

PÁLL DÉNES DR., KATONA ÉVA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A TELMISARTAN RENOPROTEKTÍV HATÁSA – A DETAIL-VIZSGÁLAT LEGFONTOSABB GONDOLATAI ÉS EREDMÉNYEI

A **DETAIL (DIABETICS EXPOSED TO TELMISARTAN AND ENALAPRIL)** VIZSGÁLAT AZ ELSŐ HOSSZÚ TÁVÚ KÖVETÉSES, ANGIOTENZIN-RECEPTOR-BLOKKOLÓ (**ARB**) ÉS ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIM (**ACE**) GÁTLÓ KÖZÖTT VÉGZETT DIREKT ÖSZSZEHASONLÍTÁS HIPERTÓNIÁS, 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES, KORAI NEPHROPATHIÁS BETEGEKEN. A **DETAIL**-TANULMÁNY BIZONYÍTOTTA, HOGY AZ **ARB** TELMISARTAN ÉS AZ **ACE**-GÁTLÓ ENALAPRIL HASONLÓ MÉRTÉKŰ HOSSZÚ TÁVÚ RENOPROTEKTÍV HATÁST FEJT KI. EZ A VIZSGÁLAT IGAZOLTA ELŐSZÖR, HOGY AZ **ARB** VESÉVÉDŐ HATÁSA KLINIKAILAG MEGEGYEZIK AZ **ACE**-GÁTLÓ HATÁSÁVAL: A VIZSGÁLAT PRIMER VÉGPONTJA, A GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA 5 ÉV ALATTI VÁLTOZÁSA A KÉT CSOPORTBAN HASONLÓ VOLT. A SZEKUNDER VÉGPONTOKBAN (A **GFR** ÉVENKÉNTI VÁLTOZÁSA, AZ ALBUMINURIA, A KREATININSZINT, A VÉRNYOMÁS, A KLINIKAI ESEMÉNYEK ÉS A HALÁLESETEK SZÁMA, ILLETVE A MELLÉKHATÁSOK GYAKORISÁGA) SEM VOLT KÜLÖNBÉS A KÉT CSOPORT KÖZÖTT.

KULCSSZAVAK: DIABETES MELLITUS, HIPERTÓNIA, DIABÉTESZES NEPHROPATHIA, TELMISARTAN, DETAIL

THE RENOPROTECTIVE EFFECT OF TELMISARTAN. THE **DETAIL (DIABETICS EXPOSED TO TELMISARTAN AND ENALAPRIL)** IS THE FIRST LONG-TERM STUDY COMPARING AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (**ARB**) AND AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (**ACE**) INHIBITOR IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND EARLY-STAGE TYPE 2 DIABETIC NEPHROPATHY. THE **DETAIL** TRIAL HAS SHOWN THAT THE **ARB** TELMISARTAN AND THE **ACE** INHIBITOR ENALAPRIL HAVE COMPARABLE LONG-TERM RENOPROTECTIVE EFFECT. THIS STUDY IS THUS THE FIRST TO SHOW THAT AN **ARB** OFFERS RENOPROTECTION THAT IS CLINICALLY EQUIVALENT TO THAT OF AN **ACE** INHIBITOR: THE PRIMARY END-POINT, THE CHANGE OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE (**GFR**) FOR 5 YEARS WAS THE SAME IN THE TWO GROUPS. THERE WEREN'T ANY DIFFERENCES BETWEEN THE SECONDARY ENDPOINTS (ANNUAL CHANGES IN THE **GFR**, ALBUMINURIA, CREATININE LEVEL, BLOOD PRESSURE AND THE RATES OF CLINICAL EVENTS, THE DEATH FROM ALL CAUSES AND THE ADVERSE EVENTS), AS WELL.

KEYWORDS: DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION, DIABETES NEPHROPATHY, TELMISARTAN, DETAIL

A diabéteszes nephropathia (DNP) jellegzetes képe a 2-es típusú diabetes mellitus, a hipertónia és a – cukorbetegség következtében kialakuló – mikro- vagy makroalbuminuria együttes fennállása. A nephropathia megjelenése egyrészt kardiovaszkuláris rizikónövekedést jelent, másrészt megfelelő kezelés hiányában további jelentős vesefunkció-romlás

következhet be. Gyakori a korai kardiovaszkuláris eredetű halálozás, amely megelőzheti a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. A diabéteszes nephropathia a tartós vesepótló kezelésbevétel leggyakoribb oka, az Egyesült Államokban az új esetek közel felét képezi.

Az angiotenzin konvertáló enzim gátlók (**ACE**-gátlók) a renin-angioten-

zin-aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlásával csökkentik a glomerulus kapillárisnyomást, megelőzve a mikroalbuminuria manifeszt proteinuriába torkollását. A nagy klinikai tanulmányok eredményei bizonyították, hogy az **ACE**-gátlók a vérnyomáscsökkentés mértékén túl is képesek a diabetesz következtében nephropathiások vesefunkció-romlásának mérséklésére. A

DETAIL-vizsgálat (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) tervezésekor, 1996-ban, mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabéteszesek nephropathiájának első vonalbeli kezelését az ACE-gátlók jelentették. A vizsgálat az angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) telmisartan renoprotektív hatását tanulmányozta, összehasonlítva az akkor leggyakrabban alkalmazott ACE-gátlóval, az enalaprillal.

Korábban három hosszú követési idejű vizsgálat tanulmányozta az ARB-k hatását a 2-es típusú diabéteszesek nephropathiájának progressziójára. Két tanulmányban (RENAAL, IDNT) manifeszt nephropathiás betegek vettek részt (a proteinuria mértéke >1 g/nap). Mindkét vizsgálatban a renoprotektív hatás a vérnyomáscsökkentés mértékén túl is bizonyítást nyert. A harmadik vizsgálat (IRMA) szintén a tenzió mérséklésen túli vesevédő hatást bizonyított mikroalbuminuriás, diabéteszes betegeken. Fenti eredmények alapján az FDA (Food and Drug Administration) a losartant és az irbesartant törzskönyvezte a nephropathia diabetica kezelésére, és több ajánlás az ARB-kat a DNP elsővonalbeli terápiájaként minősítette.

Mindezidáig nem állt rendelkezésre hosszú távú, direkt ACE-gátló, ARB összehasonlítás 2-es típusú diabéteszes nephropathiás betegeken. A DETAIL-vizsgálat fő célkitűzése a telmisartan és az enalapril glomerulus filtrációs rátát befolyásoló hatásának 5 éven keresztül összehasonlítása volt.

MÓDSZEREK

A prospektív, randomizált, kettős vak vizsgálatban 39 észak-európai centrum vett részt. A tanulmányba olyan 35–80 éves enyhe-középsúlyos hipertóniában szenvedő, 2-es típusú diabéteszes betegeket vontak be, akik korábban már legalább három hónapig ACE-gátló kezelésben részesültek. Az inzulint igénylő diabéteszes betegek esetén bevételi kritérium volt a cukorbetegség 40 éves életkor feletti kezdete, illetve a 25 kg/m²-t meghaladó testtömeg-index. Szintén bevételi kritérium volt a fokozott vizelet albuminürítés (három, egymást követő éjszakai érték 11–999 µg/min között). A szérum kreatinin szintnek 141 µmol/l-nél alacsonyabbnak, illetve a glomerulus filtrációs rátának 70 ml/min/1,73 m²-

1. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLAT ELŐTT ÉS ALATT LEGALÁBB 6 HÓNAPIG SZEDETT EGYÉB KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGYSZEREK*

GYÓGYSZER	TELMISARTAN CSOPORT (N=120)		ENALAPRIL CSOPORT (N=130)	
	VIZSGÁLAT ELŐTT	VIZSGÁLAT ALATT	VIZSGÁLAT ELŐTT	VIZSGÁLAT ALATT
	BETEGSZÁM (%)			
BÁRMELY	104 (86,7)	102 (85,0)	122 (93,8)	106 (81,5)
ACE-GÁTLÓ**	92 (76,7)	NA	110 (84,6)	NA
DIURETIKUM	26 (21,7)	102 (85,0)	63 (52,5)	67 (51,5)
BÉTA-BLOKKOLÓ	23 (19,2)	47 (39,2)	23 (17,7)	51 (39,2)
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓ	32 (26,7)	55 (45,8)	33 (25,4)	60 (46,1)
EGYÉB ANTIHIPERTENZÍV SZER	14 (11,7)	42 (35,0)	18 (13,8)	46 (35,4)
ASZPIRIN	21 (17,5)	44 (36,7)	26 (20,0)	54 (41,5)
STATIN	14 (11,7)	51 (42,5)	22 (16,9)	54 (41,5)

*A vizsgálati készítményeken túl szedett gyógyszerek. NA=not applicable, azaz nem alkalmazható.

**A betegeknek legalább 3 hónapig ACE-inhibítort kellett szedniük a vizsgálatba való belépés előtt.

nél magasabbnak kellett lennie, míg a glikolizált hemoglobin értéke nem haladhatta meg a 12%-ot.

Az egy hónapos szűrési periódus során a betegek a korábbi vérnyomáscsökkentő gyógyszerüket tovább használták, az ACE-gátló szedése alapvető kritérium volt. Az egy hónapot követően a betegeket 40 mg telmisartan, vagy 10 mg enalapril terápiára randomizálták, amelyet 4 hét után lehetőség szerint 80 mg-ra, illetve 20 mg-ra emeltek.

Az első két hónapot követően – amennyiben a nyugalmi vérnyomásérték meghaladta a 160/100 Hgmm-t – további vérnyomáscsökkentő kezelés (ACE-gátlón és ARB-n kívül) is megengedett volt. A vizsgálat kezdetén 160/90 Hgmm-es célértéket tűztek ki, majd a későbbiekben a helyi és a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően alacsonyabb értéket javasoltak. A vérnyomást 2 hét, 1, 2, 3, 6, 9 és 12 hónap múlva, majd 6 havonta ellenőrizték 5 éven keresztül, vagy a vizsgálatból való kivonás idejéig. A vizitek napjain a betegek a gyógyszert a vizsgálatot követően vették be, így a vérnyomásmérés 23-26 órával az előző tabletta bevételét követően történt, tehát a hatást a völgy koncentrációban mérték.

A diabétesz kezelését a helyi szakember irányította, a vizsgálati protokoll nem tartalmazott ilyen irányú előírást. Minden vizit alkalmával rögzítették a párhuzamosan alkalmazott gyógyszereket, és a tabletták leszámlálásával a compliance is meghatározásra került.

VIZSGÁLATI VÉGPONTOK

A vizsgálat primer végpontja a glomerulus filtrációs ráta (GFR) változása 5 éves kezelést követően volt (amelyet az iohexol plazma clearance mérésével határoztak meg). A másodlagos végpont a GFR évenkénti változása, az albuminuria, a szérum kreatinin szint és a vérnyomás változása, a klinikai események (végstádiumú veseelégtelenség, szívinfarktus, stroke, kongesztív szívelégtelenség) gyakorisága, a bármilyen eredetű halálozás mértéke, a mellékhatások és a laboratóriumi eltérések vizsgálata volt.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba 250 beteget randomizáltak, 120-at a telmisartan, 130-at az enalapril ágba. A két kezelési csoport kiindulási adatai között (életkor, nem, BMI, vérnyomás, a hipertónia, illetve a diabétesz fennállási ideje, korábbi kardiovaszkuláris betegség, glomerulus filtrációs ráta, szérum kreatinin, albuminuria, szérum koleszterin, triglicerid, húgysav, HbA_{1c}, dohányzás és alkoholfogyasztás) nem volt különbség. A vizsgálatot a telmisartan (T) csoport 68%-a (82/120), az enalapril (E) csoport 66%-a (86/130) fejezte be. Mindkét csoportban a vizsgálatból való kivonás leggyakoribb oka a mellékhatások jelentkezése volt (T-csoport: 20, E-csoport: 30) annak ellenére, hogy a betegek korábban már legalább három hónapig kaptak ACE-gátlót. További 32 beteget (T-csoport: 18, E-csoport: 14) egyéb ok miatt kel-

lett kivonni a vizsgálatból (12 eset a belegegyezés visszavonása, 9 eset non-compliance, 3 eset a hatékonyság hiánya, 2 eset a követés lehetetlensége, 6 esetben egyéb ok). A T vagy az E mellett alkalmazott kardiovaszkuláris gyógyszerek aránya a vizsgálat során mindkét csoportban jelentősen növekedett; annak minőségében és mennyiségében a két csoport között nem volt különbség (1. táblázat).

A PRIMER VÉGPONT

A glomerulus filtrációs rátát a vizsgálat kezdetén, majd az 5 éves követés során évente, vagy a vizsgálatból való kivonásig mérték. A vizsgálat kezdetén a T-csoportban 103, míg az E-csoportban 113 betegnél határozták meg a

GFR-t, míg az 5 éves követés végén 62, illetve 74 beteg volt a tanulmány számára elérhető. Az 1 éves ellenőrzés előtt kiesett betegek (T: 10, E: 15) adatai nem kerültek be az értékelésbe. Az öt éves követés végén a glomerulus filtrációs ráta átlagos csökkenése 17,9 ml/min/1,73 m² volt a telmisartan, és 14,9 ml/min/1,73 m² volt az enalapril csoportban. A két csoport közötti különbség (3,0 ml/min/1,73 m²) nem szignifikáns (a konfidencia-intervallum: $-7,6 \pm 1,6$ ml/min/1,73 m²), tehát a telmisartan renoprotektív hatása hasonló az enalaprilhoz. Azon 136 beteg adatait külön elemezve, akik befejezték az 5 éves vizsgálatot, sem volt szignifikáns különbség a GFR vonatkozásában.

MÁSODLAGOS VÉGPONTOK

A RENALIS PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSA

A GFR évenkénti változását az 1. ábra mutatja. Az első három évben hasonló volt a csökkenés mértéke a két csoportban ($-7,6$, $-5,6$, $-3,6$ ml/min/1,73 m²), majd a 4. és az 5. évben egyik csoportban sem következett be további számottevő romlás. A szérum kreatinin és az albuminuria változásában a két csoport között nem volt különbség.

A VÉRNYOMÁS VÁLTOZÁSA

A betegek 93-93%-a kapott 80 mg telmisartant, illetve 20 mg enalapril. A telmisartant kapott betegek szisztolés vérnyomása 6,9 Hgmm-rel, az enalapril csoporté 2,9 Hgmm-rel csökkent (CI: $-8,5 \pm 0,5$ Hgmm). A vizsgálat végére a betegek 75%-ának csökkent 160 Hgmm, és 42%-ának 140 Hgmm alá a szisztolés vérnyomása, és ilyen szempontból sem volt különbség a két csoport között.

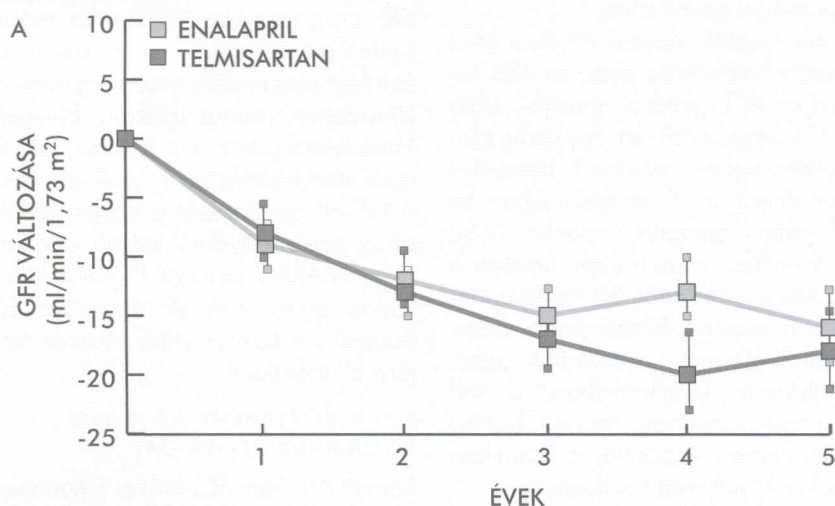
BIZTONSÁGOSSÁG

Mellékhatások jelentkezése miatt a vizsgálatból való kivonás volt szükséges 20, illetve 30 esetben (17%, illetve 23%). Mindkét csoportban 6 stroke fordult elő, és 2 betegnek emelkedett jelentősen a kreatinin szintje. A telmisartant szedők között 9 esetben alakult ki szívelégtelenség, és 9 betegnél nemfatális miokardiális infarktus. Az enalapril csoportban fentiek 7 és 6 betegnél fordultak elő. Mindkét csoportban 6 haláleset történt. Kardiovaszkuláris okból 3, illetve 2 beteget veszítettek el. A két csoport között a laboratóriumi eredményekben sem volt különbség.

MEGBESZÉLÉS

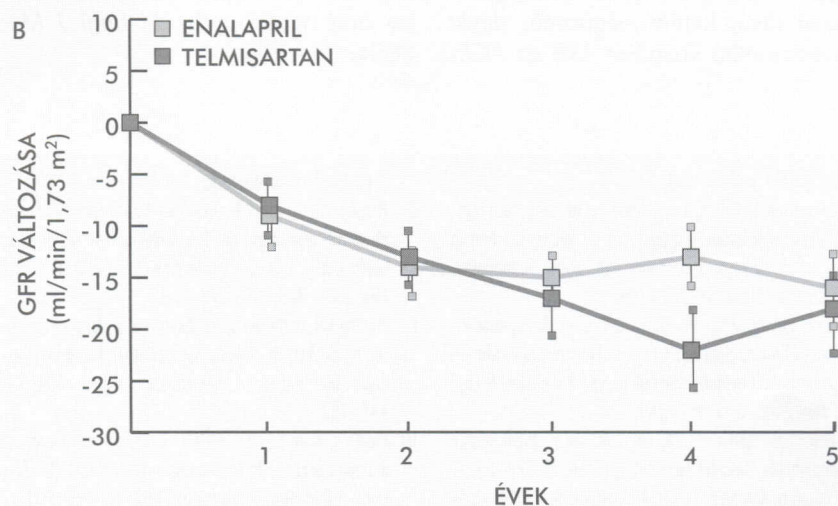
A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, korai nephropathiás, enyhé-középsúlyos hipertóniás betegek hosszú távú követése során az ARB telmisartant hasonlították össze az ACE-gátló enalaprillal. A glomerulus filtrációs ráta csökkenése, a veseelégtelenség progressziójának mérséklése szempontjából a telmisartan hatása az enalaprilhoz hasonló volt. Az eredmények értékét növeli, hogy az iohexol clearance mérése nagy pontosságú, és a GFR-csökkenés a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása szempontjából meghatározó jelentőségű.

1. ÁBRA: A GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA VÁLTOZÁSA A KIINDULÁSI ÉRTÉKHEZ KÉPEST INTENTION TO TREAT ANALÍZIS (A-PANEL) ÉS A TELJES 5 ÉVES VIZSGÁLATOT BEFEJEZŐK ADATAI (B-PANEL) ALAPJÁN. A FÜGGŐLEGES SZAKASZOK A SZÓRÁST MUTATJÁK.



ÖSSZES ADAT (ÁTHOZOTT ADATOK)

ENALAPRIL	103 (0)	110 (22)	113 (23)	113 (40)	113 (39)
TELMISARTAN	86 (0)	99 (23)	102 (21)	102 (31)	103 (41)



Figyelembe véve a mikroalbuminuriás, 2-es típusú diabetes mellitusos betegek magas kardiovaszkuláris eseményrátáját, a vizsgálat megtervezésekor nagy lemorzsolódási arányra számítottak, amelyet évi 25%-ban határoztak meg. A vizsgálat kezdetén már a betegek felének volt szív- és érrendszeri megbetegedése, de mindkét csoportban kevés kardiovaszkuláris esemény és mindössze 12 haláleset történt. A vizsgálatba bevont 250 beteg közül a betegek kétharmada, 168 fő fejezte be az 5 éves vizsgálatot. Az első ránézésre nagynak tűnő egyharmados lemorzsolódási arány ugyanakkor kisebb, mint a kiindulási magas kardiovaszkuláris rizikó alapján előzetesen prognosztizált, és elsősorban a mellékhatások miatt alakult ki, amelyek fele az első két évben történt. A lemorzsolódás aránya és annak oka a két csoport között nem különbözött. A telmisartan és az enalapril csoport további összehasonlításai, amelyben csak a vizsgálatot befejezők eredményét dolgozták fel, hasonló eredményt adott. A vizsgálat kezdetén albuminuriás betegek nagyobb lemorzsolódási aránya kissé befolyásolhatta az eredményt, ugyanakkor a korábbi „puhább” végpontú enalapril-telmisartan összehasonlító vizsgálatok harmonizálnak a kapott eredménnyel. Sajnos az elvesztett betegek túlnyomó részénél a GFR mérésére csak egy alkalommal, az 1. évben volt lehetőség, így a csökkenés mértéke nem volt követhető.

A DETAIL-VIZSGÁLAT HELYE

A DETAIL eredményeit más diabeteses nephropathiás tanulmány hosszú távú eredményeivel összehasonlítva megállapítható, hogy az IRMA-2-vizsgálatban hasonló volt a betegek életkora, a diabeteses fennállásának ideje, a vérnyomás értéke és a mikro-

albuminuria mértéke. Az IRMA-2-ben a naponta egyszer adott 300 mg irbesartan a vérnyomáscsökkentésen túl is bizonyította renoprotektív hatását.

A 2 éves követés során a betegek 5,2%-ánál növekedett az albuminuria mértéke legalább 30%-kal, míg ugyanezt a végpontot tekintve a DETAIL 5 éves követése során ez 17%-nak adódott. Mivel a lemorzsolódottak adatai nem állnak rendelkezésre, ezért ezen eredmény csak fokozott körültekintéssel interpretálható. Hasonlóan Parving eredményeihez a DETAIL-vizsgálatban is gyors kezdeti kreatininclearance-csökkenést észleltek, illetve a számítottnál lényegesen kevesebb kardiovaszkuláris esemény következett be. Ez ideig mindössze egy klinikai vizsgálat hasonlított össze egy ARB (losartan) és egy ACE-gátló (enalapril) hatását korai nephropathiában szenvedő 2-es típusú diabetesesek esetén. A rövid távú vizsgálat a két csoportban különbséget nem észlelt.

Három további, hosszú követési idejű vizsgálat hasonlította össze az ARB kezelést az ACE-gátlóval, amelyek közül kettő infarktuson átesett, egy pedig szív-élégtelenségben szenvedő betegeket tanulmányozott. A vizsgálatokban az ACE-gátló captopril naponta 3×50 mg formában alkalmazták, amelyet a naponta egyszer adott 50 mg losartannal és a naponta kétszer adott valsartannal (160 mg) hasonlítottak össze. Mindhárom tanulmányban a két gyógyszercsoportnak azonos hatása volt a primer végpontra, a bármilyen okból bekövetkezett halálozásra.

KÖVETKEZTETÉSEK

A DETAIL-vizsgálat klinikai jelentősége nagy, hiszen jelenleg ez az egyetlen hosszú távú, keményvégpontú, direkt összehasonlító vizsgálat ARB és ACE-

gátló között, korai diabeteses nephropathiában. A DETAIL legfontosabb eredménye, hogy a telmisartan az enalaprilhoz hasonló mértékű renoprotektív hatást fejtett ki korai nephropathiás, 2-es típusú diabeteses, enyhe-középsúlyos hipertóniás betegeken. Az 5 éves követés alapján megállapítható, hogy az eredmények hosszú távon is igazolták az ARB-k vesevédő hatását. A DETAIL bizonyította, hogy a diabeteses nephropathia korai fázisaiban megkezdett agresszív RAAS-gátlás jobb eredményekkel jár, mint amit korábban előrehaladott DNP-ban sikerült elérni: a vizsgálat 4-5. évében a GFR-romlás mértéke hasonló volt, mint ami az életkor előrehaladtával egyébként is várható lett volna. Ritz professzor, az International Society of Nephrology alelnöke szerint ez a vizsgálat legbiztosabb eredménye, amely arra utal, hogy megállt a vese-funkció további romlása, a vesebetegség progressziója. A vizsgálat másik fontos eredménye, hogy az alkalmazott komplex terápia eredményeként a kifejezetten magas rizikójú betegek kardiovaszkuláris mortalitása az 5 éves után követés során csak 5% volt. A DETAIL eredményei is egybevágóan azon egyre növekvő számú adattal, hogy az ARB-k és az ACE-gátlók klinikailag egyenértékűek a különböző magas kardiovaszkuláris kockázattal járó állapotokban.

JELLEN KÖZLEMÉNY AZ ALÁBBI TANULMÁNY REVIEW-JA:

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:952-61.

IRODALOM

1. Barna I. Diabeteses nephropathia. In: Barna I, editor. *Hypertonia és nephropathia diabetesben*. Budapest: Therápia Kiadó; 2003. p. 176-206.
2. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
3. Gerő L, Jermendy G. A renin-angiotensin-rendszer (RAS) gátlása diabetes mellitusban. In: Jermendy G, editor. *Hypertonia diabetológus szemmel*. Budapest: Melania Ki-

- adó; 2004. p. 145-168.
4. Lacourcière Y, Belanger A, Godin C, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-769.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, 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: 851-860.
6. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; (Suppl 1): S79-83.
7. Paragh G, Katona É, Páll D. A hipertónia és a diabeteses

- nephropathia. *Metabolizmus* 2004; in press.
8. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
9. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy? Renal and cardiovascular end points. *Seminars in Nephrol* 2004; 24: 147-157.
10. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 195-200.