



Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

Inhibidores enzimáticos de la angiotensina II. (1era. parte). Aspectos fisiológicos de la angiotensina II.

Enzymatic inhibitors of angiotensin II (first part). Physiological aspects of angiotensin II.

Dr. Rodolfo Rodríguez Gómez¹, Dr. Orlando López de Castro García¹, Dr. Alexis Álvarez Plasencia¹, Dr. Ernesto Guevara Chaviano²

Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna ¹
Especialista de 1^{er} grado en MGI ¹

RESUMEN

Se hace una revisión sobre aspectos fisiológicos de la angiotensina II. Se señala la posición de la angiotensina II en el sistema renina-angiotensina, y se actualiza la información sobre su efecto vasoconstrictor y su papel en el mantenimiento de la presión arterial. Se explica la acción de la angiotensina II sobre la fuerza contráctil del corazón, la producción y secreción de aldosterona, así como sobre la función renal, el Sistema Nervioso Central, y el sistema simpático. Además, se revisa la relación del sistema renina-angiotensina con otros sistemas biológicos, como el de la prostaglandinas, el de las quininas y el factor natriurético atrial.

DeCS: ANGIOTENSINA II / fisiología, INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

SUMMARY

It was performed a review about the physiological aspects of angiotensin II. It was determined the position of angiotensin II in the renin-angiotensin system and it was updated the information about its vessel- constrictor effect and its role in the maintenance of the arterial pressure. It was explained the action of angiotensin II upon the contractile strength of the heart, the production and secretion of aldosterone, as well as about the renal function, the central nervous system, and the sympathetic system. Besides it was checked the relation of the renin-angiotensin system with other biological systems, such as the prostaglandin, the quinine and the atrial natriuretic factor.

MeSH: ANGIOTENSIN II / physiology: ANGIOTENSIN - CONVERTING ENZYME INHIBITORS

INTRODUCCIÓN

La angiotensina II es una sustancia con múltiples efectos fisiológicos, la cual se produce en el organismo por la acción de la Kinasa II o enzima de conversión de la angiotensina (ECA), sobre la angiotensina I, la que a su vez es producida por la acción de la renina (sustancia liberada por los riñones), sobre el angiotensinógeno, que es una a-2- globulina sintetizada principalmente en el hígado.1-2

Entre los efectos de la angiotensina II sobre los tejidos y órganos pueden destacarse: Efecto vasoconstrictor. Aumento de la fuerza contráctil del corazón. Sobre la función renal. Potencia el efecto del sistema simpático. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Estimula la producción y secreción de aldosterona. Se destaca el papel principal que juega en el mantenimiento de la presión arterial 1

Motiva la presente revisión el importante papel de la angiotensina II en el organismo, así como el uso cada vez más frecuente de sustancias inhibitoras de la ECA en el tratamiento de la hipertensión arterial.2-3

DESARROLLO

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona.1-2, 4-10

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) posee un papel principal en el mantenimiento de la presión arterial y en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico. Actualmente se distingue además del sistema renina-angiotensina plasmático, la existencia de un sistema renina-angiotensina tisular.

La renina es una proteína sintetizada por el aparato yuxtaglomerular que se libera a ciertos estímulos internos: caída de la tensión arterial, descenso de la presión de distensión de las arteriolas aferentes, la disminución del sodio en la mácula densa renal y la acción del sistema nervioso simpático sobre las células del aparato yuxtaglomerular. La renina es responsable de la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I y es una hormona relativamente débil con poca o ninguna actividad farmacológica.

Actualmente se acepta que la liberación de renina por el riñón está mediada por tres mecanismos principales:

- Es representado por el sistema barorreceptor renal presente a nivel de la arteriola aferente. Se dispara con la reducción del estiramiento de barorreceptores por la disminución de la presión de perfusión renal que conlleva una menor distensión de la pared de la arteriola y la excreción de renina.
- Cambios de la composición iónica del ultrafiltrado que llega a la mácula densa que es una estructura consistente en células altamente diferenciadas en la pared del túbulo distal en contacto directo con las células yuxtaglomerulares. Así, el aumento de la carga de sodio a nivel del túbulo conlleva a la reducción de la secreción de la renina.
- Estimulación neurogénica -a través de los nervios renales- de la producción de renina.

Una vez liberada la renina por el riñón esta actúa sobre el sustrato plasmático, el angiotensinógeno, que es una a-2- globulina sintetizada en el hígado principalmente convirtiéndolo en angiotensina I que es activada en la circulación pulmonar en un 80% por la ACE presente en los capilares pulmonares y el resto a nivel de la circulación sistémica.

La ECA es una carboxipeptidasa no específica localizada principalmente en el endotelio vascular pulmonar, actúa catalizando el paso de angiotensina I a angiotensina II, esta última con actividad biológica. La ECA también se encuentra en otros tejidos como corazón, riñón, cerebro y sistema vascular.

La angiotensina II presenta una vida media plasmática bastante breve (menor de 30 segundos), ya que se degrada rápidamente por las angiotensinasas presentes en los diferentes vasos sanguíneos, excepto pulmón dando lugar a la angiotensina III que tiene una capacidad vasoconstrictora y estimuladora de la secreción de aldosterona muy inferior a la angiotensina II.

En el sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mecanismo de retroalimentación negativa, de manera que el aumento de la angiotensina II y de la renina produce una inhibición en la liberación de renina.

La angiotensina II tiene funciones mayores:

- Es un potente vasoconstrictor directo.
- Suprime directamente la liberación de renina.
- Estimula la secreción de aldosterona.

Sistema Renina - Angiotensina Tisular.

El sistema Renina-Angiotensina (SRA) ha sido considerado durante mucho tiempo como un sistema endocrino clásico en el que la angiotensina II era generada en el torrente sanguíneo, desde donde alcanzaba los diferentes órganos diana para ejercer su acción ¹⁶

Recientemente se ha puesto en evidencia la existencia de un sistema renina-angiotensina tisular. Dicha afirmación se basa en la demostración de los diferentes componentes del sistema renina-angiotensina en diferentes tejidos, incluyendo la pared vascular, el riñón, glándula suprarrenal, corazón, testículo y cerebro entre otros. Para ello se han utilizado complejos métodos de cuantificación radioinmunológica de la ECA así como de observación autoradiográfica de la localización tisular de dicha enzima. También se ha demostrado la presencia de ARN de los componentes proteicos del SRA en diferentes órganos.

En el territorio vascular la ECA se localiza principalmente en el endotelio vascular que también se ha detectado en menor cuantía en la capa adventicia.

Este SRA tisular además de ejercer su acción local interactúa con el SRA plasmático. La angiotensina II generada por la ECA endotelial ejerce una acción endocrina cuando contribuye al pool de angiotensina II circulante, sin embargo, también actúa de modo de "feed-back" sobre las células adyacentes (acción paracrina) e incluso sobre la propia célula (acción autocrina o intracrina).

De esta forma se ha demostrado que la angiotensina II estimula a través de receptores intracelulares la expresión de los proto-oncogenes c-fos y c-myc que favorecen la proliferación celular (acción intracrina).

Además la angiotensina II induce la expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y favorece el crecimiento de las células musculares lisas. Por último, la angiotensina II modula la expresión de sus propios receptores (acción autocrina). Actualmente se le está concediendo al SRA tisular un papel cada vez más importante por sus implicaciones en las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión arterial, ya sea por sus efectos paracrinicos o autocrinicos que contribuyen a la proliferación y estimulación del crecimiento celular.

Efectos de la Angiotensina II sobre diversos tejidos y órganos.

1. Efectos sobre los vasos:1-2, 4-5,11-16

La angiotensina II es el más potente vasoconstrictor fisiológico conocido y actúa a nivel de los grandes y pequeños vasos arteriales, no así a nivel venoso, los vasos intestinales y hepáticos parecen ser menos reactivos a la hormona.

La angiotensina II actúa enlazándose con los receptores específicos presentes sobre la membrana celular del miocito provocando un aumento de la concentración intracelular de calcio.

A nivel de los grandes vasos la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona se expresa principalmente con la reducción de la compliance arterial (a la par de la activación del sistema simpático) atribuido a la pérdida de elasticidad del segmento arterial como consecuencia del engrosamiento de la pared arterial (por la contracción de los miocitos)

La angiotensina II similarmente a lo observado en el árbol arterial induce una vasoconstricción por acción directa pero sólo si se suministra a dosis farmacológicas no a dosis fisiológicas, por el contrario se ha observado que la angiotensina II a niveles fisiológicos potencia considerablemente el efecto vasoconstrictor mediado a través del sistema nervioso simpático (entendido como estímulo nervioso y como catecolamina circulante) A nivel de los miocitos vasculares la angiotensina II muestra un efecto trófico que favorece la aparición de una hipertrofia vascular.12, 16-19

2. Efectos sobre el corazón: 4,6, 17-22

Las concentraciones farmacológicas (superiores a las fisiológicas) de angiotensina II pueden aumentar hasta 15 veces la fuerza contráctil del corazón.

El aumento del inotropismo no siempre se ha podido demostrar en el animal intacto o en el hombre, en el cual, si se presenta, está enmascarado probablemente con el aumento de la resistencia vascular periférica provocado por la misma, no se ha podido demostrar la relevancia fisiológica en vivo de este efecto sobre la contractilidad.

La hormona muestra además un efecto vasoconstrictor coronario que se ha atribuido a un efecto directo o indirecto mediado por la influencia facilitadora de la angiotensina II sobre la transmisión simpática.

Este efecto no es evidente in vivo en condiciones fisiológicas con la circulación coronaria intacta por el contrabalance de los otros mecanismos metabólicos locales dependientes de la exigencia energética del miocardio.

En modelos experimentales en ratas normotensas e hipertensas tratadas con ramiprilato se observó vasoconstricción a expensas de la concentración de angiotensina II y cuando se bloqueó la ECA se produjo vasoconstricción mediada por angiotensina I. 13-15

La constricción mediada por la angiotensina II se evidencia en condiciones de estimulación del SRA (tratamiento con diurético, presencia de insuficiencia cardíaca o hipertensión con hiperreninemia) y se manifiesta con una reducción del flujo sanguíneo coronario..

La angiotensina II representa además un estímulo a la mitosis de las células musculares de la síntesis proteica y de la masa muscular con el consiguiente desarrollo de hipertrofia ventricular, a este efecto podría contribuir el ya mencionado efecto de facilitación del simpático (estímulo independiente para el desarrollo de la hipertrofia). 20

3. Efectos sobre el riñón: 1-2, 7-8

La angiotensina II influye de manera significativa sobre la función renal, actuando a nivel vascular, glomerular, tubular y en fin interactuando con otros sistemas hormonales locales (prostaglandinas y kaliceína-kinina).

A nivel vascular la angiotensina II reduce el flujo hemático al glomérulo mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente, es además a través de la vasoconstricción de la arteriola eferente que regula la presión de ultrafiltración glomerular, influye además en la redistribución del flujo intrarrenal mediante la constricción de los vasos rectos en sus orígenes con la cual consigue la desviación del flujo intrarrenal hacia las nefronas yuxtamedulares de asa larga con mayor capacidad de retención de sodio.

A esa redistribución se le achacaría en parte el aumento de la reabsorción de sodio a nivel tubular en presencia de hiperangiotensinemia.

A nivel glomerular además de la actividad ya expuesta anteriormente la angiotensina II provoca la constricción del masangio con lo cual se consigue la reducción de la superficie filtrante.

La angiotensina II produce un efecto directo bifásico sobre la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, a pequeñas dosis la hormona induce el aumento de la reabsorción de sodio, mientras que a altas dosis induce natriuresis; sin embargo el asa de henle y el túbulo distal son insensibles a esta acción.

No se ha precisado todavía el papel de la angiotensina II en la regulación del sistema de retroalimentación túbulo-glomérulo, una hipótesis de mecanismo de ahorro del sodio por el cual un aumento de la carga de sodio (de la perfusión a nivel de la mácula densa que tienda a superar la capacidad de reabsorción tubular del ión, induciría la reducción de la filtración glomerular. La angiotensina II con un mecanismo de retroalimentación negativa inhibe la producción de renina en las células yuxtaglomerulares.

Por último, se ha observado que la angiotensina II estimula la síntesis de prostaglandinas en las células intersticiales de la médula renal, de modo que el efecto vasoconstrictor de la misma viene atenuado de la prostaglandina renal y de la activación del sistema kaliceína-kinina.

Las diversas acciones a nivel renal de la angiotensina II, atribuida en gran parte al sistema circulante, se creen que puedan ser mediadas también por el R-A tisular.

4. Efectos sobre el sistema simpático: 1, 9-10, 23-30

Es un hecho bien documentado que la angiotensina II potencia el efecto del sistema simpático. Las experiencias conducidas con angiotensina II exógena han demostrado que la misma tiene los siguientes aspectos.

- Favorece la liberación de noradrenalina de la terminación nerviosa.
- Bloquea la recaptación de la noradrenalina en la terminación nerviosa.
- Estimula la síntesis y la liberación de las catecolaminas de las suprarrenales.
- Aumenta la respuesta de la noradrenalina del receptor α -2 postsináptico.

5. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): 1, 3, 10

La angiotensina II circulante actúa también a nivel del SNC que alcanza a través de la solución de continuidad de la barrera hematoencefálica

En particular, la inyección directa de angiotensina II en los vasos cerebrales comporta un efecto hipertensivo mediado por el incremento de la vía eferente simpática.

Después del estímulo angiotensínico se ha observado además la reducción de la actividad vagal, la estimulación del centro de la sed, con aumento de la absorción hídrica y la liberación de oxitocina, de ACTH y de hormona luteinizante y modular la liberación de prolactina de la hipófisis anterior.

La angiotensina II presenta la capacidad de modular algunos reflejos nerviosos, se considera el hecho de que la administración de ECA inhibidores reduce la respuesta vasoconstrictora al estímulo presor aplicado sobre la parte inferior del cuerpo, pero no está claro si este efecto se debe a una interferencia sobre el SNC o Sistema Nervioso Simpático Periférico.

También se ha verificado la neosíntesis a nivel cerebral del angiotensinógeno sobre todo en los astrocitos, en las células endoteliales, y en los núcleos cerebrales. Otro tanto ha ocurrido con la síntesis autógena de renina, así como con la presencia prácticamente generalizada de la ECA. También existen evidencias a favor de una síntesis local de angiotensina en el SNC donde se ha encontrado la presencia casi generalizada de receptores para la angiotensina II.

6. Efectos sobre las suprarrenales: 1-2, 7-8

Las glándulas suprarrenales representan un órgano blanco de la angiotensina II y hasta de su catabolito posterior la angiotensina III que estimula la producción y secreción de aldosterona. La aldosterona es el mineralocorticoide humano más importante, es producida en la zona glomerulosa de la suprarrenal y actúa a nivel del túbulo distal, favoreciendo la reabsorción de sodio y también incrementa de manera importante la secreción tubular de potasio, y por tanto, su pérdida por la orina. Además su síntesis es controlada por los niveles de ACTH, de la caliemia y de la natremia.

7. Efectos sobre otros órganos: 1, 4, 7, 9-10

La ECA y la angiotensina II se han encontrado a nivel de otros tejidos y órganos donde se desarrolla diversas funciones. Un ejemplo de esto es el efecto del SRA en el curso de una descompensación cardíaca, una situación de hipoperfusión periférica, en la cual existe un aumento de los niveles de angiotensina II que tienden a llevar a la normalidad la perfusión a través de varios mecanismos:

- La hipoperfusión renal actúa como estímulo para la producción de A II la cual, a través de la constricción de la arteriola aferente tiende a elevar la presión intraglomerular y con esto mantener la función renal.
- La A II además de estimular la secreción de aldosterona, provoca retención de sodio con la finalidad de aumentar el volumen hemático y con ello la perfusión de los tejidos.
- La hiperangiotensinemia estimula el centro de la sed con la finalidad de aumentar el consumo hídrico y consecuentemente el volumen circulante.
- En el mismo contexto se puede considerar el estímulo de la secreción de ADH que disminuye el aclaramiento del agua y aumenta por tanto el volumen hemático.
- El potenciamiento de los efectos del sistema simpático mediante la vasoconstricción periférica y podría al menos teóricamente, inducir un aumento de la contractilidad miocárdica.

Interacción del Sistema Renina - Angiotensina con otros Sistemas Vasoactivos.

Este sistema se relaciona con otros sistemas biológicos como el de la prostaglandinas, el de las quininas y el factor natriurético atrial (FNA).

1. Sistema de las prostaglandinas (PG).11

La angiotensina II estimula la síntesis de prostaglandinas, como se objetiva en trabajos experimentales en ratas. Por otra parte la PGE-2 y la PGI-2 estimulan la liberación de renina en varios modelos experimentales in vivo e in vitro. Además la inhibición de síntesis de prostaglandinas en el hombre disminuye la actividad de renina plasmática tanto en situación basal como estimulada. Esta liberación de renina mediada por la PGI-2 es independiente del estímulo adrenérgico como demuestran los estudios en perros con riñones denervados y en sujetos sanos, en los que se vio que la administración de bloqueadores no modificaba la liberación de renina mediada por la PGI-2.

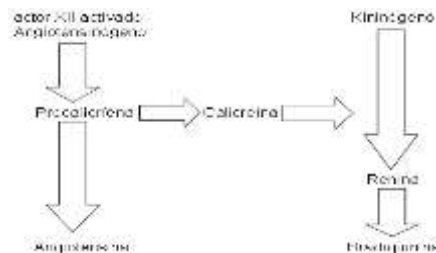
2. Sistema de la Quinina.5

Las quininas son pequeños péptidos que se liberan del quininógeno a través de ciertas proteasas (calicreinas) La bradiquinina es la quinina mejor conocida, la cual posee una actividad vasodilatadora potente, induce la liberación de histamina, aumenta la permeabilidad capilar y actúa como mediador del dolor en las terminaciones nerviosas. Se degrada por la acción de la Kinasa 2 y forma péptido inactivo.

El efecto vasodilatador de la bradiquinina se debe en parte a la liberación de PGE-2 y PGI-2 y de un factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Existen evidencias de que las quininas contribuyen al efecto hipotensor de los ECA inhibidores. De hecho se ha observado en modelos animales que al bloquear los receptores de la bradiquinina disminuye el efecto hipotensor de algunos ECA. 12

También el sistema de las quininas se correlaciona con las prostaglandinas. Las prostaglandinas aumentan la eliminación de calicreína urinaria en ratas, perros y seres humanos. Por el contrario, las quininas estimulan la liberación de PGI-2, PGE-2 y tromboxano A-2.

La relación entre estos sistemas se representa en el siguiente gráfico:



3. Factor Natriurético Atrial (FNA).11

El FNA se opone a la vasoconstricción mediada por la Angiotensina II, bloquea la secreción de Aldosterona mediada por la Angiotensina y disminuye la secreción de Renina.

CONCLUSIONES

1. Guyton, AC. Regulación del volumen de sangre, volumen del líquido extracelular y la composición del líquido extracelular por los riñones y por el mecanismo de la sed. Tratado de Fisiología Médica. 1era Edic. Cubana, t1. Cap. 36, 1984.
2. Gordon HW. Converting Enzyme Inhibitors in Treatment of Hipertension New Engl J Med 1988;319(23):1517-23.
3. Peter JH, et al. Terapia antihipertensiva con Cilazapril en pacientes que padecen de obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas al sueño. University out patient clinic. Hamburg, FRG. 1998.
4. Gums, JG. Use of ACE Inhibitors in the treatment of cardiovascular disease. American Pharmacy. 1992;32(6):178-84.
5. Mauer DK, et al. Importancia de la enzima convertidora de la angiotensina en la circulación coronaria. Arch Inst Cardiol Mex. 2001;71(4):278-85.
6. Linz W, et.al. Tritace en la reducción de la hipertrofia miocárdica Clin & Exper., Hiperttheory & Practice. 1989;11(7):1325-50.
7. Brenner BM. The kidney: therapeutic implications of angiotensin converting enzyme inhibition. Am. J. Hypertens. 1988;1:331-33.
8. Moises V, et. al. Tritace mejora la hemodinámica renal en pacientes hipertensos con deterioro de la función renal. Lancet 1989;1:846-52.
9. Ramsen GV. et. al. The effect of Captopril in autonomic reflexes in human hypertension. Journal of Hypertension. 1985;3(11):111-5.
10. Paskev M, et. al. Role of neurohormonal mechanism in determining survival in patients with severe chronic heart failure. Circulation. 1987;75(4):89-92.
11. Carson, PE. Rationale for the use of combination of ACE-I/ AT2 Renin Blockers therapy in heart failure. Am Heart J. 2000;140(1):361-6.
12. Garrison JC. Histamine, bradykinin, 5 hidroxitryptamine and their antagonist: Goodman Gilman's the pharmacological basic of the therapeutics. Ed. Mc Graw Hill 2002.749-63.
13. Juncos LI. Inhibidores de la enzima de conversión en: Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM, Tratado de hipertensión. Madrid: Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares 2003; 611-27.
14. Asaad MM, Antonaccio MJ: vascular wall renin in spontaneously hypertensive rats:Potential relevance to Hypertension maintenance and antihypertensive effect of captopril. Hypertension 2004; 4 : 487.
15. Dzau VJ: Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. Am J Cardiol 2003; 59-59^a.
16. RE RN: Cellular biology of the renin angiotensin systems.Arch Internal Med 2001;144: 2037-9.
17. Thurston HS , Wales JD. Blood pressure response of nephrectomized hypertensive rats to converting enzyme inhibitions: Evidence for persistent vascular renin activity. Clin. Sci 2002; 52-299.
18. Steven G.T. Angiotensin Receptor Blockers: Circulation 2003; 107: 215-16.
19. Rodgers JE, Patterson JH: Angiotensin II receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role.Am J Health- Syst 2001;58 (8): 671-83.
20. Maisch B. Ventricular remodeling. Cardiology 2001;87 (Supp 1):2-10.
21. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H, von Behre george M, Arens H. Improvent in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with Candesartan cilexetil .Symptoms, Tolerability, response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH)'S Study Investigators. Circulation 2002; 102 (25): E 187-8.
22. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomised Trial of Losartan versus Captopril in patients over with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study ELITE) .Lancet 2003; 349 (9054): 747-52.

23. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konslam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J. Effect of Losartan compared with symptomatic heart failure: randomized trial Losartan heart failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2004; 355: 1582-87.
24. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin- Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2006;345 (23): 1667-75.
25. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. 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: 767-71.
26. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
27. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
28. Velazquez EJ, Weaver D, Armstrong PW. Heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction is common and accounts for the majority of in- hospital myocardial infarction mortality. Results of the VALIANT registry Program and abstracts from the American College of Cardiology 62 nd Annual Scientific Sessions 2003; Chicago, Illinois. Abstract No.1038.
29. Correspondence. Angiotensin-Receptor blockers, type 2 Diabetes and Renoprotection. *N Engl J Med*. 2002; 346 (9):704-05. 33. Hans-Henrik P, Hendrik L, Jens BM, Ramon G, Steen A and Peter A. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl J, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R and Raz I.: 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.