

EFEKAT PRIMENE BLOKATORA AT1 RECEPTORA NA LIPIDNI PROFIL KOD BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 1 I POČETNOM DIJABETESNOM NEFROPATIJOM

Tamara Dragović¹, Zoran Mijušković², Jelena Karajović¹, Zoran Anđelković¹

¹Klinika za endokrinologiju

²Institut za medicinsku biohemiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija i Crna Gora

Kratak sadržaj: Lekovi iz grupe inhibitora renin-angiotenzin sistema, se smatraju prvom terapijskom linijom u lečenju početne dijabetesne nefropatije (DN). Cilj ove studije bio je ispitivanje uticaja antagonista angiotenzin II receptora – valsartana, na lipidni profil kod dijabetičara sa perzistentnom mikroalbuminurijom (McA). U grupi od 67 ispitanika sa tipom 1 šećerne bolesti, izdvojeno je 20 normotenzivnih bolesnika u fazi početne DN, koji su bili podeljeni u dve grupe od po 10 bolesnika: I grupu koja je tokom 6 meseci dobijala 80 mg valsartana dnevno, i II grupu koja je u istom periodu dobijala placebo. U toku lečenja valsartanom, nastupilo je neznatno smanjenje triglicerida (TG) (od $1,42 \pm 0,79$ na $1,21 \pm 0,69$ mmol/L), holesterola (od $5,35 \pm 1,19$ na $5,20 \pm 1,04$ mmol/L) i LDL holesterola (od $3,41 \pm 1,21$ na $3,31 \pm 0,84$ mmol/L). Pri poređenju sa placebo grupom, redukcija nivoa TG dobija statističku značajnost ($-15,5\%$; $p < 0,05$). S obzirom na to da bolesnici sa perzistentnom McA, imaju višu stopu kardiovaskularnog rizika i smrtnosti u odnosu na dijabetičare bez ove komplikacije, rezultati dobijeni ovim ispitivanjem sugerišu dodatni koristan efekat valsartana u sekundarnoj prevenciji hroničnih dijabetesnih komplikacija.

Ključne reči: tip 1 diabetes mellitus, dijabetesna nefropatija, lipoproteini, antihipertenzivi, renin-angiotenzin sistem, valsartan

Uvod

Sistem renin-angiotenzin (RAS) se smatra parakrinim regulatorom bubrežne funkcije i protoka krvi, što ga čini bitnim faktorom u progresiji hronične bubrežne bolesti (1). Blokiranje njegove aktivnosti lekovima iz grupe inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE I), i u novije vreme, blokatora receptora angiotenzina II (ARB), smatra se prvom terapijskom linijom u lečenju početne dijabetesne nefropatije i prevenciji dalje progresije bolesti. Ovo je posledica njihove superiornosti u redukciji proteinurije, ali i metaboličke neutralnosti, što ih čini posebno korisnim u lečenju dijabetičara (2).

Cilj ove studije je bio ispitivanje uticaja nove grupe antihipertenziva, odnosno blokatora angiotenzin II receptora (AT1), na lipidni profil kod bolesnika sa početnom dijabetesnom nefropatijom, kod kojih je terapija valsartanom (ARB) sprovedena u cilju sekundarne prevencije dijabetesne nefropatije (DN). Početna DN je stanje koje se karakteriše perzistentno povišenom ekskrecijom albumina u urinu, u rasponu od 30–300 mg/24h (mikroalbuminurija) (2). Kod oba tipa dijabetesa, mikroalbuminurija (McA) je značajan prognostički pokazatelj za dalje napredovanje bubrežne bolesti u dijabetesu. Pojava McA predstavlja i nezavistan faktor rizika za povećanu kardiovaskularnu (KVS) smrtnost, ne samo kod dijabetičara već i opšte populacije (3). Ona je takođe i nezavisni marker proširene vaskularne bolesti, a njeno postojanje eksponencijalno povećava sklonost ka aterosklerozi za 6%. Osim toga, mladi dijabetičari s tipom 1 šećerne bolesti i McA imaju višu stopu mortaliteta od dijabetičara bez ove komplikacije i ona je oko 80 puta viša od mortaliteta opšte populacije (4, 5). Mada je u ovoj studiji praćen efekat valsartana na lipidni profil u seru-

Adresa autora:

Tamara Dragović
Vojnomedicinska akademija
Klinika za endokrinologiju
Crnotravska 17, 11040 Beograd
Srbija i Crna Gora
Tel: 011/36 09 280
e-mail: t_xenchy@Eunet.yu

mu, indirektno je moguće pretpostaviti i uticaj ovih lekova na proces aterogeneze i arterioskleroze.

Pacijenti i metode

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna, placebo kontrolisana studija koja je obuhvatila 20 normotenzivnih bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti, starosti od 16 do 37 godina i trajanja dijabetesa od 7 do 26 godina. Ova grupa ispitanika izabrana je na osnovu prethodnog merenja stope urinarne ekskrecije albumina, čime je potvrđeno postojanje početne DN. Cilj studije je bio ispitivanje efekta valsartana na lipidni status bolesnika, kod kojih je ovaj antihipertenziv primenivan radi smanjenja albuminurije i stabilizacije stope glomerulske filtracije (SGF).

Tip 1 šećerne bolesti definisan je kao diabetes mellitus, koji je nastupio pre 36-e godine života i koji unutar jedne godine od postavljanja dijagnoze, zahteva kontinuiranu insulinsku terapiju (6). Početna dijabetesna nefropatija definisana je kao stanje sa stopom urinarne ekskrecije albumina (SUEA) koja je veća od 30 mg/24h i manja od 300 mg/24h u bar dva od tri uzastopna mesečna merenja dnevnih uzoraka urina (2).

Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, i/ili oboljenjem valvularnog aparata srca ili aorte; pacijenti sa vrednostima kreatinina u serumu višim od 120 mmol/L; pacijenti sa perzistentnom eritrociturijom i urinarnom infekcijom; bolesnici koji su prethodno koristili ACE I ili druge antihipertenzive, kao i pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom u stojećem stavu nižim od 90 mmHg.

SUEA merena je u uzorku 24h urina i izračunavana kao srednja vrednost dva i/ili tri uzastopna uzorka urina, sakupljana sa razmakom od bar tri dana. Koncentracija albumina je određivana na analizatoru BN 100 firme »Dade Behring«, imunonefelometrijskom metodom. Izmerena vrednost izražena u mg/L, preračunata je u dnevnu urinarnu ekskreciju, u zavisnosti od diureze, tako da je u toku istraživanja SUEA izražavana kao mg/24h (7, 8).

Koncentracije biohemijskih parametara u serumu (kreatinin, urea, bilirubin, elektroliti, ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi i glikemija) su određivane na RxL autoanalizatoru (»DADE Behring«), glikozilovani hemoglobin (HbA1c) metodom jonoizmenjivačke hromatografije (DiaSTAT »BIORAD«), a celokupni pregled urina i urinokultura, standardnim laboratorijskim postupcima.

U grupi od 67 dijabetičara sa tipom 1 šećerne bolesti, izdvojena je grupa od 20 pacijenata koji su imali SUEA u intervalu od 30–300 mg/24h, čime je potvrđena dijagnoza početne DN. Metodom slučajnog izbora, bolesnici su bili podeljeni u dve grupe. Prva grupa (valsartan) sastojala se od 10 ispitanika,

prosečne starosti $26,3 \pm 5,45$ godina i trajanja dijabetesa od $15,3 \pm 5,5$ godina, koja je u intervalu od 6 meseci dobijala 80 mg valsartana dnevno *per os*. Druga grupa (kontrolna) ispitanika, prosečne starosti $24 \pm 5,2$ godine i trajanja dijabetesa $12,6 \pm 5,7$ godina, u navedenom periodu dobijala je placebo. Posle fizikalnog pregleda i utvrđivanja ulaznih kriterijuma, obavljeno je merenje parametara lipidnog statusa, procena kvaliteta glikoregulacije merenjem HbA1c, kao i određivanje SUEA i SGF. Nakon šest meseci terapije, ponovljeno je merenje navedenih parametara i određena značajnost razlika između izmerenih vrednosti na početku i kraju ispitivanog perioda.

Svi rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Pojedina obeležja skupa ispitivana su registrovanjem frekvencija, dok su promene apsolutnih vrednosti obeležja, preciznije definisane relativnim brojevima (kao % promene u odnosu na početne vrednosti skupa). Statistička značajnost između grupa određivana je, u zavisnosti od raspodele podataka, primenom Studentovog t - testa ili »Wilcoxon matched pairs« testom, dok je značajnost razlika distribucija frekvencija odgovarajućih grupa analizirana Kolmogorov-Smirnov testom. U cilju analize promena ispitivanih parametara utvrđena su dva nivoa statističke značajnosti $p < 0,05$ i $p < 0,01$.

Rezultati

Dobijeni rezultati su pokazali da između valsartan i kontrolne grupe, nije bilo statistički značajne razlike u bazalnim vrednostima ispitivanih parametara (Tabela I). Primena valsartana dovela je do značajnog snižavanja SUEA za 69,1% (od $64,76 \pm 27,0$ na $21,08 \pm 11,56$ mg/24h; $p < 0,01$). Kod ispitanika lečenih valsartanom postojalo je značajno smanjenje SGF (od $150,1 \pm 28,3$ na $127,8 \pm 26,4$ mL/min/ $1,73$ m²; $p < 0,01$) nakon šestomesečnog perioda, dok su vrednosti SGF u placebo grupi bile približno iste (od $141,9 \pm 44,8$ na $139,9 \pm 50,2$ mL/min/ $1,73$ m²).

Kvalitet glikoregulacije izražen kao procenat HbA1c i metabolička kontrola, bili su jednaki na početku i na kraju ispitivanja ($9,9 \pm 2,2$ prema $9,7 \pm 1,8\%$). U toku lečenja valsartanom, nastupilo je nesig-nifikantno smanjenje triglicerida (TG) od $1,42 \pm 0,79$ na $1,21 \pm 0,69$ mmol/L, holesterola (od $5,35 \pm 1,19$ na $5,20 \pm 1,04$ mmol/L) i LDL frakcije holesterola (od $3,41 \pm 1,21$ na $3,31 \pm 0,84$ mmol/L). Međutim pri poređenju sa placebo grupom, redukcija nivoa TG dobija statističku značajnost ($-15,5\%$; $p < 0,05$), dok procenat promene ostalih parametara lipidnog statusa ostaje nepromenjen (Tabela II).

Kod bolesnika lečenih valsartanom, bez obzira na odsustvo uticaja na kvalitet glikoregulacije, kod 9 bolesnika nastupilo je smanjenje nivoa TG, dok se kod jednog primećuje njihov porast. Redukcija vrednosti holesterola nastupa kod 6 ispitanika, a porast vrednosti kod 4.

Table I Karakteristike pacijenata i vrednosti parametara na početku ispitivanja

Parametri	VALSARTAN grupa (n=10)	PLACEBO grupa (n=10)
Starost (god.)	26,3 ± 5,5	24,0 ± 5,2
Trajanje DM (god.)	15,3 ± 5,5	12,6 ± 5,7
SUEA (mg/24h)	64,8 ± 27,1	75,9 ± 57,3
Sistolni pritisak (mm Hg)	122,0 ± 10,1	112,5 ± 10,3
Dijastolni pritisak (mm Hg)	85,5 ± 7,6	79,5 ± 9,6
SGF (mL/min/1,73 m ²)	150,1 ± 28,3	141,9 ± 44,8
Trigliceridi (mmol/L)	1,08 ± 0,42	1,42 ± 0,79
Holesterol (mmol/L)	4,87 ± 1,05	5,35 ± 1,19
LDL-holesterol (mmol/L)	2,68 ± 0,91	3,41 ± 1,21
HDL-holesterol (mmol/L)	1,41 ± 0,57	1,38 ± 0,45
HbA1c (%)	9,9 ± 2,2	10,8 ± 2,2

Table II Efekat primene valsartana i placeba na kvalitet glikoregulacije i lipidni profil kod normotenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tip 1

Parametri	Placebo grupa (P)			Placebo grupa (P)			Statistička značajnost
	0. mesec	6. mesec	% promene	0. mesec	6. mesec	% promene	
Trigliceridi (mmol/L)	1,08 ± 0,42	1,34 ± 0,62	24,0	1,42 ± 0,79	1,21 ± 0,69	-15,5	P:V p < 0,05
Holesterol (mmol/L)	4,87 ± 1,05	4,95 ± 0,85	1,6	5,35 ± 1,19	5,20 ± 1,04	-2,8	P:V ns
LDL-holesterol (mmol/L)	2,68 ± 0,91	2,89 ± 0,93	1,04	3,41 ± 1,21	3,31 ± 0,84	-3,3	P:V ns
HDL-holesterol (mmol/L)	1,41 ± 0,57	1,44 ± 0,54	2,1	1,38 ± 0,45	1,34 ± 0,42	-2,9	P:V ns
HbA1c (%)	10,8 ± 2,2	10,2 ± 1,8	-5,5	9,9 ± 2,2	9,7 ± 1,8	-2,0	P:V ns

Diskusija

Pojačana aktivnost RAS-a je karakteristična za dijabetes, dijabetesnu bolest bubrega, ali je i odlika pojačane sklonosti ka aterogenezi. Angiotenzin II (Ang II) je osnovni efektni medijator ovog sistema. Ovaj oktapeptid deluje preko specifičnih receptora koji su lokalizovani u svim tkivima, zbog čega poseduje sistemske i lokalne, tkivne efekte. Ang II svojim dejstvom na AT1 receptor, započinje i ubrzava ateroskleroza u praktično svim stadijumima ovog procesa (8). Endotelne, monocitno-makrofagne i glatke mišićne ćelije u zidu krvnog suda poseduju renin, angiotenzin konvertujući enzim (ACE) i sintetišu Ang II. Tokom aterogeneze, Ang II produkovan u endotelnim ćelijama započinje hemotaksu monocita u zid arterijskog suda i imobilizaciju arterijskih makrofaga (4). Sledeća faza u procesu ateroskleroze je formiranje masnih traka koje se karakteriše pojačanom oksidacijom LDL-holesterola, preuzimanje oksidisanog LDL-a od strane makrofaga i formiranje penušavih ćelija, a to je proces koji je ubrzan AT1 stimulacijom (9, 10).

Mada se većina dosadašnjih studija ograničavala na praćenje samo pojedinih lipidnih frakcija, zaključak je da lekovi iz grupe ACE I ne dovode do pogoršanja metaboličke kontrole i lipidnog statusa (11–15). Međutim noviji eksperimentalni modeli, a to potvrđuju i neke kliničke studije, sugerišu povoljan uticaj blokatora RAS-a na pojedine lipidne frakcije, ali i na proces aterogeneze i generalizovane vaskularne bolesti. U eksperimentalnom modelu na *hamstel* zečevima, fozinopril snižava LDL holesterol i VLDL trigliceride nezavisno od dijeta. Ovaj ACE I takođe dodatno smanjuje nastanak masnih traka u zidu krvnog suda (16). U istom modelu katopil usporava ateroskleroza bez uticaja na LDL holesterol i krvni pritisak. Za fozinopril i katopil je ova studija pokazala (16) da redukuju broj intimalnih penušavih ćelija kao i njihovu veličinu, što takođe može biti posledica smanjenog preuzimanja različitih formi arterijskog LDL-a, smanjene sinteze holesterol estara ili pojačane stope njihove hidrolize. Nakon godinu dana terapije, lizinopril kod hipertenzivnih dijabetičara sa tipom 2 šećerne

bolesti dovodi do smanjenja ukupnog holesterola i triglicerida (17). Enalapril u grupi normotenzivnih dijabetičara istog tipa, posle četiri sedmice lečenja, ne dovodi do promene HbA1c niti lipidnih frakcija, ali značajno smanjuje nivo oksidisanog LDL holesterola (18).

Sa pojavom AT1 receptorskih antagonista, započinje i ispitivanje efikasnosti ove grupe lekova. Ang II receptorski blokatori (ARB) su nova grupa antihipertenziva, koja deluje na nivou završne kaskade u aktivnosti RAS-a selektivnim vezivanjem za subtip 1 receptora Ang II (AT1). Na taj način obezbeđuju kompletniju blokadu aktivnosti Ang II, jer deluju na nivou receptora i blokiraju efekte Ang II nezavisno od mesta njegovog stvaranja. Ovo je posebno važno kod dijabetičara jer se smatra da su alternativni putevi u sintezi Ang II naročito aktivirani u toku šećerne bolesti (19). Slično studijama koje su ispitivale efikasnost ACE I, uticaj ovih lekova na lipidne parametre u dosadašnjim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima, pokazuje takođe kontroverzne rezultate. Jedna od prvih takvih studija pokazana je na *cynomolgus* majmunima (20). Dijetom indukovana ateroskleroza slična je onoj u humanoj koronarnoj cirkulaciji, a lezije u ovom animalnom modelu slične su obrascu ateroskleroze koji se viđa u humanoj patologiji. U pomenutoj studiji je nakon 12 sedmica terapije losartanom, na majmunima koji su prethodno bili na aterogenoj holesterolskoj ishrani, zabeleženo smanjivanje masnih traka u zidu aorte i koronarkama za približno 50%. Nakon navedenog perioda terapije zabeleženo je i smanjivanje koncentracije holesterola u zidu karotidne arterije, značajna redukcija aktivacije i adhezije monocita u zidu krvnog suda, kao i značajno smanjenje preuzimanja i oksidacije LDL holesterolske frakcije. Pri tome je, nivo serumskog holesterola, krvni pritisak i distribucija lipoproteinskih frakcija između lečenih životinja i kontrola ostao nepromenjen. Druga studija (21) je ispitivala uticaj irbesartana kod hiperlipemičnih zečeva na aterogenezu i lipidne frakcije, u manjoj i većoj terapijskoj dozi. Male doze irbesartana nisu imale uticaj na krvni pritisak, holesterol i aterosklerozu aorte, dok su veće doze ovog leka značajno smanjivale krvni pritisak, sadržaj holesterola u aterogenom plaku, kao i aterogenezu uopšte. U eksperimentalnom modelu na hiperholesterolemijskim zečevima je pokazano da posle 17 sedmica terapije, irbesartan i losartan pojedinačno mogu da smanje nivo ukupnog holesterola, LDL-frakcije i povećaju nivo HDL-holesterola (22).

Slično rezultatima ovog istraživanja, novi antagonist AT1 receptora KRH-594 smanjuje nivo TG i ukupnog holesterola nakon 16 sedmica primene u streptozotocin indukovanom dijabetesu kod spontano hipertenzivnih pacova. Kandesartan nije imao ovaj efekat (23). U literaturi se pronalaze i podaci koji su primenom valsartana kod zečeva hranjenih holeste-

rolom, primetili redukciju nivoa holesterola i značajno sniženje TG u serumu (24). U istoj studiji valsartan je smanjio procenat površine aterosklerotičnog plaka u zidu aorte eksperimentalnih životinja, kao i njihovu debljinu.

Dosadašnja klinička istraživanja, koja su ispitala efikasnost ARBa, su pokazale da ovi antihipertenzivi ne menjaju kvalitet glikoregulacije, niti distribuciju lipidnih frakcija, ali značajno smanjuju morbiditet i KVS mortalitet kod hipertenzivnih dijabetičara (25–27). Istraživanja sa predstavnikom ove grupe lekova, irbesartanom, pokazuju da se njime uspešno odlaže nastanak terminalne bubrežne insuficijencije kod hipertenzivnih dijabetičara tip 2, bez uticaja na nivo HbA1c ili nivo serumskih lipida (28, 29).

U ovoj studiji na malom broju ispitanika, valsartan značajno smanjuje SUEA i stabilizuje SGF čime je potvrđena njegova efikasnost u prevenciji klinički manifestne DN. Osim toga, on snižava nivo ukupnog holesterola i LDL frakcije i značajno smanjuje nivo TG u poređenju sa kontrolnim grupom. Pri tome kvalitete glikoregulacije, izražen kao HbA1c ostaje nepromenjen, pa se poboljšanje lipidnog statusa ne može pripisati boljoj metaboličkoj kontroli bolesti na kraju perioda ispitivanja. Mehanizam hipolipemičnog efekta lekova iz grupe ARB, kao i ostalih blokatora sistema RAS, do danas ostaje nerazjašnjen. Takođe za sada nije moguće utvrditi, da li je efikasnost povoljnog efekta na lipidne parametre u pojedinim studijama, posledica kompletnije RAS blokade, bilo zbog direktnog uticaja na efektorski receptor AT1, ili zbog kombinovane terapije ARB i ACE I. Međutim, metabolička neutralnost blokatora AT1 receptora je do sada neosporna, zbog čega ova grupa lekova, zajedno sa ACE I, predstavlja terapiju izbora u lečenju dijabetičara sa pridruženim komplikacijama. Sa druge strane, rezultati navedenih eksperimentalnih studija pouzdano potvrđuju, da i pored odsustva značajnog uticaja na smanjenje serumskog nivoa pojedinih lipida, ovi lekovi smanjuju veličinu aterogenog plaka, i usporavaju aterogenezu paralelno sa blokadom pojedinih efekata Ang II.

Danas je prihvaćeno da porast HDL-holesterola i snižavanje TG, sa ili bez uticaja na nivo LDL-holesterola može da redukuje KVS rizik tokom sekundarne prevencije, uključujući podgrupu bolesnika sa šećernom bolesti (30). S obzirom na to da bolesnici sa perzistentnom McA, imaju višu stopu KVS rizika i smrtnosti u odnosu na dijabetičare bez ove komplikacije, značajno smanjenje serumskih TG u populaciji naših bolesnika, kao i smanjenje ukupnog holesterola i LDL frakcije predstavlja dodatni koristan efekat valsartana. Osim svoje efikasnosti u smanjenju urinarne ekskrecije albumina, rezultati ove studije na malom broju ispitanika, indirektno sugerišu da se valsartan AT1 receptorskom blokadom usporava aterogeni proces.

EFFECT OF AT1 RECEPTOR BLOCKERS ON PLASMA LIPID PROFILES IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH INCIPIENT DIABETIC NEPHROPATHY

Tamara Dragović¹, Zoran Mijušković², Jelena Karajović¹, Zoran Anđelković¹

¹Endocrinology Clinic, Military Medical Academy, Belgrade

²Institute of Medical Biochemistry, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia and Montenegro

Summary: Inhibitors of the renin-angiotensin system are considered as the first line antihypertensive drugs in therapy of incipient diabetic nephropathy (DN). The aim of this study was to investigate the effect of angiotensin II receptor blockers-valsartan, on plasma lipid profiles in diabetic patients with persistent microalbuminuria (McA). Among the group of 67 type 1 diabetic patients, we choose 20 normotensive patients with incipient DN, who were divided into two groups (10 patients each): valsartan group, treated with 80 mg valsartan daily during 6 months, and the group treated with placebo during the same period. After 6 months therapy, the reduced values of total cholesterol (5.35 ± 1.19 vs 5.20 ± 1.94 mmol/L), triglyceride (1.42 ± 0.79 vs 1.21 ± 0.69 mmol/L) and LDL-cholesterol fraction (3.41 ± 1.21 vs 3.31 ± 0.84 mmol/L) were registered in valsartan group. While compared with placebo group, reduction in serum triglyceride values reached statistical significance (-15.5% ; $p < 0.05$). Patients with persistent McA have a higher risk of cardiovascular morbidity and mortality than diabetics without this complication. These results, therefore, suggests beneficial effect of valsartan on lipid metabolism, additionally to secondary prevention of chronic diabetic complications.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, lipoproteins, antihypertensive agents, renin-angiotensin system, valsartan

Literatura

- Williams B. The renin angiotensin system in the pathogenesis of diabetic complications. In: Mogensen CE. The kidney and hypertension in diabetes mellitus 5th ed. Boston/ Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers, 2000: 645–54.
- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): S94–S98.
- Meigs J, D'Agostino R, Nathan D, Rifai N, Wilson P. Longitudinal association of glycaemia and microalbuminuria. Diabetes Care 2002; 25(6) : 977–83.
- Bilous R, Marshall S. Clinical aspects of nephropathy. In: Alberti K, Yimmet P, De Fronzo RA. eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Chichester: Wiley & Sons, 1997: 97–108.
- Ruilope L. The kidney as a part of the cardiovascular system. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 (Suppl 1): S7–S10.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S5–S20.
- Morrish N, Wang S, Stevens L, Fuller J, Keen H, and the WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 2): S14–S21.
- Nickenig G. Central role of the AT1-receptor in atherosclerosis. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl 3): S26–S33.
- Zhou MS, Adam A, Rail L. Interaction among angiotensin II, nitric oxide and oxidative stress. JRAAS 2001; 2 (Suppl 1): S59–S63.
- American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S71–S73.
- The EUCLID Study group. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 1997; 349: 1787–92.
- The Microalbuminuria Captopril Study group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39: 587–93.
- The ATLANTIS Study group. Low dose ramipril reduces microalbuminuria in Type 1 diabetic patients without hypertension. Diabetes Care 2000; 23: 1823–9.
- Bak JF, Gerder LU, Sorensen NS, Pedersen O. Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in the hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. Am J Med 1992; 92 (Suppl 4B): S69–S72.
- Tatti P, Pahor M, Byington R, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomised trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21(4): 597–603.
- Kowala M, Grove R, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell

- accumulation endindependently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61–72.
17. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt U, Parving HH. Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; 43: 1108–13.
 18. Rachmani R, Lidar M, Brosh D, Levi Z, Ravid M. Oxidation of low-density lipoprotein in normotensive type 2 diabetic patients. Comparative effects of enalapril versus nifedipine: a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48(2): 139–45.
 19. Gradman A. Long term benefits of angiotensin II blockade: is the consensus shanging? *Am J Cardiol* 1999; 84 (10A): S16–S21.
 20. Strawn W, Chappell M, Dean R, Kivlighn S, Ferrario C. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolaemia. *Circulation* 2000; 101: 1586–93.
 21. Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparasion of the effect of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis, *Am J Hypertens* 1999; 12:28–34.
 22. Sanz M, Gauado P, Tejerina T. Two angiotensin AT1 receptor antagonosits irbesartan and losartan, effects in cholesterol-fed rabbits. *Eur J Pharmacol* 2002; 442: 99–106.
 23. Inada Y, Murakami M, Tazawa S, Akahane M. KRH-594, a new angiotensin AT1 receptor antagonist ameliorates nephropathy and hyperlipidaemia in diabetic spontanoesly hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Psychiol* 2000; 27: 270–6.
 24. Jing L, Nobuyoshi H, Masahide K, Yasumichi A. Anti-atherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) and angiotensin II receptor antagonist (valsartan) in the cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143: 315–26.
 25. Andersen S, Blouch K, Bialek J, Deckert M, Parving HH, Myers B. Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 2129–37.
 26. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts R, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
 27. Sasso F, Carbonara O, Persico M, Lafusco D, Salvatore T, D'Ambrosio R. et al. Irbesartan reduces the albumin excretion rate in microalbuminuric type 2 diabetic patients independtly of hypertension. *Diabetes Care* 2002; 25 (11): 1909–13.
 28. Lewis E, Lawrence H, Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewis J 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.
 29. Rossing K, Christensen P, Jensen B, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100.
 30. American Diabetes Association. Management of dislipidaemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S83–S86.

Rad primljen: 19. 03. 2004

Prihvaćen za štampu: 15. 10. 2004