

# Reducción de albuminuria por captopril en diabéticos tipo II con nefropatía diabética

JOSE LUIS MELCHOR-ORTIZ  
NIELS WACHER-RODARTE  
JOSE HALABE-CHEM  
ALBERTO LIFSHITZ-GUINZBERG\*

*Se investigó si el captopril (C) reduce la albuminuria en un grupo de diabéticos tipo II con nefropatía diabética (ND). Once diabéticos tipo II con ND e hipertensión arterial, con albuminuria mayor de 0.30 g/L/24h, glucemia menor de 250 mg/dL, albúmina sérica mayor de 3 g/dL, sin infección, insuficiencia cardíaca ni tratamiento diurético, fueron tratados con C a dosis entre 25 y 75 mg/día durante seis meses como único tratamiento para la albuminuria e hipertensión arterial. Cada mes se midieron albúmina en orina de 24h, presión arterial media (PAM), creatinina sérica y glucemia en ayunas. Diez mujeres y un hombre con edad promedio de 60 años (50-70) (percentiles 0 y 100), 18 (18-35) años de evolución clínica, hipertensión arterial de 4 (1-17) años de evolución tuvieron, antes de iniciar C, albuminuria de 6.9 (0.7-12.5) g/L/24h, PAM de 119.7 (93.2-139) mmHg, creatinina sérica de 2.2 (0.7-7.5) mg/dL y glucemia de 168 (78-250) mg/dL. Después de seis meses con C la albuminuria fue de 3.5 (0.2-9.6) g/L/24h (p menor de 0.01), la PAM de 113 (92.9-132.4) mmHg (p = 0.5), la creatinina sérica de 2.3 (0.5-6.4) mg/dL (p = 0.23) y la glucemia de 137 (87.5-239) mg/dL (p = 0.32). La PAM mostró una relación predictiva respecto de la albuminuria  $r_2$  simple 85.35 (p < de 0.004). Durante seis meses el C redujo la albuminuria en un grupo de diabéticos tipo II con hipertensión arterial y nefropatía diabética.*

CLAVES: Captopril, albuminuria, nefropatía diabética.

## SUMMARY

*This study was to search if captopril (C) reduces albuminuria in a group of type II diabetics with diabetic nephropathy (DN). Eleven type II diabetics with DN and hypertension, with albuminuria over 0.30 g/L/24h, fasten blood glucose under 250 mg/dL, serum albumin over 3 g/dL, without infection, cardiac failure or diuretic treatment, were treated with C for six months, as the only treatment for hypertension and albuminuria. Every month, albuminuria in a 24h urinary collection, medium arterial pressure (MAP), serum creatinine and fasten blood glucose were measured. Ten women and one man with 60 (50-70) years of average age (0 to 100th percentile), with 18 (8-35) years of diabetic disease, and 4 (1-7) years of clinic hypertension were studied. Before the treatment with C they had albuminuria of 6.9 (0.7 to 12.5) g/L/24h, MAP of 119.7 (93.2 to 139) mmHg, serum creatinine of 2.2 (0.7 to 7.5) mg/dL and glucose of 168 (78 to 250) mg/dL. After 6 months with C, they had albuminuria of 3.5 (0.2 to 9.6) g/L/24 h (p less than 0.01), MAP of 113.4 (92.9 to 132.4) mmHg (p = 0.5), serum creatinine of 2.3 (0.5 to 6.4) mg/dL (p = 0.23) and glucose of 133 (87.5 to 239) mg/dL (p = 0.32). The MAP showed a predictive relation over albuminuria (p = less than 0.004). During the six months of study, C reduced albuminuria in type II diabetics with hypertension and diabetic nephropathy.*

KEY WORDS: Captopril, albuminuria, diabetic nephropathy.

\* Académico numerario.

Todos los autores. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Introducción

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones crónicas más graves que sufre el paciente diabético. La proporción en que se presenta varía entre 10 y 60 por ciento de los casos. Se considera a la ND como la causa de muerte más frecuente en diabéticos tipo I y la segunda en diabéticos tipo II, sólo superada por la muerte cardiovascular.<sup>1</sup> En Estados Unidos y Europa la ND es la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal crónica;<sup>2,3</sup> de nuestro país se sabe que la ND también representa la tercera causa de insuficiencia renal crónica.<sup>4,5</sup> Recientemente se ha notado que la diabetes mellitus tipo II tiene un riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica similar al observado en los diabéticos tipo I.<sup>6</sup> La ND tiene un período de evolución promedio de 20 años. De acuerdo con Mogensen,<sup>7</sup> se le reconocen cinco etapas a la ND: hiperfiltración, microalbuminuria, macroalbuminuria, azotemia y, finalmente, insuficiencia renal crónica. La hiperfiltración por sí misma no se considera como factor pronóstico de progresión de la ND<sup>8</sup> y puede revertir con el control de la diabetes.<sup>9</sup> La albuminuria si se contempla como factor pronóstico, y se calcula que del 5 al 40 por ciento de los diabéticos con albuminuria desarrollan insuficiencia renal crónica después de cinco años.<sup>10,12</sup> Los diabéticos con albuminuria tienen más complicaciones crónicas del tipo retinopatía diabética o enfermedad vascular periférica;<sup>13</sup> también se ha relacionado con mayor frecuencia a la hipertensión arterial y la muerte temprana por enfermedad cardiovascular.<sup>14-15</sup> La albuminuria en el diabético se puede considerar un índice ominoso de enfermedad micro y macrovascular con riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal crónica.

El captopril, un fármaco que inhibe a la enzima convertidora de angiotensina I, es eficaz como antihipertensivo en poblaciones de hipertensos no-diabéticos, solo o en combinación con diuréticos.<sup>16</sup> En comparación con otros antihipertensivos no se han informado efectos deletéreos sobre el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, en el balance electrofítico, el ácido úrico o la función renal cuando se utilizan dosis hasta de 100 mg al día.<sup>17</sup> En otros estudios el captopril se ha relacionado con reducción de albuminuria y estabilización de la función renal en diabéticos con hipertensión, albuminuria e insuficiencia renal crónica,<sup>18</sup> mientras que otros estudios no han encontrado tal efecto.<sup>19,20</sup> En pacientes diabéticos con albuminuria pero sin hipertensión arterial, el captopril también se ha relacionado con reducción de la albuminuria.<sup>21</sup> Aunque el mecanismo patogénico por el cual se desarrolla la nefropatía diabética se desconoce,<sup>22,23</sup> se sugiere que el captopril reduce

la albuminuria mediante la disminución de la presión capilar glomerular.<sup>24,25</sup>

Hasta ahora los informes clínicos no son concluyentes y aún no se pueden responder las preguntas acerca de si el captopril reduce la albuminuria de los diabéticos, ayuda a retardar la progresión de la ND, o si tiene un efecto hemodinámico intrarrenal particular que lo distinga de otros antihipertensivos.

El objetivo de nuestro estudio fue investigar si el captopril reduce la albuminuria en un grupo de diabéticos tipo II con albuminuria persistente.

## Material y métodos

**Diseño:** el estudio fue prospectivo, longitudinal, no contrastado, abierto, de modelo ensayo clínico en diabéticos tipo II con albuminuria persistente, antes y después de tratamiento con captopril.

**Sito:** departamento de medicina interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Pacientes:** mexicanos diabéticos tipo II atendidos en la consulta externa en 1989, con seis meses de seguimiento.

**Criterios de inclusión:** se incluyeron diabéticos tipo II con edad al diagnóstico de la diabetes de 40 años o más, con evolución de la diabetes de diez años o más, tratados con hipoglucemiantes bucales los primeros cinco años de la evolución clínica, con albuminuria de por lo menos 0.30 g/L/24h, con albúmina sérica mayor de 3g/dL, con creatinina sérica menor de 10 mg/dL y con glucemia en ayunas menor de 250 mg/dL como promedio en tres mediciones realizadas con intervalo semanal.

**Criterios de exclusión y de eliminación:** se excluyeron a los diabéticos con insuficiencia cardíaca, o bajo tratamiento diurético, con fiebre, con edema, con infección urinaria o sistémica, o con enfermedades renales no diabéticas. Se eliminaron los que en el curso del tratamiento desarrollaron las condiciones descritas como causa de exclusión.

**Intervenciones:** se suspendió el tratamiento antihipertensivo previo por dos semanas y luego se administró captopril a dosis iniciales de 12.5 mg cada 12 h aumentando hasta 75 mg/día de acuerdo con la necesidad de control antihipertensivo. Durante el tratamiento los pacientes se mantuvieron bajo dieta de 0.8 g/k/día de proteínas, con 140 mEq/día de sodio y 80 mEq/día de potasio. El tratamiento con captopril duró seis meses.

**Mediciones:** se registraron edad, sexo, edad al diagnosticarse la diabetes mellitus, evolución clínica de la diabetes en años, tipo de tratamiento hipoglucemiante, complicaciones crónicas y tratamiento antihipertensivo

previo al estudio. Al inicio y al final del estudio se midieron albúmina sérica, colesterol sérico, ácido úrico, sodio, cloro y potasio séricos, así como flujo plasmático renal efectivo. Al principio, y cada mes, se midieron albúmina en orina de 24 h, presión arterial media (PAM) en decúbito después de cinco minutos de reposo con método indirecto auscultatorio mediante manómetro de mercurio, creatinina sérica, glucemia en ayunas y se registró además la dosis diaria de captopril.

**Análisis estadístico:** los valores se expresaron como mediana y percentilas para los datos no paramétricos; se incluyó prueba de análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman para los valores antes y después del captopril. Se analizó con la prueba de los rangos señalados de pares igualados de Wilcoxon los valores obtenidos cada mes respecto de los valores basales antes del captopril. Se utilizó análisis de regresión múltiple para tomar en consideración la contribución independiente de diversas variables. El análisis de la varianza sirvió para estudiar la contribución de diversos factores a la variable albuminuria. Se aceptó un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ . A los pacientes se les informó del carácter y riesgos del tratamiento y se solicitó su consentimiento por escrito. El estudio observó los postulados de Helsinki y se ajustó a las normas institucionales, nacionales e internacionales para la intervención en seres humanos.

## Resultados

Inicialmente se incluyeron quince pacientes diabéticos con albuminuria persistente, pero cuatro fueron excluidos por insuficiencia cardíaca (uno), infección urinaria persistente (uno), necesidad de tratamiento diurético (uno), infección sistémica severa que ameritó veintidós días de hospitalización (uno). De los once tratados con captopril diez fueron mujeres y uno hombre, con edad mediana de 60 años y evolución promedio de la diabetes 18 años. La mayoría tuvo retinopatía y neuropatía diabéticas, todos cursaron con hipertensión desde cuatro años antes en promedio. Previo al captopril se habían utilizado quince antihipertensivos (Cuadro I). En el grupo estudiado, antes del tratamiento con captopril y después de tres mediciones realizadas con intervalos semanales se obtuvo un promedio de valores de albuminuria de 6.9 (0.7 y 12.5) g/L/24h expresados como mediana y (percentilas 0 y 100). Después de seis meses de tratamiento con captopril se encontró en el grupo una albuminuria de 3.5 (0.2 y 9.6) g/L/24h Friedman  $X^2r = 16.52$  (p menor de 0.01). Los valores observados en el primero, tercero, cuarto, quinto y sexto mes de tratamiento fueron menores que los valores basales, con

Cuadro I

| Características de once pacientes diabéticos tipo II con albuminuria tratados con captopril durante seis meses |                             |            |
|--|-----------------------------|------------|
| Edad años  | Mediana                     | 60 (50-70) |
| Sexo   | Masc/Fem                    | 10/1       |
| Evolución de la diabetes   | años                        | 18 (8-35)  |
| Retinopatía  | Casos/total                 | 10/11      |
| Neuropatía   | Casos/total                 | 8/11       |
| Hipertensión   | Casos/total                 | 11/11      |
| Evolución de la hipertensión   | años                        | 4/ (1-7)   |
| Tratamiento  | Insulina/Bucal              | 2/9        |
| Antihipertensivos previos: (casos)   | Nifedipina                  | (6)        |
| Furosemide (4) Metildopa (3)   | Prazosin (1) Propranolol(1) |            |

diferencia estadísticamente significativa. En el segundo mes no se observó una diferencia significativa respecto de los valores basales, con dos valores que se alejaron del 75 por ciento de los valores (Figura 1). La PAM basal fue de 119.7 (93.2 y 139) mmHg y los valores postcaptopril fueron de 113.4 (92.9 y 139) mmHg  $X^2r = 4.76$  (p = 0.57) (Figura 2). La creatinina sérica basal fue de 2.2 (0.7 y 7.5) mg/dL y después del captopril fue de 2.3 (0.5 y 6.4) mg/dL  $X^2r = 8.03$  (p = 0.23) (Gráfica 3). La glucemia inicial fue de 168 (78 y 250) mg/dL y postcaptopril fue de 137 (87.5 y 239) mg/dL  $X^2r = 6.97$  (p = 0.32) (Gráfica 4). La dosis de captopril en el primer mes de tratamiento fue de 37.5 (25 y 75) mg/día y al final de 70 (25 y 75) mg/día  $X^2r = 11.4$  (p = 0.7). La PAM tuvo una relación predictiva respecto de la albuminuria de  $r^2$  simple 85.35 F 19.91 (p menor de 0.004). No se encontró contribución de la creatinina sérica y la glucemia respecto de la albuminuria (Cuadro II). Albúmina, colesterol, ácido úrico, sodio, potasio y cloro séricos, así como flujo plasmático renal efectivo, no se modificaron después de seis meses de tratamiento con captopril (Cuadro III).

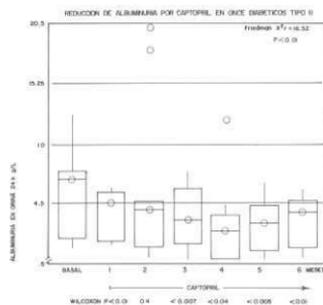


Figura 1.

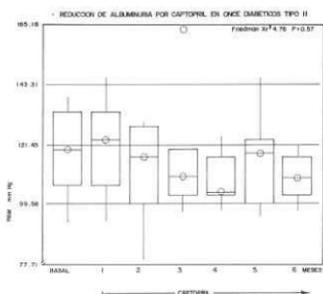


Figura 2.

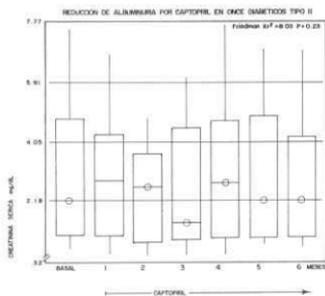


Figura 3.

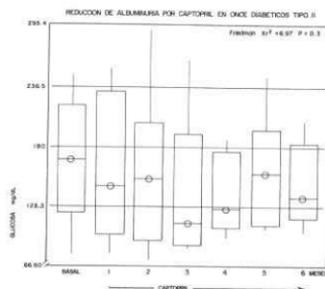


Figura 4.

Cuadro II

| Once pacientes diabéticos tipo II tratados con captopril |                           |                       |       |       |  |
|--|---------------------------|-----------------------|-------|-------|--|
| Análisis de regresión múltiple                           |                           |                       |       |       |  |
| Variables  | Predicción                |                       |       |       |  |
| I Albuminuria  | r <sup>2</sup> secuencial | r <sup>2</sup> simple | F     | p     |  |
| A PAM  | 85.33                     | 85.35                 | 19.91 | 0.004 |  |
| B Creatinina   | 86.13                     | 0.56                  | 0.18  | 0.616 |  |
| C Glucemia   | 86.65                     | 62.60                 | 0.12  | 0.680 |  |
| D Captopril  | .9142                     | 84.43                 | 1.11  | 0.476 |  |

Cuadro III

| Once pacientes diabéticos tipo II tratados con captopril |                                   |                |                                   |    |
|--|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|----|
| Medicaciones   | Pre-captopril                     | Post-captopril |                                   | p  |
|  | Mediana (percentilas 10 % y 90 %) | Mediana        | Mediana (percentilas 10 % y 90 %) |    |
| Albúmina sérica mg/dL                                    | 3.6 (3.4-4.0)                     | 3.7            | (3.5-4.0)                         | NS |
| Colesterol sérico mg/dL                                  | 240.0 (139-308)                   | 233.0          | (163-321)                         | NS |
| Sodio sérico mg/dL                                       | 139.0 (136-140)                   | 138.0          | (136-144)                         | NS |
| Potasio sérico mg/dL                                     | 5.1 (4.3-5.6)                     | 4.8            | (4.2-5.9)                         | NS |
| Cloro sérico mg/dL                                       | 101.0 (97-106)                    | 97.0           | (97-100)                          | NS |
| Acido úrico mg/dL  | 4.1 (2.0-8.3)                     | 6.9            | (5.0-9.0)                         | NS |
| Flujo plasmático renal efectivo                          | 349.0 (228-544)                   | 382.0          | (175-406)                         | NS |

## Discusión

En 1985 Taguma y colaboradores<sup>18</sup> publicaron un informe en el que diez diabéticos tipo I con albuminuria persistente, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica fueron tratados durante dos semanas con captopril, observando reducción de la albuminuria y estabilización de la función renal. El informe fue criticado,<sup>26-29</sup> porque cinco pacientes tenían insuficiencia cardíaca descompensada, otro se encontraba en anasarca, nueve recibían diuréticos y cinco tenían una creatinina sérica de 5 mg/dL o más, factores que pudieron influir en la excreción de albúmina urinaria, en unos porque al mejorar la insuficiencia cardíaca o la anasarca se podía favorecer la reducción de la albuminuria y en otros porque la insuficiencia renal podría sugerir que la progresión de la esclerosis glomerular afectaría la tasa de filtración glomerular hacia un mayor deterioro.

En este estudio se demostró efecto antihipertensivo del captopril similar al observado con el tratamiento antihipertensivo previo y durante seis meses se observó reducción de la albuminuria. El promedio de creatinina fue de 2.2 mg/dL, ningún paciente tuvo insuficiencia cardíaca, edema ni utilizaba diuréticos.

En modelos animales se ha observado que la albuminuria se relaciona con aumento de la presión capilar glomerular, mecanismo que parece ser el factor principal de daño glomerular en muchas enfermedades renales que evolucionan a glomerulosclerosis e insuficiencia renal crónica, en el que se incluye a la nefropatía diabética.<sup>25</sup> En el diabético, a la hipertensión glomerular se asocian factores genéticos y metabólicos que contribuyen al daño glomerular y esclerosos. La elevada excreción urinaria de albúmina en los diabéticos con nefropatía diabética puede ser la expresión clínica del daño glomerular, resultado a su vez de cambios hemodinámicos intrarrenales como el aumento de la presión hidrostática glomerular y del flujo plasmático glomerular en nefrona única. El tratamiento farmacológico en animales con hipertensión glomerular ha mostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I disminuyen consistentemente la presión capilar glomerular y la excreción urinaria de albúmina, además de que se observa una disminución en la progresión del daño glomerular. Con otros fármacos antihipertensivos, como la hidralacina, las tiazidas o los bloqueadores de calcio, los resultados han sido menos consistentes.<sup>25</sup>

La revisión de los informes clínicos en humanos bajo diferentes protocolos ha mostrado resultados variables. Si bien aún no se ha logrado precisar si el captopril reduce la albuminuria en los diabéticos, se observa una tendencia hacia la reducción de la excreción urinaria de

albúmina en pacientes diabéticos y no diabéticos.<sup>30-32</sup> Esta tendencia no se observa con otros antihipertensivos.<sup>21</sup> Los estudios clínicos se han realizado en períodos de observación cortos y con limitado número de pacientes, sin embargo los informes preliminares han sugerido un efecto en la reducción de albuminuria y se espera completar protocolos con seguimiento de por lo menos cinco años en estudios multicéntricos que evalúen el efecto antihipertensivo y la influencia sobre la evolución de la nefropatía diabética.<sup>33</sup> La reducción de la albuminuria en el diabético tiene particular interés en relación con la evolución de la nefropatía diabética. Actualmente el tratamiento antihipertensivo en el diabético no sigue un esquema propio. Todos los antihipertensivos son eficaces y han mostrado efectos variables para reducir la velocidad de declinación de la función renal en el diabético con hipertensión.<sup>34</sup> En nuestro estudio el efecto antihipertensivo del captopril tuvo una relación predictiva con los cambios observados en la albuminuria. Otros informes sobre pacientes diabéticos normotensos tratados con captopril también refieren tendencia a la reducción de la excreción urinaria de albúmina.<sup>21</sup> Este efecto no se ha observado al tratar con otros antihipertensivos a pacientes diabéticos normotensos con albuminuria, lo que sugiere que el captopril tiene un efecto hemodinámico intrarrenal independiente de su efecto antihipertensivo sistémico, de tal manera que la hipertensión arterial sistémica no necesariamente coexiste con la hipertensión capilar glomerular.<sup>25</sup> La creatinina sérica, un indicador de la función renal, no se modificó durante los seis meses de tratamiento con captopril, y no se observó ninguna contribución aparente de la creatinina sérica sobre los cambios de la albuminuria. La glucemia tampoco contribuyó en la modificación de la albuminuria, y va de acuerdo con los informes en el sentido de que la nefropatía diabética, una vez de que se expresa como proteinuria, se comporta en forma independiente del grado de control de la diabetes.<sup>35</sup>

No se observaron efectos colaterales del captopril y tampoco hubo modificaciones en los valores de colesterol, ácido úrico y electrolitos, características repetidas en la mayoría de los estudios similares. Estas observaciones pueden tener una ventaja adicional en el uso del captopril en el paciente diabético con hipertensión y nefropatía diabética, en comparación con los efectos observados con otros antihipertensivos como las tiazidas, los betabloqueadores e incluso los bloqueadores de calcio.<sup>14</sup>

En conclusión, este trabajo apoya la idea de que el captopril provoca una reducción significativa de la albúmina en pacientes con nefropatía diabética en etapa II y III durante un período de seis meses, propiciando un

efecto antihipertensivo similar al de otros fármacos usados previamente en los mismos pacientes. La falta de efectos colaterales y la posibilidad de que los cambios en la albuminuria se relacionen con modificación en la hemodinámica renal, especialmente en la hipertensión capilar glomerular, permiten considerar que el captopril puede representar un papel importante en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial y nefropatía diabética.

## Referencias

1. Van Der Venn EA. Epidemiology of diabetes mellitus and risk factors for end-organ disease. *Postgraduate Med J* 1988; 64 (Suppl 3): 5.
2. Vollmer WM, Wahl PM y Blags CHR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1983; 308 (26): 1553.
3. Wing AJ, Broyer M y Brunner FP. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc EDTA*. 1983; 20: 2.
4. López UA y Estrada SUM. Causas de insuficiencia renal crónica y sus implicaciones terapéuticas. *Rev Med IMSS (Méx)*. 1983; 21: 507.
5. Cuellar CAH. Programa de hemodiálisis en el ISSSTE de la ciudad de Monterrey N. L. *Nefrología Mexicana*. 1986; 7 (3): 99.
6. Hasslacher CH, Whal P y Ritz E. Similar risks of nephropathy in type I and type II diabetes. *Kidney Int*. 1988; 33 (1): 193.
7. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1987; 31: 673.
8. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti G y Keen H. Glomerular hyperfiltration and albuminuria: a 5 year prospective study in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987; 30: 536A.
9. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H y Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*. 1985; 312: 617.
10. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987; 30: 123.
11. Deckert T y Pulsen JE. Diabetic nephropathy: fault or destiny? *Diabetologia*. 1981; 21: 178.
12. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, Chu-pin Ch, O'Fallon M y Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 788.
13. Borch-Johnsen K, Nisen H, Henriksen H y col. The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: long-term survival with and without late diabetic complications. *Diabetic Med*. 1987; 4 (3): 201.
14. Tuck ML. Diabetes and hypertension. *Postgraduate Med J*. 1988; 64 (Suppl 3): 76.
15. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356.
16. Weiberg MH. Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 14 (Suppl 2): 127.
17. Weber MA. Clinical experience with converting-enzyme inhibitors in hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10 (1) Suppl 1: 45.
18. Taguma Y, Kitamoto Y, Kutaki Gycol. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*. 1985; 313 (26): 1617.
19. Hay U, Ludvik B, Gisinger CH y Scherthner G. Lack of influence of ACE-inhibition on macroproteinuria in diabetic nephropathy—a long-term trial over 6 months. *Postgraduate Med J*. 1988; 64 (Suppl 3): 88.
20. Valvo E, Bedorgra, Casagrande G y col. Captopril in patients with type II diabetes and renal insufficiency: systemic and renal hemodynamics alterations. *Am J Med* 1988; 85: 344.
21. Insua A, Ribstein J y Mimram A. Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Postgraduate Med J*. 1988; 64 (Suppl 3): 59.
22. Castigliani A y Savazzi GM. Pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron*. 1988; 50: 151.
23. Zucchelli P, Zuccala A y Sturani A. Glomerular dysfunction in diabetic nephropathy. *Postgraduate Med J*. 1988; (Suppl 3): 22.
24. Zusman RM. Effects of convertin-enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin system: correlation of chemical structure and biologic activity. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (1): Suppl 1: 13.
25. Keane WF, Andersen SH, Avrell H y col. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency *Ann Intern Med*. 1989; 111 (6): 503.
26. O'Hare JA. Effects of captopril on diabetic proteinuria (letter) *N Engl J Med* 1986; 315: 515.
27. Ross EA. Effects of captopril on diabetic proteinuria (letter). *N Engl J Med*. 1986; 315: 515.
28. Sridhar CB y Lakshminarayan S. Effects of diabetic proteinuria (letter). *N Engl J Med*. 1986; 315: 515.
29. Fluig L y de Nobel E. Effects on diabetic proteinuria (letter). *N Engl J Med*. 1986; 315: 515.
30. Heeg JE, De Long PE, Vander Hem, GK y Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*. 1987; 32: 78.
31. Herlitz H, Edeno C, Mulec, Westberg G y Avrell M. Captopril treatment of hypertension and renal failure in systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 1989; 38: 253.
32. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Dankjaer Nielsen M y Giese J. Effects of captopril of kidney function in insulin independent diabetic patients with nephropathy. *Br med J (Clin Res)*. 1986; 293: 467.
33. Stacey C, Simmons FG, Agodoa L, Striker, Conti F y Striker G. Kidney disease of diabetes mellitus: NIDDK initiatives for the comprehensive study of its natural history, pathogenesis, and prevention. *Am J Kidney Dis*. 1989; 18 (1): 685.
34. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J*. 1982; 285: 685.
35. Bending JJ, Viberti G, Watkins PJ y Keen H. Intermitent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycaemic control. *Br Med J*. 1986; 292: 83.