

# Pengaruh renoprotektif inhibitor angiotensin converting enzyme (ACE) pada progresivitas penyakit ginjal diabetik

Mochammad Sja'bani dan I Gde Raka Widiana

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr Sardjito, Yogyakarta

## ABSTRACT

Mochammad Sja'bani and I Gde Raka Widiana – *Renoprotective effects of ACE inhibitors on the progression of diabetic kidney disease*

Functional and structural abnormalities in diabetic kidney disease lead to intraglomerular hypertension and albuminuria. Systemic hypertension and genetically inherited defect on autoregulation in preglomerular arterioles will enhance kidney injury in those patients. ACE inhibitors could reduce albuminuria in patients with diabetic nephropathy and animal models. Hemodynamic improvement manifested by the reduction of albuminuria by ACE inhibitors is only seen in the experimental studies. However, recent studies have shown that ACE inhibitors, especially captopril, could give protective effects on kidneys in insulin-dependent diabetics with nephropathy. Captopril also reduces the risk of death, dialysis, and kidney transplantation in those patients.

**Key words:** diabetes mellitus – kidney disease – ACE inhibitors – albuminuria – kidney preservation

(Berkala Ilmu Kedokteran, Vol. 27, No. 1, Maret 1995)

## PENGANTAR

Nefropati diabetik (NfD) masih merupakan problem klinis sebagian penderita diabetes mellitus (DM). Komplikasi ginjal ini menyebabkan mortalitas tinggi dan dini pada penderita. Borch-Johnsen *et al.*<sup>1</sup> melaporkan bahwa mortalitas relatif penderita DM tipe I dengan proteinuria persisten mencapai 100 kali pada umur 35 tahun. Mortalitas relatif ini adalah 3,5 kali pada penderita *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) dengan proteinuria.<sup>2</sup> Kematian penderita sebagian besar disebabkan oleh gagal ginjal.<sup>3,4</sup> Penderita *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) dengan NfD umumnya mengalami gagal ginjal kronik setelah 19 tahun menderita DM. Penderita NIDDM dengan NfD

umumnya mengalami gagal ginjal kronik setelah 8 tahun menderita DM.<sup>3</sup>

Pada awal timbulnya DM, terapi NfD ditujukan pada pencegahan atau minimal menghambat timbulnya proteinuria persisten atau NfD klinis dan menurunnya fungsi ginjal.<sup>6,7</sup> Pada stadium awal kontrol optimal gula darah dan tekanan darah merupakan strategi pengobatan utama.<sup>8</sup> Obat antihipertensi yang dipakai hendaknya tidak mengganggu toleransi gula, profil lipid dan kalau mungkin memperbaiki resistensi insulin.<sup>9</sup>

Beberapa studi akhir-akhir ini melaporkan bahwa inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) dapat menurunkan albuminuria. Pada percobaan binatang yang dibuat DM inhibitor ACE dilaporkan dapat menurunkan proteinuria dan/atau menurunkan cedera glomerulus, menurunkan tekanan kapiler glomerulus dan menurunkan tekanan darah sistemik.<sup>10,11,12,13,14</sup> Pada manusia pengaruh ACE ini dilaporkan menurunkan proteinuria<sup>15,16,17,18,19</sup> walaupun Valvo *et al.*<sup>20</sup>

M Sja'bani and I Gde Raka Widiana, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University/ Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia

melaporkan penurunan ini tidak bermakna. Hubungan penurunan albuminuria dengan hambatan gagal ginjal masih kontroversi.

Masalahnya adalah apakah penurunan albuminuria oleh inhibitor ACE pada penderita memberikan perlindungan fungsi ginjal? Pada makalah ini akan diuraikan pengaruh inhibitor ACE terhadap perlindungan fungsi ginjal (renoprotektif) pada penyakit ginjal diabetik.

## PEMBAHASAN

### Diabetes mellitus dan ginjal

Diabetes mellitus mengakibatkan perubahan sistemik dan lokal di ginjal. Pengaruh sistemik diabetes terhadap ginjal terutama disebabkan oleh ekspansi cairan ekstraselular. Pengaruh ini juga disebabkan oleh aktivasi hormon-hormon glukoregulator dan vasoregulator. Khususnya di ginjal perubahan awal yang terjadi merupakan perubahan fungsional tanpa perubahan struktural/histologik. Pada tikus percobaan diabetes mellitus mengakibatkan laju filtrasi glomerulus. Perubahan ini terutama disebabkan oleh adanya vasodilatasi arteriola afferen dan efferen. Hiperfiltrasi glomerulus juga disebabkan oleh meningkatnya perbedaan tekanan transkapiler glomerulus.<sup>21</sup> Bukti-bukti ini juga didukung oleh penemuan yang melaporkan bahwa hipertensi glomeruler sangat bertanggungjawab terhadap kemunduran hemodinamik dan kerusakan glomerulus.<sup>22</sup> Huang *et al.*<sup>23</sup> yang melakukan studi pada tikus percobaan juga melaporkan adanya perubahan hemodinamik intrarenal ini. Perubahan ini mungkin diperantarai oleh angiotensin II. Meningkatnya aktivitas Na-K ATPase pada *loop Henle* pada korteks dan medula ginjal diduga ikut berperan pada mekanisme gangguan hemodinamik ginjal.<sup>24</sup> Tromboxan A<sub>2</sub>, PDGF (*platelet derived growth factor*) diduga merupakan mediator dari peranan trombosit terhadap gangguan ginjal diabetik.<sup>25</sup> Aktivasi faktor koagulasi akibat proses metabolik juga diduga berperan pada perubahan-perubahan ini.<sup>2</sup> Hiperlipidemia merupakan faktor yang penting pada perubahan-perubahan di ginjal.<sup>27</sup>

Diduga hanya 30-50% penderita DM tipe I yang berkembang menjadi nefropati diabetika.<sup>28</sup>

Hal ini dapat diterangkan dengan adanya predisposisi genetik pada kelompok penderita ini. Predisposisi genetik ini dapat ditunjukkan pada percobaan dengan model tikus. Dilaporkan bahwa adanya defek autoregulasi ginjal terhadap tekanan darah sistemik akan memberi kecenderungan kerusakan ginjal diabetik. Akibat gangguan ini resistensi preglomeruler terhadap tekanan darah sistemik akan berkurang. Akibatnya glomerulus akan peka terhadap cedera akibat hipertensi sistemik.<sup>29</sup> Pada beberapa anggota keluarga penderita DM ditemukan resorpsi tubulus yang terlalu efisien. Gangguan ini mungkin menunjukkan adanya peranan genetik terhadap potensi komplikasi ginjal pada diabetes.<sup>30</sup> Viberti<sup>31</sup> juga melaporkan pengaruh genetik ini pada patogenesis penyakit ginjal diabetik. Orang tua dari penderita dengan nefropati diabetika dilaporkan memiliki kecepatan *countertransport* Na/Li eritrosit yang lebih tinggi daripada orang tua penderita tanpa nefropati. *Countertransport* Na/Li merupakan determinan yang paling kuat terhadap timbulnya albuminuria, hipertensi, kendali gula darah dan lama diabetes. Resistensi insulin yang terutama dijumpai pada DM tipe II berkorelasi dengan *countertransport* Na/Li ini.<sup>32</sup>

Pada stadium lanjut perubahan ginjal diabetik terutama ditandai dengan kelainan struktural. Dengan adanya akumulasi *basement like material* pada membrana basalis glomerulus maka selektivitas glomerulus terhadap makromolekul akan terganggu. Gangguan selektivitas ini terjadi pada selektivitas elektrostatis maupun porus.<sup>33</sup> Hal ini mengakibatkan lolosnya makromolekul terutama albumin ke dalam filtrat glomerulus.<sup>34</sup> Perubahan ini disebabkan oleh perubahan struktur kimiawi dari membrana basalis glomerulus akibat proses glikosilasi struktur protein.<sup>35</sup> Proses ini akhirnya akan menyebabkan ekspansi membrana basalis dan matriks mesangium. Hal ini juga akhirnya akan merangsang proses glomerulosklerosis dengan manifestasi gagal ginjal.<sup>34</sup>

### Pengaruh inhibitor ACE terhadap albuminuria

Pada awal penyakit ginjal diabetik, albuminuria ditemukan dengan uji celup (*dipstick*) negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekskresi albumin

urin dibawah 300 mg per 24 jam.<sup>36</sup> Pada stadium ini mikroalbuminuria yang timbul sebagian besar disebabkan oleh kelainan fungsional di ginjal. Mikroalbuminuria dapat dipandang sebagai faktor prediktif terhadap kecenderungan untuk berkembang menjadi nefropati diabetika di kemudian hari.<sup>37</sup> Parameter ini sangat penting untuk menentukan prognosis penderita dan hasil terapi yang diberikan.

Obat-obat yang tergolong inhibitor ACE akhir-akhir ini terbukti dapat menurunkan albuminuria pada penderita DM dengan atau tanpa hipertensi. Beberapa uji coba klinik yang dilakukan dengan menggunakan captopril, enalapril atau lisinopril pada penderita NIDDM atau IDDM dengan evaluasi 2-12 bulan menunjukkan adanya penurunan proteinuria atau albuminuria.<sup>15,16,17,19,38,39,40</sup> Sedangkan uji klinik yang dilakukan oleh Valvo *et al.*<sup>20</sup> melaporkan hanya sedikit penurunan albuminuria yang tidak bermakna. Menurunnya proteinuria pada studi di atas umumnya disertai penurunan tekanan darah akibat inhibitor ACE, kecuali yang dilaporkan oleh Taguma *et al.*<sup>19</sup> Lewis *et al.*<sup>41</sup> pada 409 subjek dengan analisis selama 4 tahun melaporkan penurunan proteinuria secara bermakna pada kelompok captopril dibandingkan dengan plasebo. Sebagian besar pasien menderita hipertensi sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh penurunan tekanan darah akibat inhibitor ACE terhadap penurunan albuminuria tidak dapat dikesampingkan. Menurunnya albuminuria ini diduga disebabkan oleh menurunnya laju filtrasi glomerulus akibat menurunnya tekanan darah sistemik. Namun inhibitor ACE diduga memiliki pengaruh tambahan terhadap resistensi vasa efferen akibat pengaruhnya terhadap hambatan pembentukan angiotensin II. Dengan perubahan keseimbangan tonus vasa afferen dibandingkan vasa efferen maka tekanan intraglomeruler akan menurun. Penurunan tekanan intraglomeruler ini akan menurunkan laju filtrasi glomerulus dan akan menurunkan albuminuria.<sup>27</sup> Efek yang menguntungkan dari inhibitor ACE mungkin dapat dilihat sebagai perbaikan hemodinamik intrarenal, apabila kelainan patologi ginjal ini terjadi pada tahap dini.<sup>41</sup> Pada tahap lanjut penurunan albuminuria tidak berkorelasi dengan hambatan terhadap gagal ginjal terminal.<sup>42</sup>

## Inhibitor ACE dan fungsi ginjal

Pada binatang percobaan dengan ginjal diabetik telah terbukti bahwa inhibitor ACE dapat secara nyata melindungi histologi ginjal, menghambat progresi glomerulosklerosis disamping menurunkan albuminuria. Perbaikan ini berkorelasi dengan perbaikan hemodinamik berupa penurunan tekanan hidrolis glomerulus disamping tekanan darah sistemik. Perbaikan ini mungkin melindungi ginjal terhadap cedera glomerulus.<sup>10,11,12,13,14,33,43,44</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Bauer *et al.*,<sup>45</sup> Bjorck *et al.*<sup>46</sup> menunjukkan bahwa enalapril disamping dapat menurunkan proteinuria juga dapat menghambat progresi penyakit ginjal pada penderita nefropati diabetika. Sja'bani *et al.*<sup>18</sup> dengan uji klinik acak tersamar ganda melaporkan bahwa captopril dapat menstabilisasi kadar kreatinin pada penderita DM tipe II dengan albuminuria. Kadar kreatinin ini sedikit meningkat pada kelompok kontrol yang mendapat plasebo evaluasi selama 8 minggu.

Suatu studi multisenter yang melibatkan 30 pusat klinik di Amerika Serikat dan Kanada menggunakan captopril pada penderita IDDM dengan nefropati diabetika. Uji klinik acak tersamar ganda yang dilakukan oleh Collaborative Study Group ini melibatkan 409 subjek.<sup>41</sup> Penderita yang dimasukkan ke dalam penelitian adalah penderita IDDM dengan ekskresi protein urin 500 mg per hari atau lebih dan kadar kreatinin serum 2,5 mg/dl atau kurang. Parameter utama yang diukur adalah berlipatnya (*doubling*) kadar kreatinin waktu masuk. Selain itu angka kematian, dialisis dan transplantasi ginjal juga diamati pada kedua kelompok. Setelah dilakukan pengacakan penderita mendapat captopril 3 × 25 mg sehari (207 orang) atau plasebo (202 orang) dengan target penurunan tekanan darah sistolik dibawah 140 mm Hg dan diastolik dibawah 90 mm Hg. *Follow-up* rerata 2,7 tahun, maksimum 4,8 tahun. Peningkatan rerata kadar kreatinin serum pada kelompok captopril adalah 0,2 ± 0,8 mg/dL per tahun, lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo yang meningkat dengan rerata 0,5 ± 0,8 mg/dl per tahun. Secara keseluruhan pada kelompok captopril terjadi penurunan risiko kadar kreatinin berlipat sebesar 48%. Pada subkelompok dengan kadar

kreatinin serum awal 2,0 mg/dl penurunan risiko ini sebesar 76%, dengan kadar kreatinin serum awal 1,5 mg/dl sebesar 55%, dan dengan kadar kreatinin serum awal 1,0 mg/dl sebesar 17%. Di antara penderita dengan kadar kreatinin serum waktu masuk kurang dari 1,5 mg/dl, kadar kreatinin serum meningkat  $0,1 \pm 0,4$  mg/dl per tahun pada kelompok captopril dibandingkan dengan  $0,2 \pm 0,4$  mg/dl per tahun pada kelompok plasebo ( $p > 0,05$ ). Namun diantara penderita dengan kadar kreatinin serum awal diatas 1,5 mg/dl, peningkatan kreatinin serum pada kelompok captopril adalah  $0,6 \pm 1,2$  mg/dl per tahun berbeda bermakna dibandingkan dengan  $1,4 \pm 1,2$  mg/dl per tahun pada kelompok plasebo ( $p=0.002$ ). Kecepatan penurunan klirens kreatinin adalah  $11 \pm 21\%$  per tahun pada kelompok captopril dibandingkan dengan  $17 \pm 20\%$  per tahun pada kelompok plasebo ( $p=0,03$ ). Kecepatan penurunan klirens kreatinin ini lebih nyata pada kelompok penderita dengan kadar kreatinin 1,5 mg/dl atau lebih, yakni  $23 \pm 25\%$  per tahun pada kelompok captopril dibandingkan dengan  $37 \pm 25\%$  per tahun pada kelompok plasebo ( $p=0,01$ ). Hal ini menunjukkan captopril bermanfaat dalam menghambat progresi gagal ginjal penderita IDDM dengan nefropati. Manfaat ini ditunjukkan pada kadar kreatinin yang lebih tinggi. Perlindungan ginjal ini juga ditunjukkan pada parameter kematian, dialisis atau transplantasi ginjal. Ternyata penderita yang meninggal atau memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal ditemukan pada 23 penderita pada kelompok captopril dan 42 penderita pada kelompok plasebo ( $p=0.006$ ). Captopril menyebabkan penurunan 50% risiko kematian, dialisis atau transplantasi ginjal. Melalui penelitian dengan jumlah sampel yang cukup besar dan *follow-up* dalam jangka panjang terbukti bahwa captopril memberikan perlindungan yang baik terhadap ginjal diabetik.

## KESIMPULAN

Diabetes mellitus mengakibatkan perubahan-perubahan fungsional dan struktural pada ginjal. Hipertensi intraglomeruler memegang peranan penting dalam patogenesis penyakit ginjal diabetik. Hipertensi sistemik dan kelainan autoregulasi pada vasa aferen ginjal mempercepat

proses patologi ginjal. Obat inhibitor ACE terbukti dapat menurunkan albuminuria pada penderita diabetes dan binatang percobaan. Perbaikan hemodinamik ginjal akibat penurunan albuminuria oleh inhibitor ACE hanya dapat diperlihatkan pada binatang percobaan. Akhirnya ini inhibitor ACE khususnya captopril juga memperlihatkan efek perlindungan fungsi ginjal dan menurunkan risiko kematian, dialisis atau transplantasi ginjal pada penderita diabetes mellitus tergantung insulin dengan nefropati.

## KEPUSTAKAAN

1. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28:590-96.
2. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:1499-504.
3. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Keiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: An epidemiologic study. *Diabetologia*. 1983; 25:496-501.
4. Flynn CT. Self Care by blind diabetic on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Diabetic Nephropathy*: 1982; 23.
5. Avram MM. Diabetic nephropathy. An experience from first report to the 1980's. *Diabetic Nephropathy*: 1980; 11:3.
6. Cameron JS, Challoh S. Treatment of end-stage renal failure due to diabetes in United Kingdom. *Lancet* 1986; 962-6.
7. Friedman EA. Defensive medicine in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28:120-3.
8. Viberti GC, Keen H. The pattern of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33:686-92.
9. Moeljanto D. What is the clinical impact of insulin resistance as risk factor. Lunch symposium kongres nasional VIII Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia. 1990; Hal 1-25. Yogyakarta.
10. Andersen S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitor in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in rats. *J Clin Invest* 1986; 77:1993-2000.
11. Andersen S, Clary LE, Riley SL, Troy JL. Acute infusion of calcium channel blocker reduces glomerular capillary pressure in rat with reduced

- mass (Abstract). *Kidney Int* 1987; 33:370.
12. Brunner FP, Thiel G, Hermle M, Mihatsch M. Longterm enalapril (E) and verapamil (V) in rats with reduced renal mass (Abstract). *Kidney Int* 1987; 33:380.
  13. Dworkin L, Grosser M, Fainer H, Ullian M, Randozzo J, Parker M. Both converting enzyme inhibitor (CEI) and vasodilator reduces glomerular capillary pressure (GCP) and injury in uninephrectomized (UNX) spontaneously hypertensive rats (SHR) (Abstract). *Kidney Int* 1987; 33:383.
  14. Johnston CI, Jackson B. Overview: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Kidney Int* 1987; 31:S154-6.
  15. Heeg JE, de-Jong PE, van-der-Hein GK, de-Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987; 32:78-83.
  16. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Nielsen MD, Giese J. Effect of captopril on kidney function in insulin dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J* 1986; 293:467-70.
  17. Marre M, Leblanc H, Soares L, Guyenne TT, Manard J, Pasca P. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with Persistent Microalbuminuria. *Br Med J* 1987; 294:1448-52.
  18. Sja'bani M, Raka-Widiana IG, Asdie AH. Pengaruh captopril pada albuminuria diabetes mellitus. *Medika XX* 1994; (8):41-47.
  19. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monna H, Ishizaki M, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria on azotemic Diabetics. *N Engl J Med* 1985; 313:1618-20.
  20. Valvo E, Bedogna V, Casagrande P, Antiga L, Zamboni M, Bommartini F, et al. Captopril in Patients with type 2 diabetes and renal insufficiency. systemic and renal hemodynamic alteration. *Am J Med* 1988; 85:344-8.
  21. Hostetter TH. The case for intrarenal hypertension in the initial and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72:375-80.
  22. Meyer TT, Andersen S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987; 31:752-9.
  23. Huang WC, Ploth DW, Navar LG. Angiotensin mediated alteration in nephron function in goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol* 1982; 12: F553-60.
  24. Rasch R. Non glomerular lesion in diabetic kidney. *Nephrology* 1988; 2:744-57.
  25. Donadio JV, Ilstrup DM, Holley KE, Remero JC. Platelet inhibitor treatment of diabetic nephropathy: A ten year prospective study. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 3-15.
  26. Weening JJ, Beuber JJB, Grond J, Elema JD. Genetic factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1986; 21: 744-9.
  27. Keane WF, Andersen F, Aurel M, de-Zeeuw D, Narino RG, Povar G, Angiotensin converting inhibitor and progressive renal insufficiency. current experience and future directions. *Annal Intern Med* 1989; 111:503-16.
  28. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in Maturity Onset Diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-60.
  29. Tolin JP, Raij L. Genetic factor and susceptibility to diabetic nephropathy (Letter to editor) *N Eng J Med* 1988; 313: 180-1.
  30. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1988; 381: 140-145.
  31. Viberti GC. Pathogenesis of nephropathy: an update. *Diabetes News*. 1990; 11: 1-4.
  32. Viberti GC. Pathophysiology of renal and vascular disorders in insulin-dependent diabetes. *Am J Hypertens* 1993; 6:135-9S.
  33. Michel JB, Dassaule JC, Chaudat L, Nochy D, Corval P, Menard J. Renal damage induced in clipped kidney of one clip, two-kidney hypertensive rats during normalization of blood pressure by converting inhibition. *Kidney Int* 1987; 31:673-89.
  34. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: BM Brenner, FC Rector Jr (editors). *The Kidney*. 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986; 1377-97.
  35. Steffes MW, Buchwald H, Wigness WD, Grappolli TJ, Rupp MW, Rochde TD, et al. Diabetic nephropathy in uninephrectomized dog: Microscopic lesion after one year. *Kidney Int* 1982; 21:721-4.
  36. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89.
  37. Viberti GC, Jarret RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982; 1430-32.
  38. Flack JR, Molyneaux K, Yue DK. Regression of microalbuminuria: Results of a controlled study, indapamide versus captopril. *J Cardiovas Pharmacol* 1993; 22:75-7.
  39. Hermans MR, Ketelsleger JM, Lambert EA.

- Three years evaluation of albuminuria with an angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril (Abstract). Vth European Meeting on Hypertension, Milan, 1991.
40. Lelande G. Role of Perindopril in diabetic patients. Naskah Lengkap Simposium Nasional Perkembangam Mutakhir Endokrinologi Metabolisme. 1991; hal. 447-81. Surabaya.
  41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the collaborative study group, The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
  42. Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: An overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 140-7S.
  43. Pelayo JC, Harris DCH, Shanley PF, Miller GJ, Schrier RW. Glomerular hemodynamic adaptation in remnant nephrons. effect of verapamil. *Am J Physiol* 1988; 23:F425-31.
  44. Zatz R, Dunn BR, Mayor TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *Kidney Int* 1986; 77:1925-30.
  45. Bauer JH, Reams GP, Hewett J. A randomized double blind placebo-controlled trial to evaluate the effect of enalapril in patients with clinical diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:443-57.
  46. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 293: 471-4.