia en este estudio logramos hacer prevención primaria en los diabéticos desde el inicio de su enfermedad.

Solo 3 pacientes que toman enalapril presentaron tos por lo que se les cambio la medicación a candesartan.

Hasta la presente fecha ninguno de los pacientes del estudio presento hipotensión u otro efecto adverso.

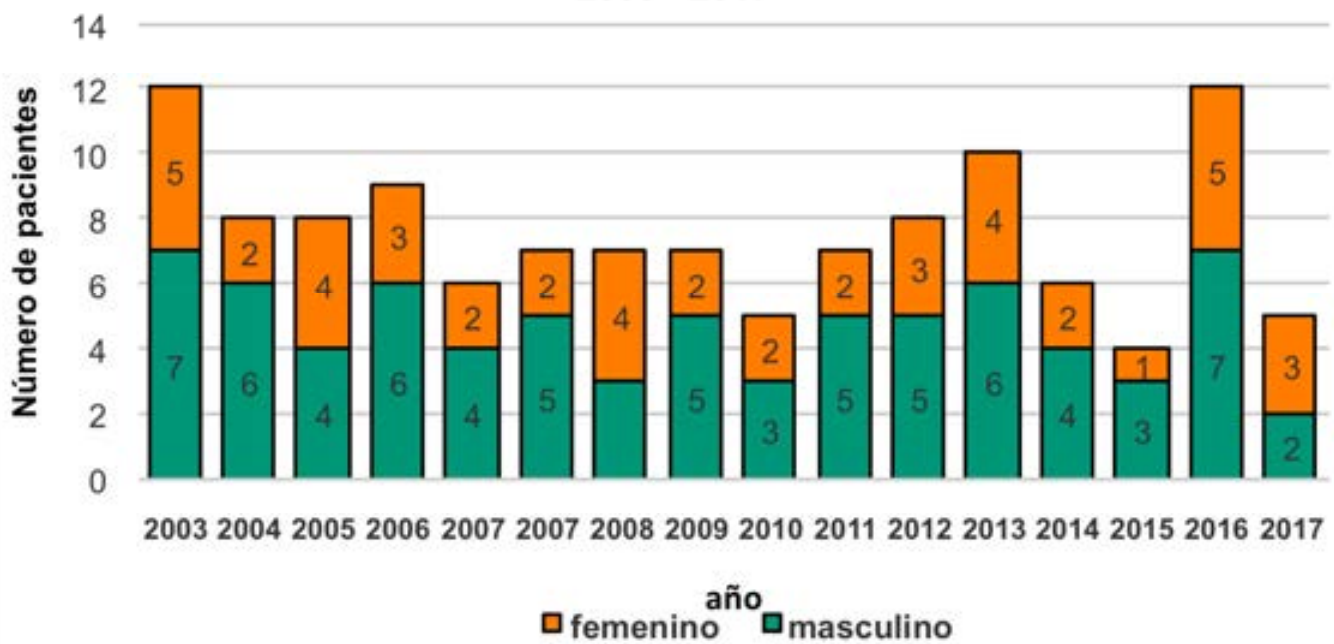
Los exámenes previos que se realizaron y realizan además de la Glicemia, lipidograma, HbA1C; son examen de orina para determinar índice albumina/ creatinina, depuración de creatinina (DCE) con las fórmulas de cálculo CKD-EPI, Cockcroft Gault y MDRD-4. Los pacientes que presentaban hipertensión arterial y compromiso renal fueron descartados del presente estudio así como los menores de 30 años de edad y mayores de 60.

En la actualidad, la DMII representa un porcentaje elevado del presupuesto de salud en el mundo entero, por lo que la prevención o retraso de complicaciones tales como DN es de vital importancia a fin de evitar los costos de salud cada vez más crecientes. Un paciente con complicaciones cuesta aproximadamente seis veces más que un paciente con DMII sin complicaciones. Además, los pacientes con DN están en riesgo de comorbilidad, así como las complicaciones cardiovasculares y enfermedad renal avanzada. La diabetes representa la principal causa de enfermedad renal terminal en la mayor parte del mundo. Cualquier intervención temprana que puede prevenir o retrasar DN será, por lo tanto, tener un impacto sustancial en sus economías<sup>11</sup>. Un análisis económico de costo-beneficio para la salud debe realizarse después de los resultados, y comparar los costos relacionados con el tratamiento precoz (normoalbuminuricos) frente a costos potencialmente altos en el tratamiento pacientes con nefropatía diabética, hipertensos, hiperlipidemicos o con ESRD.

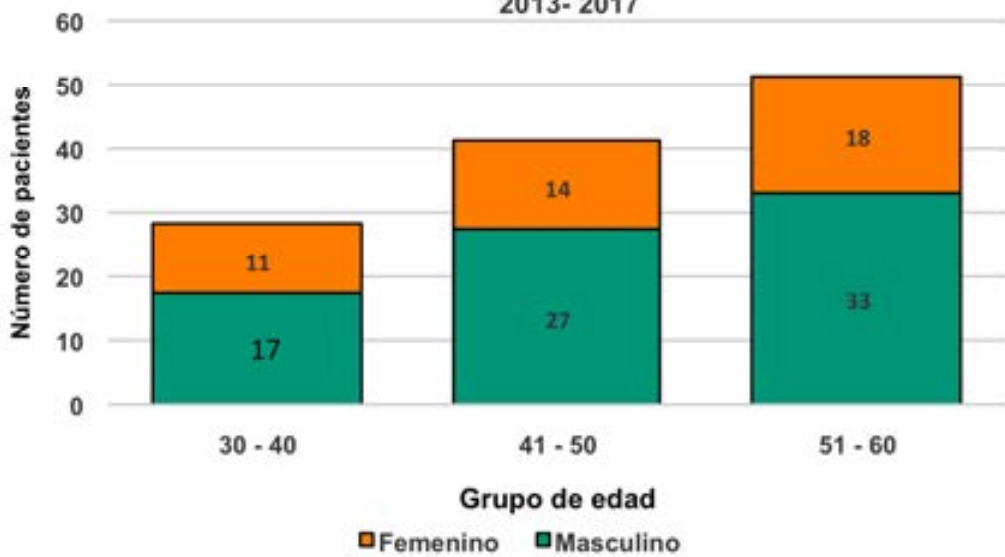
Como tal, la predicción y prevención de la microalbuminuria<sup>12</sup>. a pesar de sus limitaciones, es clínicamente importante en la atención de nuestros casos como una buena propuesta noble, práctica, realizable, de bajo costo y con resultados extraordinarios en la prevención primaria en el presente y futuro de los pacientes con DM II. Además los IECAS y ARAII son de primera línea por sus beneficios en el tratamiento de diabéticos con albuminuria, hipertensión o Insuficiencia renal; porque recién utilizarlos cuando el paciente presenta un daño irreversible micro y macro vascular con un futuro incierto. Porque no antes es mi pregunta para los científicos e investigadores del mundo entero.

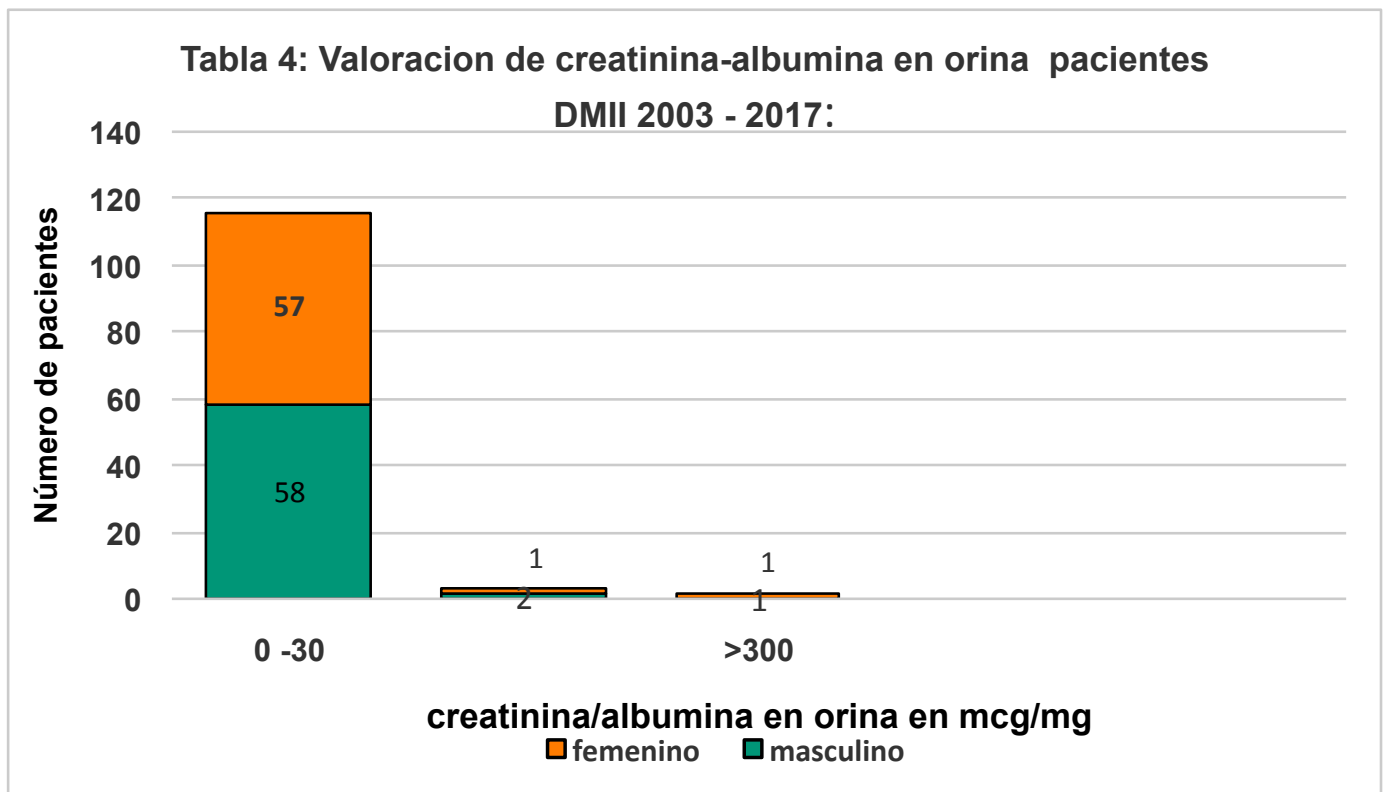
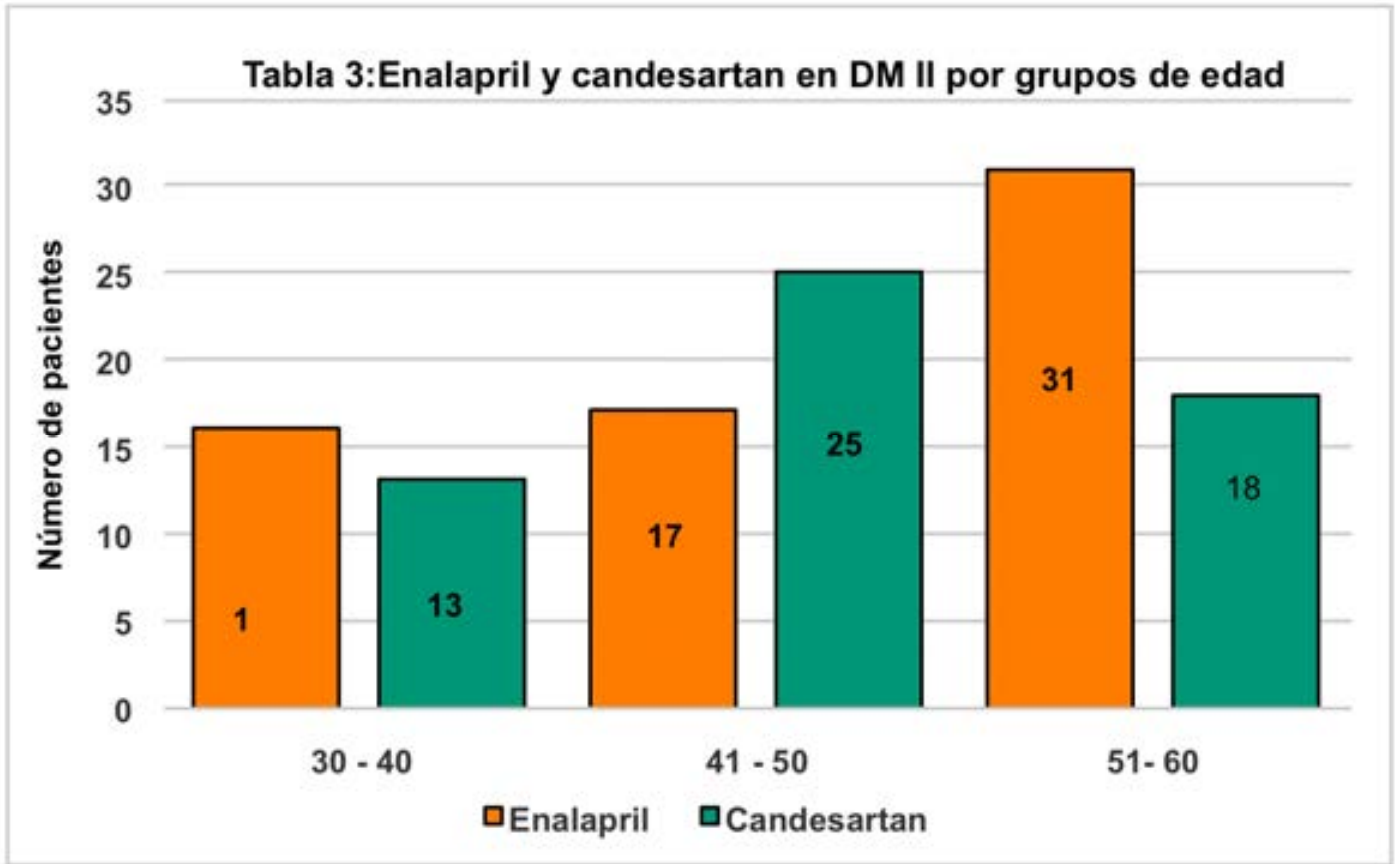
Hasta la presente fecha de los 120 pacientes del estudio 3 presentan microalbuminuria y 2 macroalbuminuria (tabla 4) detectables por los métodos diagnósticos establecidos para sus evaluaciones continuas, esperando con optimismo que en los próximos se mantenga ese equilibrio microvascular hemodinámico y continuar evaluando los resultados continuamente.

**Tabla 1: Género y año de ingreso de los pacientes DM II normoalbuminuricos-normotensos con IECAS y ARA II 2003 - 2017**



**Tabla 2: Grupos de edad y género 2013- 2017**





## Discusión

Nuestro estudio actual y de impacto se lo realiza con la finalidad de disminuir estadísticamente que los pacientes diabéticos evolucionen lentamente pero seguro a la enfermedad renal crónica o la muerte a un ritmo creciente; así como retrasar o evitar que el daño renal se apodere de los pacientes diabéticos en corto tiempo, lo que no sucedía hace algunos años atrás. Al bloquear los receptores de la angiotensina o inhibir la enzima convertidora de angiotensina y por lo tanto evitar la microalbuminuria junto con las diversas señales inflamatorias renales e insultos celulares perjudiciales que pueden resultar en apoptosis de las células renales y tubulares<sup>13</sup>, lograríamos una mejor proyección de vida y disminuir costos en los presupuestos de salud de muchos países como el nuestro en vías de desarrollo.

Comparto mi experiencia de más de 14 años utilizando en dosis bajas de enalapril 5mg o candesartan 4mg ingeridos por las noches continuamente en pacientes diabéticos que debutan con la enfermedad o normoalbuminuricos de varios años de evolución de su enfermedad sin hipertensión arterial. Posiblemente sea un estudio o investigación con muchos defectos pero con indiscutibles beneficios, más aun en nuestro país el Ecuador que tiene características epidemiológicas similares a muchos países del mundo, y donde las unidades de diálisis no se abastecen para dar tratamiento paliativo a los pacientes diabéticos con IRC, causando gastos exorbitantes de millones de dólares en esta enfermedad crónica no transmisible. Me atrevería a manifestar que deberíamos los médicos comenzar a utilizar en todo diabético II los medicamentos antes mencionados a largo tiempo y comprobar sus resultados. Conocemos los resultados de estudios de intervención sobre micro albuminuria como el IRMA 2, IDNT, RENAAL GLOMERULAR, COOPERATE, AVOID que bloquean el SRAA con sartanes o apriles y demostraron al mundo que son nefroprotectores y antiproteinuricos; por lo que no cabe duda al utilizarlos en los pacientes diabéticos normotensos normoalbuminuricos. Es de mencionar que al disminuir la albuminuria o evitar la misma estamos disminuyendo la incidencia de mortalidad cardiovascular (.Estudio BENEDICT).

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

El presente trabajo fue financiado en su totalidad por los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 1.-Catalá-López, F., Macías Saint-Gerons, D., González-Bermejo, D., Rosano, G., Davis, B., & Ridao, M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin–Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Plos Med*, 2016. 13(3), e1001971.
- 2.-Cheng, J., Zhang, W., Zhang, X., Han, F., Li, X., & He, X. et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *JAMA Internal Medicine*, 2014. 174(5), 773.
- 3.-Bangalore, S., Fakheri, R., Toklu, B., & Messerli, F. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2016. i438.
- 4.-ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Revista Española De Cardiología (English Edition)*, 2014. 67(2), 136.
- 5.-Palmer, S., Mavridis, D., Navarese, E., Craig, J., Tonelli, M., & Salanti, G. et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *The Lancet*, 2015. 385(9982), 2047-2056z
- 6.-Tikellis, C., Brown, R., Head, G., Cooper, M., & Thomas, M. Angiotensin-converting enzyme 2 mediates hyperfiltration associated with diabetes. *AJP: Renal Physiology*, 2014. 306(7), F773-F780.
- 7.- Lindhardt, M., Persson, F., Currie, G., Pontillo, C., Beige, J., & Delles, C. et al. Proteomic prediction and Renin angiotensin aldosterone system Inhibition prevention Of early diabetic nephropathy in Type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): essential study design and rationale of a randomised clinical multicentre trial. *BMJ Open*, 2016. 6(3), e010310.
- 8.-Sauter, N., Thienel, C., Plutino, Y., Kampe, K., Dror, E., & Traub, S. et al. Angiotensin II Induces Interleukin-1 $\beta$ -Mediated Islet Inflammation and  $\beta$ -Cell Dysfunction Independently of Vasoconstrictive Effects. *Diabetes*, 2014. 64(4), 1273-1283.
- 9.-Viazzi, F., Leoncini, G., & Pontremoli, R. Antihypertensive Treatment and Renal Protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2013. 20(4), 273-282. <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-013-0027->
10. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1563–70
- 11.-Nasri, H. & Rafieian-Kopaei, M. On the occasion of world kidney day 2016; work together to better protect the kidney. *Journal of Nephropathology*, 2015. 5(1), 15-18.
- 12.-Schmieder, R., Schutte, R., Schumacher, H., Böhm, M., Mancia, G., & Weber, M. et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia*, 2014. 57(10), 2019-2029.
- 13.-Odegaard, A., Jacobs, D., Sanchez, O., Goff, D., Reiner, A., & Gross, M. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2016.15(1).
- 14.-Guo, H., Liao, X.,Liu, Q., & Zhang, L. Angiotensin II Type 2 Receptor Decreases Transforming Growth Factor- $\beta$  Type II Receptor Expression and Function in Human Renal Proximal Tubule Cells. *PLOS ONE*, 2016. 11(2), e0148696
- 15.-Pinsker, J., Shank, T., Dassau, E., & Kerr, D. Comment on American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1):S41–S48. *Diabetes Care*, 2015. 38(10), e174-e174.
- 16.-Górriz, J., Nieto, J., Navarro-González, J., Molina, P., Martínez-Castelao, A., & Pallardó, L. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *Journal of Clinical Medicine*, 2015. 4(10), 1866-1889.



- 17.-Kropelin, T., de Zeeuw, D., Andress, D., Bijlsma, M., Persson, E., Parving, H., & Lambers Heerspink, H. Number and Frequency of Albuminuria Measurements in Clinical Trials in Diabetic Nephropathy. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, 2015. 10(3), 410-416.
- 18.-Campbell, K. & Yacoub, R. Inhibition of RAS in diabetic nephropathy. *IJNRD*, 2015. 29.
- 19.- Parving HH, Persson E, Rossing P. Microalbuminuria: a parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107:1–8.
20. Bhatti A, Usman M. Drug Targets for Oxidative Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. *Cureus*. 2015.
- 21.-Yixuan Shi, R. & Shao-Ling Zhang, C. Angiotensin-(1-7): A Novel Peptide to Treat Hypertension and Nephropathy in Diabetes? *Journal of Diabetes & Metabolism*, 2015. 6(10).
- 22.-Dominici, F., Burghi, V., Muñoz, M., & Giani, J. Modulation of the action of insulin by angiotensin-(1–7). *Clin. Sci.*, 2014. 126(9), 613-630.
- 23.-James, P., Oparil, S., Carter, B., Cushman, W., Dennison-Himmelfarb, C., & Handler, J. et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*, 2014;311(5), 507.
- 24.-Tapia, E., Sánchez-Lozada, L., García-Niño, W., García, E., Cerecedo, A., & García-Arroyo, F. et al. Curcumin prevents maleate-induced nephrotoxicity: Relation to hemodynamic alterations, oxidative stress, mitochondrial oxygen consumption and activity of respiratory complex I. *Free Radical Research*, 2014. 48(11), 1342-1354.
- 25.- Patel, V., Clarke, N., Wang, Z., Putko, B., Parajuli, N., & Lo, J. et al. Angiotensin II Induced Proteolytic Cleavage of Angiotensin Converting Enzyme 2 Is Mediated Via the Tnf-Alpha Converting Enzyme (TACE/ADAM-17): A Positive Feedback Mechanism in the Renin Angiotensin System. *Canadian Journal of Cardiology*, 2013. 29(10), S115.
- 26.- Costanzo, P., Cleland, J., Vassallo, E., & Perrone-Filardi, P. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers on cardiovascular events in patients with or at high risk of cardiovascular disease but without heart failure. a combined analysis of randomized clinical trials. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 2012. 59(13), E1757.
- 27.-Roscioni, S., Lambers Heerspink, H., & de Zeeuw, D. Microalbuminuria: target for renoprotective therapy PRO. *Kidney International*, 2014.86(1), 40-49.
- 28.-Andrésdóttir, G., Jensen, M., Carstensen, B., Parving, H., Rossing, K., Hansen, T., & Rossing, P. Improved Survival and Renal Prognosis of Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy with Improved Control of Risk Factors. *Diabetes Care*, 2014. 37(6), 1660-1667.
- 29.-Schmieder, R., Mann, J., Schumacher, H., Gao, P., Mancia, G., & Weber, M. et al. Changes in Albuminuria Predict Mortality and Morbidity in Patients with Vascular Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011.22(7).
- 30.-Mori, J., Patel, V., Ramprasath, T., Alrob, O., DesAulniers, J., & Scholey, J. et al. (2014). Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity. *AJP: Renal Physiology*, 2014.306(8).
31. Mahmood I, Abed M, Merkhan M. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2012; 29(1).
32. Leehey D, Singh A, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2010; 58:S93-S98.
33. Sharaf El Din U, Salem M, Abdulazim D. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(4):363-373.