

Inhibición directa de la renina: de la fisiología a la farmacología y las implicaciones clínicas

Aspectos emergentes del sistema renina-angiotensina en la diabetes: ¿cómo abordar su traslación a la clínica?

Susana Ravassa^a, Arantxa González^a y Javier Díez^{a,b,*}

^aÁrea de Ciencias Cardiovasculares, Centro para la Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^bDepartamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Palabras clave:

Diabetes
Renina
Pro-renina
Angiotensina

Keywords:

Diabetes
Renin
Prorenin
Angiotensin

RESUMEN

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel determinante en la aparición de complicaciones cardiovasculares y renales en el contexto de la diabetes mellitus. Las acciones del sistema renina-angiotensina incluyen no sólo las dependientes de la producción de angiotensina II, sino también las resultantes de la activación del sistema renina-pro-renina/receptor de la pro-renina. En los últimos años, diversos estudios clínicos y experimentales señalan la implicación del sistema renina-pro-renina/receptor de la pro-renina en el daño de órganos diana en la diabetes mellitus. Este artículo revisa los principales estudios que han contribuido a una mayor comprensión de dicho sistema y de su papel como posible diana terapéutica en la diabetes mellitus.

Emerging Understanding of the Renin-Angiotensin System in Diabetes: How Can It Be Applied Clinically?

ABSTRACT

The renin-angiotensin system is a key determinant of the appearance of cardiovascular and renal complications in patients with diabetes mellitus. The actions of the renin-angiotensin system include not only those dependent on the production of angiotensin II but also those that result from activation of the renin-prorenin/prorenin-receptor system. In recent years, a range of clinical and experimental studies have indicated that the renin-prorenin/prorenin-receptor system is involved in target organ damage in diabetes mellitus. This paper contains a review of the main studies that have contributed to a better understanding of this system and its potential role as a therapeutic target in diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal constituyen una de las principales causas de morbilidad en la diabetes mellitus (DM). El sistema renina-angiotensina (SRA) contribuye de manera importante a las complicaciones cardiovasculares y renales de la diabetes. El conjunto de acciones desencadenadas por el SRA no sólo incluye las dependientes de la producción de angiotensina II, sino que también es necesario considerar los efectos derivados de la activación del sistema renina-pro-renina/receptor de la pro-renina (R-PR/RPR), tanto sistémico como local (fig.1). Es bien sabido que el SRA sistémico ejerce un importante papel en la regulación de la presión sanguínea y de la homeostasis hidrosalina, mientras que el SRA tisular se ha asociado con el daño órgano-tisular¹. En este

sentido, es interesante señalar que las acciones del SRA sistémico y local en la DM parecen ser discordantes². Por ejemplo, se ha descrito una presencia de renina desproporcionadamente elevada en el riñón de pacientes diabéticos², cuando la cantidad circulante de esta enzima se encuentra por debajo de lo normal en el mismo tipo de pacientes³. Estas observaciones indican la posibilidad de que la inhibición del SRA sistémico en la DM pueda causar efectos adicionales e independientes de la presión arterial que indicarían una actividad del SRA tisular incrementada⁴. Aunque los mecanismos subyacentes a esta discordancia son desconocidos, se ha propuesto que, además del SRA intracelular⁵, las acciones resultantes de la interacción de la renina y la pro-renina con el RPR podrían explicar la alta actividad del SRA tisular y la baja actividad del SRA plasmático que se dan en la DM⁶.

*Autor para correspondencia: Área de Ciencias Cardiovasculares, CIMA, Avda. Pío XII 55, 31008 Pamplona, Navarra, España.
Correo electrónico: jadimar@unav.es (J. Díez).

Abreviaturas

SRA: sistema renina-angiotensina.
 R-PR: renina-pro-renina.
 RPR: receptor de la pro-renina.
 RM6-P: receptor manosa 6-fosfato.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 ARA: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II.

RECEPTOR DE LA PRO-RENINA

Hasta el momento se han caracterizado dos receptores de la pro-renina: un receptor funcional específico (RPR) y un receptor catabólico de expresión ubicua (el receptor manosa 6-fosfato [RM6-P])⁷. El RPR es una proteína de 350 aminoácidos con un único dominio transmembrana que presenta afinidad nanomolar tanto en la unión a la pro-renina como a la renina^{8,9}. El gen del RPR está ampliamente expresado en humanos, con una alta presencia de su ARN mensajero en el cerebro, el corazón y la placenta y en menor grado en el hígado, el páncreas y el riñón, así como una débil expresión en el pulmón y en el músculo esquelético⁸. También se ha observado expresión de RPR en la retina humana¹⁰. La unión de la renina y la pro-renina al RPR tiene cuatro efectos. Primero, se incrementa la actividad catalítica de la renina (unas 5 veces más en comparación con la renina soluble) para generar angiotensina I en la superficie celular, lo que da lugar a la ulterior formación de angiotensina II vía enzima de conversión de angiotensina (ECA) local^{8,10,11}. Segundo, se induce el despliegue de pro-renina, lo cual le confiere actividad para la generación de angiotensina I, y secundariamente angiotensina II^{8,12}. Por lo tanto, estos dos primeros efectos promueven las acciones resultantes de la interacción de la angiotensina II con el receptor de tipo 1 (AT1). Tercero, la pro-renina activa las vías celulares mediadas por las proteinquinasas p44/p42 activadas por mitógenos (p44/p42 MAPK) o las proteinquinasas 1/2 reguladas extracelularmente (ERK1/2), cuya implicación

en procesos proliferativos, proinflamatorios y profibróticos ha sido ampliamente demostrada^{8,13-17}. En este sentido, la estimulación persistente de estas vías de señalización en presencia de inhibidores del SRA indica que la activación de las p44/p42 MAPK y de las ERK1/2 por parte de la pro-renina puede ser independiente de la generación de angiotensina II^{13,15,17}. Y cuarto, se induce la translocación de la proteína promielocítica de dedo de cinc al núcleo y la represión de la transcripción del RPR¹⁶.

Por otra parte, el receptor RM6-P (también conocido como receptor del factor de crecimiento de tipo insulina II) es una glucoproteína multifuncional de 2.150 aminoácidos que, entre otras funciones, parece mediar la captación y el procesamiento de citocinas glucosiladas y hormonas peptídicas¹⁸. En contraste con el receptor para la pro-renina no glucosilada descrito por Peters et al¹⁹, el RM6-P reconoce exclusivamente la pro-renina glucosilada que incluye la señal M6-P con una afinidad de 1 nM^{20,21}. Existen evidencias que demuestran que la pro-renina es internalizada y activada proteolíticamente de manera dependiente del RM6-P en células cardíacas de rata²¹⁻²³ y en células endoteliales humanas²⁰. Además, se han descritos acciones reguladoras de la renina mediadas por el RM6-P en cardiomiocitos de rata²⁴.

IMPLICACIÓN DEL SISTEMA RENINA-PRO-RENINA/RECEPTOR DE LA PRO-RENINA EN EL DAÑO DE ÓRGANOS DIANA

La noción de que el sistema R-PR/RPR y el sistema pro-renina/RM6-P pueden tener un papel en enfermedades cardiovasculares y renales se basa en varias evidencias experimentales y clínicas. En primer lugar, se ha demostrado que en ratas transgénicas con incremento de pro-renina circulante se desarrollan lesiones cardíacas y renales severas en ausencia de hipertensión²⁵. En segundo lugar, en ratas con sobreexpresión ubicua del RPR, se han observado mayores proteinurias y glomerulosclerosis en ausencia de hipertensión y DM²⁶. En tercer lugar, se ha descrito una asociación entre valores incrementados de pro-renina circulante con una elevada expresión renal del RPR en ratas con DM inducida por estreptozotocina y glomerulosclerosis²⁷. En cuarto lugar, se ha demostrado que la inhibición de la unión de la pro-renina al RPR mediante un péptido sintético reduce la glomerulosclerosis y la proteinuria en ratas²⁸ y ratones²⁹ diabéticos. Por último, en referencia a los estudios clínicos, se ha demostrado que

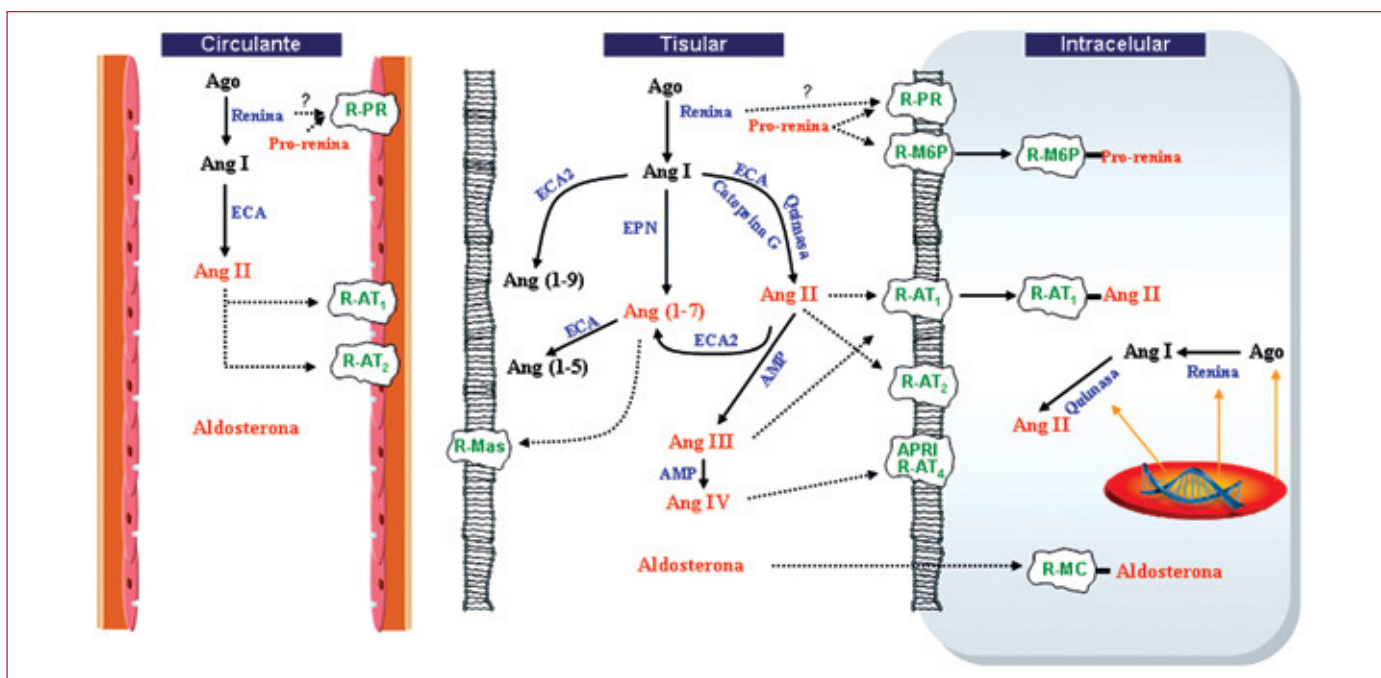


Figura 1. Esquema representativo de la presencia sistémica y tisular del sistema renina-angiotensina.

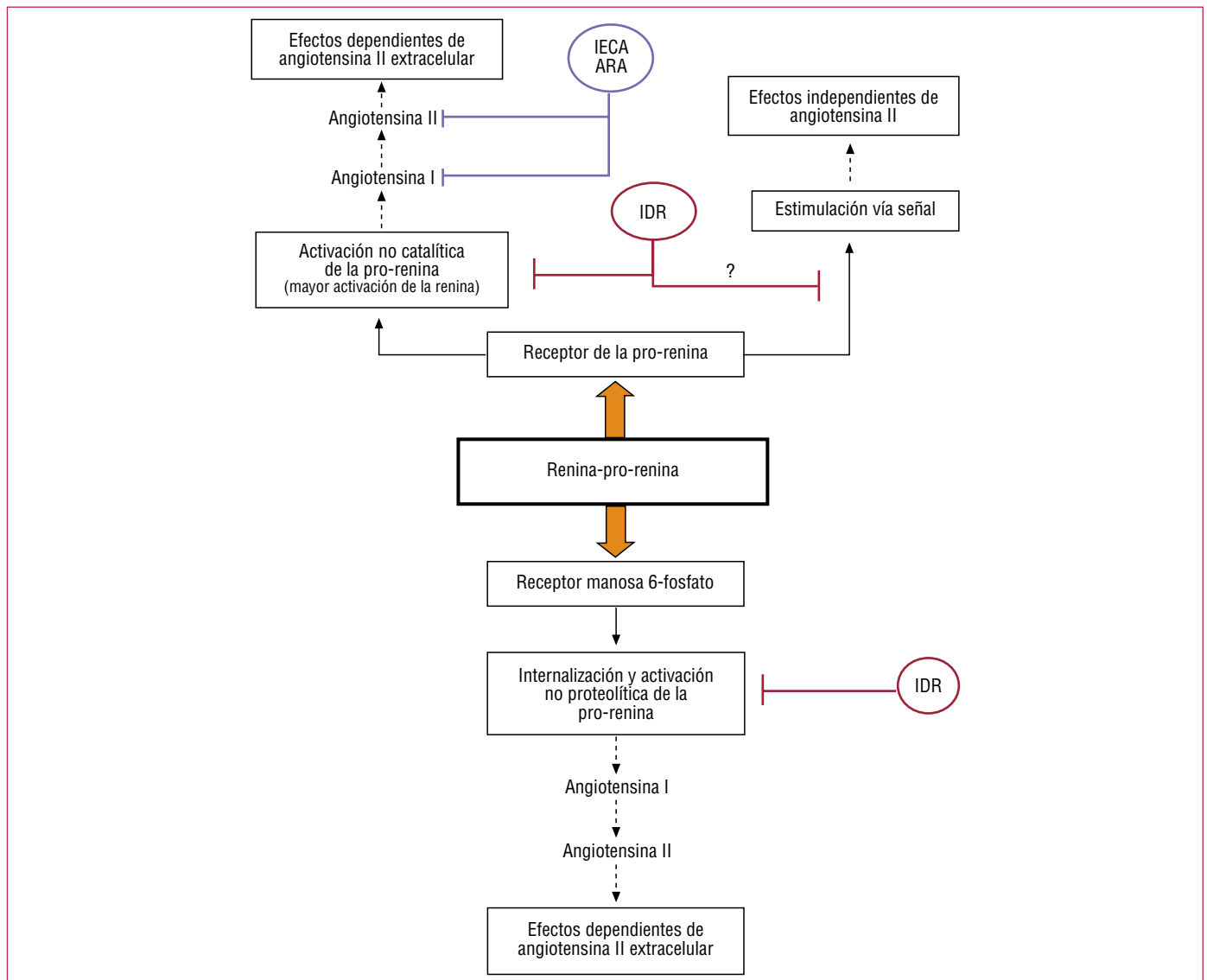


Figura 2. Representación de la interacción de las diferentes terapias utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II [ARA] e inhibidores directos de la renina [IDR]) con el sistema renina-pro-renina/receptor de la pro-renina.

el incremento en los valores de pro-renina circulante se asocia con enfermedad microvascular en pacientes diabéticos e incluso pueden precederla³⁰⁻³². Además, en estadios finales de nefropatía diabética, se ha descrito la sobreexpresión del RPR en el tejido renal³³.

También se han observado valores incrementados de expresión del RM6-P en tejido renal de ratas con diabetes experimental³⁴⁻³⁶. Asimismo, los valores séricos de RM6-P soluble, que reflejan la densidad del receptor unido a membrana en tejido, están incrementados en pacientes con DM^{37,38}. Aunque escasos, estos datos indican que podría tener lugar un incremento en la internalización y la activación de la pro-renina mediada por RM6-P en los órganos diana de los pacientes diabéticos.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-PRO-RENINA/RECEPTOR DE LA PRO-RENINA

De todo lo anterior se desprende que las estrategias farmacológicas diseñadas para interferir con el R-PR/RPR y con el sistema pro-renina/RM6-P pueden ser de interés para conseguir una mayor protección de los órganos diana en la diabetes. En este contexto, algunos hallazgos experimentales demuestran que, aunque la inhibición

directa de la renina con aliskiren no interfiere con los efectos de la pro-renina mediados por el RPR e independientes de la angiotensina II, sí que bloquea el sitio activo de la renina y la pro-renina unidas al RPR, impidiendo la generación de angiotensina I y, en consecuencia, los efectos locales dependientes de angiotensina II³⁹. Además, se ha demostrado que el aliskiren inhibe la expresión génica del RPR en ratas hipertensas TG(mRen-2)²⁷ con DM inducida por estreptozotocina⁴⁰. Por otro lado, Singh et al⁴¹ demostraron que el aliskiren se internalizaba en cardiomiocitos neonatales de manera dependiente de la dosis, lo que indica la posibilidad de que este compuesto inhiba la renina intracelular generada en células cardíacas después de la internalización de la pro-renina extracelular. Por lo tanto, la inhibición directa de la renina puede conferir una protección tisular más completa, ya que bloquea la generación tanto extracelular como intracelular de angiotensina II (fig. 2). Así, esta intervención sobre el SRA a varios niveles explicaría los efectos protectores del aliskiren en ratones transgénicos db/db con DM2, en los que la administración de dicho compuesto disminuye las complicaciones cardiovasculares⁴². Otro estudio realizado en el mismo modelo experimental demuestra que la administración de aliskiren disminuye la resistencia a la insulina, ejerce acciones renoprotectoras y previene el remodelado cardíaco.

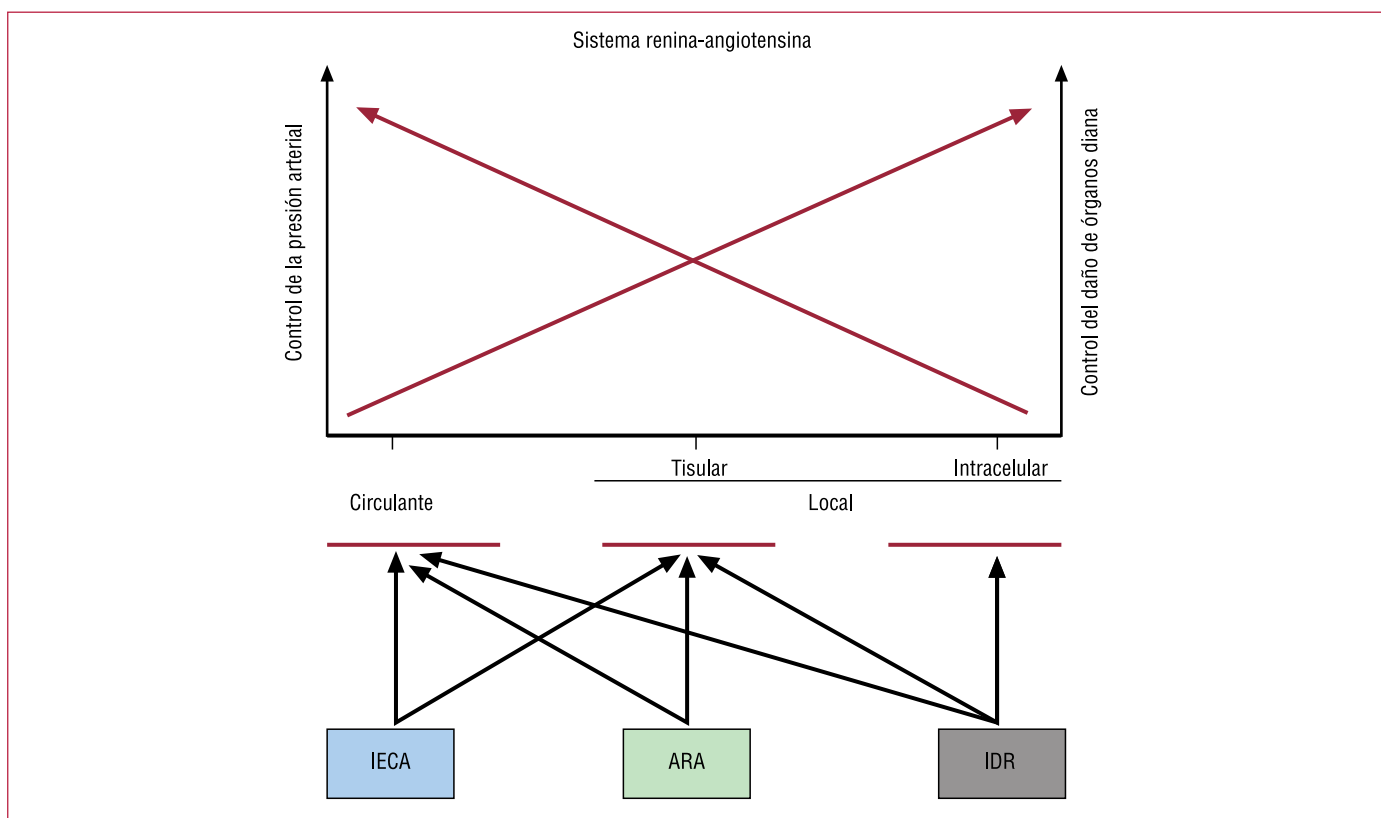


Figura 3. Representación de la interacción de las diferentes terapias utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II [ARA] e inhibidores directos de la renina [IDR]) con el sistema renina-angiotensina sistémico y tisular.

co disminuyendo la hipertrofia ventricular izquierda y mejorando la función sistólica, independientemente del efecto hemodinámico⁴³.

Estas acciones adicionales del aliskiren pueden explicar por qué este fármaco puede tener efectos beneficiosos en pacientes diabéticos en un estadio temprano, como se ha demostrado en el estudio de Cherney et al⁴⁴, en el que la administración de aliskiren a pacientes con DM1 no complicada tuvo efecto vasodilatador renal junto con una mejora en la función sistémica vascular. Actualmente, la principal estrategia terapéutica en estadios más avanzados de la DM para la prevención de la enfermedad crónica renal incluye la inhibición del SRA con inhibidores de la ECA (IECA) y antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA), por separado o en combinación. Sin embargo, una proporción considerable de pacientes sufre enfermedad renal crónica a pesar de la administración de dichos fármacos. En este sentido, cabe destacar que los pacientes tratados con bloqueadores del SRA presentan altas concentraciones de renina y pro-renina plasmáticas⁴⁵. Además, la expresión arterial del RPR está aumentada en pacientes hipertensos tratados con IECA o ARA en comparación con pacientes no tratados con esos fármacos⁴⁶. Por lo tanto, la inhibición de la renina mediada por aliskiren y la consecuente interferencia con el sistema R-PR/RPR explicarían los efectos beneficiosos de este fármaco en pacientes diabéticos incluso en presencia de terapias óptimas con IECA o ARA (fig. 3). De hecho, se ha comprobado que en pacientes con DM e hipertensión, la combinación de aliskiren con ramipril indujo una mayor reducción de la presión arterial diastólica que el tratamiento con cada uno de los fármacos por separado⁴⁷. Además, el aliskiren parece ejercer un efecto protector renal adicional independiente de su efecto hipotensor en pacientes diabéticos tratados con ARA⁴⁸⁻⁵⁰. Finalmente, en pacientes diabéticos con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, la reducción de la masa ventricular izquierda tras tratamiento con la combinación aliskiren-losartán fue superior a la producida por la monoterapia con losartán, independientemente del efecto hipotensor⁵¹.

CONCLUSIONES

El SRA, y en concreto el sistema R-PR/RPR, está implicado en la activación de diferentes vías extracelulares e intracelulares implicadas en el daño de diferentes órganos diana en el contexto de la DM. Por lo tanto, la inhibición completa del SRA, tanto en sus acciones dependientes de la angiotensina II como en las desencadenadas por la activación del sistema R-PR/RPR, mediante el uso de IECA o ARA en combinación con inhibidores directos de la renina puede incrementar la protección de los órganos diana en el tratamiento de los pacientes con DM.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danser AH. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:759-68.
2. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S107-10.
3. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2382-91.
4. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med.* 2003;20:607-21.
5. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: implications in cardiovascular remodeling. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:168-73.
6. Van den Heuvel M, Batenburg WW, Danser AH. Diabetic complications: a role for the prorenin-(pro)renin receptor-TGF-beta1 axis? *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302:213-8.
7. Nguyen G, Contrepas A. The (pro)renin receptors. *J Mol Med.* 2008;86:643-6.
8. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002;109:1417-27.

9. Nguyen G, Muller DN. The biology of the (pro)renin receptor. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:18-23.
10. Nabi AH, Kageshima A, Uddin MN, Nakagawa T, Park EY, Suzuki F. Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int J Mol Med*. 2006;18:483-8.
11. Batenburg WW, Krop M, Garrelds IM, De Vries R, De Bruin RJ, Burcklé CA, et al. Prorenin is the endogenous agonist of the (pro)renin receptor. Binding kinetics of renin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro)renin receptor. *J Hypertens*. 2007;25:2441-53.
12. Nurun NA, Uddin NM, Nakagawa T, Iwata H, Ichihara A, Inagami T, et al. Role of "handle" region of prorenin prosegment in the non-proteolytic activation of prorenin by binding to membrane anchored (pro)renin receptor. *Front Biosci*. 2007;12:4810-7.
13. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int*. 2006;69:105-13.
14. Huang Y, Noble NA, Zhang J, Xu C, Border WA. Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int*. 2007;72:45-52.
15. Saris JJ, 't Hoen PA, Garrelds IM, Dekkers DH, Den Dunnen JT, Lamers JM, et al. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension*. 2006;48:564-71.
16. Scheffé JH, Menk M, Reinemund J, Effertz K, Hobbs RM, Pandolfi PP, et al. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res*. 2006;99:1355-66.
17. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, Maschke U, Wellner M, Kvakan H, et al. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension*. 2008;51:682-8.
18. El-Shewy HM, Luttrell LM. Insulin-like growth factor-2/mannose-6 phosphate receptors. *Vitam Horm*. 2009;80:667-97.
19. Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, Kantachuesiri S, Sharp MG, et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res*. 2002;90:1135-41.
20. Admiraal PJ, Van Kesteren CA, Danser AH, Derckx FH, Sluiter W, Schalekamp MA. Uptake and proteolytic activation of prorenin by cultured human endothelial cells. *J Hypertens*. 1999;17:621-9.
21. Saris JJ, Derckx FH, De Bruin RJ, Dekkers DH, Lamers JM, Saxena PR, et al. High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1706-15.
22. Saris JJ, Derckx FH, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MA, Danser AH. Cardiomyocytes bind and activate native human prorenin: role of soluble mannose 6-phosphate receptors. *Hypertension*. 2001;37:710-5.
23. Van Kesteren CA, Danser AH, Derckx FH, Dekkers DH, Lamers JM, Saxena PR, et al. Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells. *Hypertension*. 1997;30:1389-96.
24. Hinrichs S, Heger J, Schreckenberger R, Wenzel S, Euler G, Arens C, et al. Controlling cardiomyocyte length: The role of renin and PPAR- γ . *Cardiovasc Res*. 2011;89:344-52.
25. Véniant M, Ménard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest*. 1996;98:1966-70.
26. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Takemitsu T, Nabi AH, Uddin MN, et al. Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1789-95.
27. Siragy HM, Huang J. Renal (pro)renin receptor upregulation in diabetic rats through enhanced angiotensin AT1 receptor and NADPH oxidase activity. *Exp Physiol*. 2008;93:709-14.
28. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest*. 2004;114:1128-35.
29. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1950-61.
30. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med*. 1985;312:1412-7.
31. Franken AA, Derckx FH, Schalekamp MA, Man in 't Veld AJ, Hop WC, Van Rens EH, et al. Association of high plasma prorenin with diabetic retinopathy. *J Hypertens Suppl*. 1988;6:S461-3.
32. Deinum J, Rønn B, Mathiesen E, Derckx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:1006-10.
33. Takahashi K, Yamamoto H, Hirose T, Hiraishi K, Shoji I, Shibasaki A, et al. Expression of (pro)renin receptor in human kidneys with end-stage kidney disease due to diabetic nephropathy. *Peptides*. 2010;31:1405-8.
34. Flyvbjerg A, Kessler U, Kiess W. Increased kidney and liver insulin-like growth factor II/mannose-6-phosphate receptor concentration in experimental diabetes in rats. *Growth Regul*. 1994;4:188-93.
35. Flyvbjerg A, Landau D, Domene H, Hernandez L, Grønbaek H, LeRoith D. The role of growth hormone, insulin-like growth factors (IGFs), and IGF-binding proteins in experimental diabetic kidney disease. *Metabolism*. 1995;44:67-71.
36. Kiess W, Hoefflich A, Yang Y, Grønbaek H, Flyvbjerg A. Streptozotocin induction of diabetes in rats leads to increased insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor mRNA expression in kidney but not in lung or heart. *Growth Regul*. 1996;6:66-72.
37. Costello M, Baxter RC, Scott CD. Regulation of soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor in human serum: measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:611-7.
38. Jeyaratnaganathan N, Højlund K, Kroustrup JP, Larsen JF, Bjerre M, Levin K, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in obesity and type 2 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20:185-91.
39. Batenburg WW, De Bruin RJ, Van Gool JM, Müller DN, Bader M, Nguyen G, et al. Aliskiren-binding increases the half life of renin and prorenin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1151-7.
40. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)/27 rats. *Hypertension*. 2008;52:130-6.
41. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57:3297-306.
42. Dong YF, Liu L, Kataoka K, Nakamura T, Fukuda M, Tokutomi Y, et al. Aliskiren prevents cardiovascular complications and pancreatic injury in a mouse model of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:180-91.
43. Kang YS, Lee MH, Song HK, Hyun YY, Cha JJ, Ko GJ, et al. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct 4. [Epub ahead of print].
44. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010;33:361-5.
45. Ferrario CM. Addressing the theoretical and clinical advantages of combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: antihypertensive effects and benefits beyond BP control. *Life Sci*. 2010;86:289-99.
46. Takemitsu T, Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Narita T, et al. Association of (pro)renin receptor mRNA expression with angiotensin-converting enzyme mRNA expression in human artery. *Am J Nephrol*. 2009;30:361-70.
47. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007;8:190-8.
48. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
49. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32:1873-9.
50. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH; for the AVOID study investigators. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care*. 2010;33:2304-9.
51. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119:530-7.