

ORIGINAL

Mejora de la efectividad en el manejo del riesgo cardiovascular de pacientes diabéticos tipo 2 en atención primaria

Antonio Hormigo Pozo^{a,*}, María Ángeles Viciiana López^a, Leonor Gómez Jiménez^a, María Dolores Gallego Parrilla^b, Javier Orellana Lozano^b y José Miguel Morales Asencio^c

^aCentro de Salud Puerta Blanca, Distrito Sanitario Málaga, Málaga, España

^bMedicina de Familia, Centro de Salud Alhaurín el Grande, Distrito Sanitario Coín-Guadalhorce, Málaga, España

^cUnidad de Efectividad e Investigación, Distrito Sanitario Málaga, Málaga, España

Recibido el 11 de diciembre de 2007; aceptado el 8 de septiembre de 2008

Disponible en Internet el 8 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular;
Diabetes tipo 2;
Guías de práctica
clínica;
Mejora de la
efectividad

Resumen

Objetivos: Determinar el impacto de la implementación de una guía en la valoración del riesgo cardiovascular de pacientes en alto riesgo (diabéticos tipo 2), y en la adecuación del tratamiento antihipertensivo y antiagregante.

Diseño: Estudio semiexperimental, no aleatorizado, prospectivo, con grupo control concurrente.

Emplazamiento: Dos centros de salud de Málaga.

Participantes: Médicos de familia.

Intervenciones: Implementación de la guía mediante intervenciones multicomponentes sobre los médicos de familia del centro experimental.

Mediciones principales: Variable principal de resultado: grado de estimación del riesgo cardiovascular en población con elevado riesgo (diabéticos). Variables secundarias: adecuación del tratamiento antihipertensivo y antiagregante.

Resultados: Se detectaron importantes diferencias en la estimación del riesgo cardiovascular a favor del grupo experimental (el 74,36 frente al 7,63%; riesgo relativo [RR] = 9,74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,15–18,43; $p = 0,0001$). Las pautas de antiagregación se ajustaron más a las recomendaciones de la evidencia en el grupo intervención (el 51,28 frente al 36,44%; RR = 1,407; IC del 95%, 1,04–1,89; $p = 0,026$), al igual que en antihipertensivos, aunque sin significación (el 80 frente al 66,27%; RR = 1,207; IC del 95%, 0,99–1,46).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cpruertablanca@hotmail.com (A. Hormigo Pozo).

Conclusiones: Una estrategia de implementación multicomponente de una guía para el manejo de pacientes con elevado riesgo cardiovascular mejora la adherencia a intervenciones efectivas por parte de médicos de familia.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
Type II diabetes;
Clinical guidelines;
Effectiveness
improvement

Improved effectiveness in the management of cardiovascular risk among type 2 diabetic patients in primary health care

Abstract

Objectives: To determine the impact of the implementation of a guidelines in the assessment of cardiovascular risk in high-risk patients (type 2 diabetes) in health centres, and to analyse the appropriateness of antihypertensive and antiplatelet treatment in diabetic patients.

Design: Quasi-experimental, non-randomised, prospective study with concurrent control group.

Placement: Two health centres in Málaga.

Participants: General practitioners of the two centres.

Interventions: The guideline was implemented through a multifaceted intervention in family physicians in the experimental centre.

Main outcomes: Rate of cardiovascular risk assessment in high risk population. Secondary: appropriateness of antihypertensive and antiplatelet treatment.

Results: Large differences were detected in the cardiovascular risk assessment, improving in the experimental group (74.36% vs. 7.63%; RR = 9.74; 95% CI, 5.15–18.43; $P = .0001$). Similarly, the antiplatelet use was more in line with the guidelines recommendations in the intervention group (51.28% vs. 36.44%; RR = 1.407; 95% CI, 1.04–1.89; $P = .026$), and in antihypertensive drugs, although with no statistical significance (80% vs. 66.27%; RR = 1.207; 95% CI, 0.99–1.46).

Conclusions: A multifaceted intervention for the implementation of a guideline for the management of high risk cardiovascular patients, improves the adherence to effective interventions by family physicians.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Distintos estudios realizados en nuestro país demuestran abiertamente el bajo cumplimiento de objetivos terapéuticos en materia de riesgo cardiovascular, y hay amplios márgenes de mejora en el abordaje de los distintos factores de riesgo. En hipertensión arterial, apenas llega a un 20% el total de los pacientes con cifras de control en los límites recomendados¹. El cálculo del riesgo cardiovascular resulta demasiado testimonial aún, con cifras que no superan el 10% de los pacientes² y en dislipemias, tabaquismo o modificación de estilos de vida, abundan resultados nacionales que apuntan en la misma dirección^{3,4}. Pese a la proliferación de guías de práctica clínica (GPC) como instrumento idóneo de mejora de la efectividad clínica y de neutralización de la variabilidad de la práctica⁵, hay amplias lagunas sobre el análisis causal de la baja adherencia de los profesionales a ellas⁶, debido, fundamentalmente, a la escasez de estudios controlados o de base experimental de calidad suficiente. Diversas revisiones sobre las mejores estrategias para modificar las prácticas clínicas con arreglo al mejor conocimiento disponible ofrecen algunas claves aunque no concluyentes, que pasan por la realización de intervenciones multicomponentes⁷, aunque es difícil generalizar entre entornos y se recomienda analizar cada situación

teniendo en cuenta las características de la guía, los destinatarios y los recursos disponibles^{8–10}.

En el Distrito Sanitario de Málaga, se comenzó en 2004 con una estrategia de mejora en la atención a pacientes con riesgo cardiovascular, mediante el diseño y la implementación de una guía a través de la combinación de intervenciones sobre médicos de familia. El objetivo general del presente estudio es determinar el impacto de la implementación de la guía en el manejo clínico de los pacientes de alto riesgo cardiovascular (diabéticos tipo 2) en uno de los centros de salud del distrito.

Como objetivos específicos se establecieron: el grado de valoración del riesgo cardiovascular por parte de los médicos de familia, el análisis de la adecuación del tratamiento antihipertensivo en diabéticos hipertensos con arreglo a las recomendaciones de la guía y la adecuación del tratamiento antiagregante.

Material y método

Diseño

Estudio semiexperimental, no aleatorizado, prospectivo, con grupo control concurrente.

Emplazamiento

El estudio se realizó en dos centros de salud, uno perteneciente al Distrito Sanitario Málaga (CS Puerta Blanca) y otro, utilizado como grupo control, del Distrito Sanitario Guadalhorce (CS Alhaurín). El CS Puerta Blanca tiene asignada una población total de 21.501 habitantes, con 7.294 mayores de 40 años y una plantilla total de 13 médicos de familia. El CS Alhaurín tiene asignada una población total de 18.583 habitantes, con 7.599 mayores de 40 años y una plantilla total de 10 médicos de familia.

Sujetos

Médicos de familia de ambos centros de salud.

Muestra

Asumiendo una proporción del 10% de pacientes con riesgo cardiovascular calculado por algún método, según los datos del estudio DISEHTAC II, y aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, se precisaban 114 sujetos en el primer grupo y 114 en el segundo para detectar una diferencia $\geq 15\%$ entre ambos. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

Se seleccionó a los pacientes por muestreo aleatorio simple a partir del grupo de diabéticos incluidos en los cupos de todos los médicos de ambos centros.

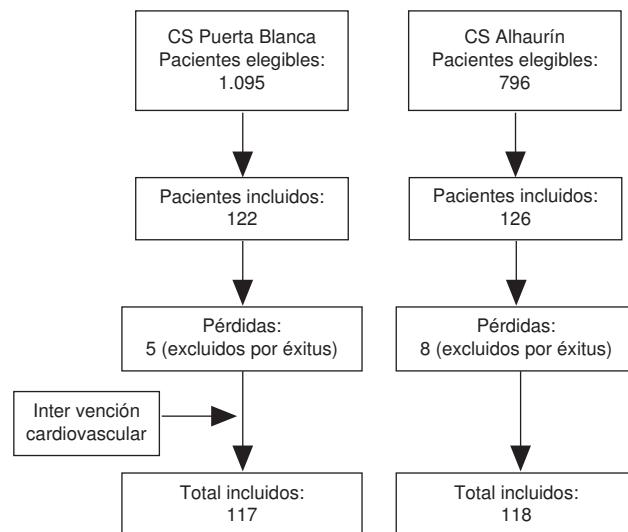
Intervención

El estudio formaba parte de un programa global de implementación de la Guía de Riesgo Cardiovascular desarrollada en el Distrito Sanitario Málaga. Esta guía se elaboró mediante consenso de expertos con técnica RAND modificada, a partir de las recomendaciones de las sociedades europeas sobre hipertensión arterial¹¹, complementadas con aportaciones del JNC VII¹², las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP)¹³ en materia de dislipemias y la adaptación española de la Guía Europea de la Prevención Cardiovascular¹⁴ (CEIPC). Para las áreas de incertidumbre que, por cuestiones cronológicas, no aparecían en ninguna de las guías, se tomaron los ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas de mayor trascendencia en el manejo de los factores de riesgo vascular. Por último, las recomendaciones de antiagregación se adaptaron de las realizadas por la ADA para diabéticos y del Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁵.

Esta guía se implementó en todo el distrito (23 centros de salud) mediante una intervención multicomponente cuyas acciones se describen en la **tabla 1**. Se tomó el Centro de Salud de Alhaurín como grupo control ya que pertenecía a otro distrito en el que no se había realizado ninguna de estas intervenciones. El estudio se realizó entre diciembre de 2004 y enero de 2006.

Tabla 1 Componentes de la intervención multifactorial

Difusión por escrito e individualizada a cada profesional
Designación de implantadores en cada centro de salud y fortalecimiento de su liderazgo
Presentación local en cada centro de salud por los implantadores
Cartelería y material auxiliar (dípticos, pósters con algoritmos y resumen de recomendaciones principales)
Ánalysis de barreras-facilitadores con los implementadores de cada centro
Formación activo-participativa de los implementadores en las principales recomendaciones de la guía y abordando las áreas de incertidumbre más controvertidas. Esta formación fue impartida por el comité de expertos que elaboró la guía
Elaboración de material de soporte para implantadores (diapositivas, transparencias, guión de implementación, cronograma de tareas)
Realización de talleres prácticos en cada centro de salud, impartidos por miembros del comité de expertos y por los implantadores. En estos talleres se presentaban escenarios clínicos de incertidumbre para ser resueltos mediante las recomendaciones de la guía
Auditoria preimplantación y retroalimentación a cada médico por escrito de los principales resultados, con recordatorio de las recomendaciones relacionadas
Inclusión de la implementación de la guía en los objetivos de todos los centros
Creación de un foro web
Realización de una encuesta para explorar la adherencia a las recomendaciones



Resultados

En total se seleccionó aleatoriamente a 235 pacientes entre los dos centros (117 en Puerta Blanca y 118 en Alhaurín). Las características de la muestra se resumen en la [tabla 2](#). Por sexos, se detectaron diferencias en la edad, la duración de la diabetes, la incidencia de hipertensión arterial (mayor en mujeres en los tres casos) y el consumo de tabaco (mayor incidencia en varones).

Las características de la muestra en cada centro se resumen en la [tabla 3](#). Se detectaron diferencias significativas en la edad, que era mayor en la muestra de Alhaurín, así como en los años de evolución de la diabetes, ostensiblemente mayor en Puerta Blanca. Del mismo modo,

la presión arterial sistólica era levemente superior en los pacientes del centro experimental. La proporción de fumadores también fue mayor en Puerta Blanca, así como la de ex fumadores.

En cuanto al cálculo del riesgo cardiovascular, se encontraron diferencias significativas a favor del centro experimental (el 74,36 frente al 7,63%; riesgo relativo [RR] = 9,74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,15–18,43; $p = 0,0001$). En la auditoría previa a la implementación en el CS Puerta Blanca, el valor de cálculo del RCV en el centro era del 14,28%.

También se produjeron importantes diferencias en cuanto a la antiagregación de los pacientes, a favor del centro experimental. Las pautas de antiagregación se ajustaron

Tabla 2 Características generales de la muestra

	Varones (n = 120; 51,1%)	Mujeres (n = 115; 48,9%)	p
Edad	61,20 \pm 13,1	63,84 \pm 15	0,048
Años de evolución de la diabetes	5,01 \pm 3,48	5,7 \pm 2,71	0,021
Glucohemoglobina	6,95 \pm 1,77	6,72 \pm 1,26	0,852
PAS	132,21 \pm 14,22	131,91 \pm 16,34	0,855
PAD	75,49 \pm 9,36	74,75 \pm 8,69	0,683
cLDL	115,14 \pm 32,45	116,97 \pm 32,82	0,706
No fumador	66 (29,2%)	100 (44,2%)	0,001
Fumador	22 (9,7%)	4 (1,8%)	
Ex fumador	25 (11,1%)	9 (4%)	
HTA	66 (28,1%)	81 (34,5%)	0,01
Dislipemia	62 (26,4%)	65 (27,7%)	0,269
Microalbuminuria (n = 138)	21 (15,2%)	11 (8%)	0,051
Pie diabético	72 (31%)	74 (31,9%)	0,316

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan media \pm desviación estándar o n (%).

Tabla 3 Características generales de la muestra por centros

	Puerta Blanca (n = 117; 49,8%)	Alhaurín (n = 118; 50,2%)	p
Edad	61,35 \pm 13	63,63 \pm 15,07	0,04
Años de evolución de la diabetes	6,07 \pm 2,79	4,64 \pm 3,3	0
Glucohemoglobina*	6,9 \pm 1,59	6,28 \pm 1,38	0,239
PAS	136,93 \pm 13,49	129,95 \pm 15,65	0,017
PAD	77,24 \pm 9,52	74,18 \pm 8,63	0,07
cLDL	114,62 \pm 33,97	117,16 \pm 31,39	0,63
Mujeres	50 (42,73%)	65 (55,08%)	0,068
Prevención primaria	30 (29,1%)	19 (18,4%)	0,351
No fumador	56 (24,8%)	110 (48,7%)	0,001
Fumador	19 (8,4%)	7 (3,1%)	
Ex fumador	33 (14,6%)	1 (0,4%)	
HTA	69 (29,4%)	78 (33,2%)	0,283
Dislipemia	59 (26,4%)	68 (27,7%)	0,296
Microalbuminuria (n = 138)	18 (13%)	14 (10,1%)	0,527
Pie diabético	71 (30,6%)	75 (32,3%)	0,499

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan media \pm desviación estándar o n (%).

*En CS Alhaurín sólo se registró en 7 casos.

más a las recomendaciones de la evidencia en el grupo intervención (el 51,28 frente al 36,44%; RR = 1,407; IC del 95%, 1,04-1,89; $p = 0,026$).

El tratamiento de la hipertensión arterial se distribuyó como muestra la [tabla 4](#).

En cuanto a las recomendaciones de renoprotección, se encontraron diferencias no significativas de adecuación entre ambos centros, de manera que el CS de Alhaurín tenía un 66,27% de pacientes diabéticos en tratamiento, frente a un 80% en el CS Puerta Blanca (RR = 1,207; IC del 95%, 0,99-1,46), aunque cabe señalar que hubo un 11,7% más de pacientes de este último centro, con respecto a Alhaurín en los que no se pudo recabar el dato.

Por último, la utilización de hipolipemiantes se resume en la [tabla 5](#).

Discusión

El objetivo general del estudio era determinar el impacto de la implementación de una guía de riesgo cardiovascular en el manejo de los pacientes con alto riesgo.

En el caso de la valoración del riesgo cardiovascular, es evidente la influencia que la intervención multicomponente ha tenido en el comportamiento de los clínicos a la hora de estimar el riesgo de sus pacientes. Este aspecto es importante ya que identificar, catalogar y valorar el riesgo, controles necesarios en función del riesgo obtenido y, consecuentemente, decidir las líneas terapéuticas indicadas en cada caso, son la pieza fundamental de un tratamiento y control de parámetros bioquímicos que nos puedan indicar la

evolución del riesgo cardiovascular del paciente y minimizar con los controles los potenciales eventos. Llama la atención la diferencia significativa en la proporción de ex fumadores entre ambos centros, atribuible al despliegue del programa de intervención en deshabituación tabáquica existente desde 2002 en el centro del grupo intervención.

Asimismo, las diferencias obtenidas en las pautas de antiagregación muestran claramente que la aplicación de una GPC y su evaluación permanente son capaces de modificar y unificar los criterios de antiagregación de los profesionales y, consecuentemente, mejorar de forma clara en los pacientes los beneficios de esta medida.

No obstante, el estudio tiene como limitaciones: el número de pacientes con ausencias de registros en algunos parámetros (en algunos casos, mayores del 10%), las posibles diferencias poblacionales, atribuibles a que un centro de salud era urbano en una zona en expansión y el otro de una zona rural, y las diferencias en evolución de algunos factores de riesgo (diabetes, tabaquismo, etc.). En este sentido, los pacientes del centro de salud del grupo control tenían más edad, lo que podría explicar una mayor incidencia de hipertensos en este grupo. Asimismo, la diferencia en el desarrollo de programas de cada centro de salud (hipertensión, tabaquismo, atención a diabéticos, etc.), junto con la distinta fase de migración al nuevo sistema de historia clínica informatizada entre ambos centros, podría explicar algunas de las diferencias basales de ambas muestras. En este sentido, se necesitarían estudios diseñados por grupos y con análisis multinivel para poder detectar el efecto de estos factores en los resultados.

En el campo de la renoprotección de diabéticos, quedan incertidumbres sin despejar que dificultan el establecimiento de recomendaciones concluyentes. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) han demostrado efectividad frente a placebo en el retardo de la progresión de la enfermedad renal en diabéticos hipertensos, pero, probablemente, a expensas de disminuciones significativas de la presión arterial, aunque no se ha demostrado cuál es el origen exacto de este efecto¹⁶. La cuestión de la efectividad de los IECA frente a ARA-II en la renoprotección de pacientes diabéticos tipo 2 no tiene una respuesta contundente en la actualidad¹⁷. Los resultados de los ensayos RENAAL¹⁸, IRMA-2¹⁹, IDNT²⁰ o DETAII²¹ no ofrecen resultados concluyentes de superioridad de ARA-II sobre IECA, aunque sí de los beneficios renoprotectores de

Tabla 4 Fármacos antihipertensivos utilizados

	Puerta Blanca, n (%)	Alhaurín, n (%)
IECA	35 (60,3)	40 (57,1)
ARA-II	17 (29,3)	16 (22,9)
Diuréticos	2 (3,4)	21 (30)
Antagonistas del calcio	6 (10,3)	8 (11,4)
Bloqueadores alfa	0	2 (2,9)
Total	58 (45,3)	70 (54,7)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II;

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Tabla 5 Fármacos hipolipemiantes empleados

	Puerta Blanca, n (%)	Alhaurín, n (%)	Total, n (%)
No procede	65 (55,5)	75 (63,5)	140 (59,5)
Atorvastatina	19 (16,2)	7 (5,9)	26 (11)
Simvastatina	16 (13,6)	22 (18,64)	38 (16,1)
Fluvastatina	6 (5,1)	4 (3,3)	10 (4,2)
Pravastatina	3 (2,5)	3 (2,5)	6 (2,5)
Fibratos	3 (2,5)	5 (4,2)	8 (3,4)
Lovastatina	2 (1,7)	2 (1,6)	4 (1,7)
Otros	3 (2,5)	0	3 (1,2)
Total	117 (100)	118 (100)	235 (100)

ARA-II y una menor incidencia de tos y angioedema. Otros estudios, como HOPE, STOP, FACET, LIFE, VALIANT, CHARM, no han tenido suficientes pacientes diabéticos para responder a esta cuestión.

Al igual que en otros estudios de modificación de prácticas clínicas, las diferencias encontradas entre ambos centros nos animan a continuar en el camino emprendido. Como valor añadido, se ha conseguido aumentar la rigurosidad en el registro de datos en las historias y un control más intensivo de los factores de riesgo. De igual modo la aplicación de la guía ha servido para mejorar la variabilidad en las intervenciones terapéuticas, aunque aún hay márgenes de mejora para los próximos años. Quedan por dilucidar qué factores contribuyen con mayor peso a que los médicos de familia incorporen las recomendaciones de la evidencia en este campo, la identificación de barreras para la toma de decisiones compartidas con los pacientes a la hora de garantizar el cumplimiento terapéutico, así como la indagación acerca del coste-efectividad de las estrategias de implementación de GPC.

Lo conocido del tema

- El mayor riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos exige un control de factores más exhaustivo.
- Diversos estudios realizados en nuestro medio han puesto de manifiesto que hay una amplio margen de mejora en el control de los distintos factores.
- La variabilidad de prácticas clínicas puede beneficiarse de la implementación de guías mediante intervenciones multicomponentes.

Qué aporta este estudio

- El despliegue de una intervención multifactorial consigue modificar el abordaje global y la sistemática de registro de los clínicos en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.
- Mediante la implementación de una guía se han conseguido mejorar las cifras de pacientes con el riesgo cardiovascular calculado.
- Se consigue unificación y adherencia en algunas pautas terapéuticas (antiagregación), aunque persisten áreas de mejora en otras, como el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante.

Bibliografía

1. Redón J. Control de la hipertensión arterial basado en la automedición ambulatoria de la presión arterial: Estudio APACHE. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:728-33.
2. Estudio DISEHTAC II: diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial en Cataluña. Comparación con los datos de 1996. *Aten Primaria*. 2005;35:7-11.
3. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
4. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
5. Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med*. 1990;30:709-14.
6. Lohr KN, Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. En: Field MJ, Lohr KN, editors. *Guidelines for clinical practice. From development to use*. Washington: National Academy Press; 1992.
7. Campbell F, Dickinson HO, Cook JVF, Beyer FR, Eccles M, Mason JM. Methods underpinning national clinical guidelines for hypertension: describing the evidence shortfall. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:47.
8. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N Engl J Med*. 1993;329:1271-4.
9. The Cochrane Review Group on Effective Practice Organisation of Care (EPOC). Getting evidence into practice. *Eff Health Care*. 1999;5:1-16.
10. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment*. 2004;8 doi:10.1016/j.aprim.2008.09.006.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee *JAMA*. 2003;289:2560-72.
13. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002.
14. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-8.
15. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:963-80.
16. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
17. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: is there a winner? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1358-60.
18. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
19. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
21. Barnett HA, Stephen CB, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.