

# Hubungan Kadar HbA1C dengan Albuminuria pada Pasien DM Tipe II di RS Atma Jaya

---

Gracenydy Mutiara Hermawan,\* Luse,\*\* Febie Chriestya,\*\*  
Mario Steffanus\*\*

---

\*Fakultas Kedokteran UNIKA Atma Jaya, Jakarta

\*\*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta

## Abstrak

**Pendahuluan:** World Health Organization (WHO) memperkirakan kejadian diabetes melitus (DM) di Indonesia dapat mencapai 21,3 juta orang pada tahun 2030. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2.

**Metode:** Data meliputi usia, jenis kelamin, kadar HbA1c, tekanan darah, proteinuria, merokok, penggunaan ACEI atau ARB, dan lama berobat diambil dari rekam medis pasien DMT2 di RS Atma Jaya dengan studi cross-sectional sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dengan metode korelasi Spearman pada interval kepercayaan 95% ( $\alpha = 0.05$ ).

**Hasil:** Adanya hubungan signifikan antara kadar HbA1c dengan albuminuria ( $p < 0,0001$ ) yang berkorelasi cukup kuat ( $r = 0,439$ ). Faktor lain yang berhubungan adalah usia ( $p < 0,05$ ), sedangkan tekanan darah, merokok, dan penggunaan ACE-Inhibitor atau Angiotensin Receptor Blocker ( $p = 0,386$ ) tidak bermakna.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1c dengan albuminuria pada pasien DM tipe 2 di RS Atma Jaya.

**Kata kunci:** Diabetes mellitus tipe II, mikrovaskular, HbA1c, albuminuria.

## Correlation Between HbA1C Levels And Albuminuria In Patients Diabetes Mellitus Type II In Atma Jaya Hospital

Gracenydy Mutiara Hermawan,\* Luse,\*\* Febie Chriestya,\*\*  
Mario Steffanus\*\*

\*Medical Education Undergraduate Program, Faculty of Medicine and Health Sciences,  
UNIKA Atma Jaya, Jakarta

\*\*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences,  
UNIKA Atma Jaya, Jakarta

### Abstract

**Introduction:** World Health Organization (WHO) estimated the number of DM patients in Indonesia in year 2030 could reach up to 21,3 million people. This study was conducted to understand the correlation between HbA1c levels and albuminuria in DMT2 patients.

**Methods:** Data included age, sex, levels of HbA1c, blood pressure, proteinuria, smoking habit, usage of ACE-Inhibitor and/or Angiotensin Receptor Blocker, and duration of treatment that was collected from the medical records of patients DMT2 in Atma Jaya Hospital according to certain inclusion and exclusion criteria using the cross-sectional study with the Spearman correlation method with 95% confidence interval ( $\alpha = 0.05$ ).

**Result:** There's a correlation between HbA1c levels and albuminuria ( $p < 0,0001$ ) with a quite strong correlation ( $r = 0,439$ ). There is also a relation between age ( $p < 0,05$ ), while blood pressure, smoking, and ACE-Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker consumption are not related significantly.

**Conclusion:** This study showed a correlation between HbA1c levels and albuminuria in Type 2 DM patient in Atma Jaya Hospital.

**Keywords:** Diabetes mellitus type II, microvascular, HbA1c, albuminuria

## Pendahuluan

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan (RISKESDAS) memberikan laporan bahwa proporsi kejadian diabetes melitus (DM) di Indonesia telah meningkat dua kali lipat dari tahun 2007 hingga 2013 yaitu dari 1,1% menjadi 2,1%, dengan sekitar 12 juta penduduk berusia di atas 15 tahun. Prevalensi DM di DKI Jakarta sebesar 2,5%.<sup>1</sup> *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan kejadian DM telah mencapai 415 juta penduduk dunia pada tahun 2015, dengan Indonesia menduduki peringkat ke-7.<sup>2</sup> WHO atau Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan pada tahun 2030 pasien diabetes di Indonesia dapat mencapai 21,3 juta.<sup>3</sup> *American Diabetes Association* (ADA) menyatakan bahwa DM tipe 2 (DMT2) merupakan DM yang paling sering ditemukan sekitar 90-95% dari total penderita DM berbagai tipe.<sup>4</sup>

*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) menyatakan bahwa nefropati diabetik (ND) adalah risiko

komplikasi mikrovaskuler yang paling banyak ditemui pada DMT2.<sup>5,6</sup> Diagnosis ND dapat dilihat dari albuminuria pada 25% pasien DMT2 yang muncul setelah 10 tahun.<sup>7</sup> Mikroalbuminuria adalah ekskresi albumin berlebih yang mempunyai batas 30 – 300 mg/hari. Makroalbuminuria adalah perkembangan dari mikroalbuminuria yang berujung pada gagal ginjal (end-stage renal disease / ESRD).<sup>8</sup>

Hiperglisemia kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar HbA1c, merupakan faktor risiko ND. Setiap penurunan 1% kadar HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular.<sup>7</sup> Hipertensi juga menjadi faktor risiko. Tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg akan memiliki insidensi proteinuria lebih besar. Tekanan darah sistolik dan diastolik meningkat seiring dengan peningkatan kadar albuminuria pada penderita DMT2. Prevalensi mikroalbuminuria dengan hipertensi berkisar 4,7% sampai 40%.<sup>9</sup> Hiperglisemia yang terus-menerus akan membuat glukosa berikatan dengan kolagen dan protein pada dinding pembuluh darah. Ikatan tersebut bersifat *irreversible*. Rokok menjadi faktor perancu yang

dapat menyebabkan kegagalan dalam sintesis NO (*Nitric Oxide*) yang merupakan regulator utama dari otot polos sehingga terjadi disfungsi endotel pada vaskular yang menyebabkan albuminuria. Jumlah perokok sudah mencapai 70% penduduk di Indonesia.<sup>10</sup>

Peningkatan HbA1c adalah salah satu faktor risiko nefropati diabetik yang ditandai dengan albuminuria. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara HbA1c dengan albuminuria pada pasien nefropati diabetik karena belum adanya penelitian tersebut di RS Atma Jaya, Jakarta Utara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan albuminuria dan gambaran karakteristik pasien DMT2 dengan albuminuria pada pasien DMT2 di RS Atma Jaya.

### Metode

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Atma Jaya menggunakan rekam medis pasien dari tahun 2012 – 2016. Sampel kemudian diambil dari seluruh populasi terjangkau yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sesuai dengan *consecutive sampling*. Setelah pengambilan, didapatkan 74 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Data yang diambil adalah usia, jenis kelamin, kadar HbA1c, tekanan darah, proteinuria, data kebiasaan (merokok), dan penggunaan ACEI atau ARB. Usia dibagi berdasarkan klasifikasi WHO yaitu 17 – 24 tahun, 25 – 34 tahun, 35 – 44 tahun, 45 – 54 tahun, 55 – 64 tahun, dan e<sup>7</sup> 65 tahun.<sup>11</sup> Kadar HbA1c dibagi menjadi di bawah 7% dan di atas atau sama dengan 7%.<sup>12</sup> Tekanan darah dibagi dengan klasifikasi normal, pre-hipertensi, stadium 1, dan stadium 2.<sup>13</sup> Proteinuria dilihat dari hasil negatif, positif +1, positif +2, positif +3, dan positif +4.<sup>14</sup> Kebiasaan merokok dan ACEI atau ARB dibagi menjadi ya atau tidak.

Analisis data dilakukan pertama dengan analisis univariat untuk data deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk masing-masing variabel, serta dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel dependen dan independen yang dilakukan dengan uji korelasi Spearman dengan interval kepercayaan 95% ( $\alpha=0.05$ ).

### Hasil

Untuk analisis bivariat, ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan albuminuria ( $p<0,0001$ ) yang berkorelasi cukup kuat ( $r=0,439$ ) (lihat table 1). Faktor perancu usia terhadap hubungan kadar HbA1c dengan albuminuria dinyatakan mempunyai hubungan yang signifikan ( $p=0,029$ ).

Tabel 1. Hubungan antara HbA1c dengan Albuminuria

		Hba1C	Proteinuria
Spearman's rho	Hba1C	Correlation Coefficient	1.000
		Sig. (2-tailed)	.
		N	74
	Proteinuria	Correlation Coefficient	.439**
		Sig. (2-tailed)	.000
		N	74

\*\**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

### Diskusi

Pada penelitian ini, ditemukan adanya hubungan yang bermakna ( $p<0,0001$ ) dengan korelasi yang cukup kuat ( $r=0,439$ ) antara HbA1c dengan albuminuria pada pasien DMT2. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Hofmann dan dari *Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study* yang menunjukkan bahwa peningkatan HbA1c selaras dan mempunyai korelasi yang kuat dengan perkembangan

mikroalbuminuria. Onset DMT2 yang tidak jelas membuat pasien tidak sadar bila sudah memiliki intoleransi gula darah dan datang dengan komplikasi mikrovaskular.<sup>15,16</sup> Penelitian dari *Japan Diabetes Complications Group* yang meneliti 1.558 pasien DMT2 selama 8 tahun mendapatkan bahwa HbA1c di antara 7 – 9% dan HbA1c 7 sama memberikan hasil  $p<0,01$ . Hal tersebut menunjukkan HbA1c bermakna terhadap risiko peningkatan dari ekskresi proteinuria.<sup>17</sup> Pasien DM di Iran Utara dengan

**Tabel 2. Tes General Linear Model Antara HbA1c terhadap Albuminuria dengan Faktor Perancu Usia, Tekanan Darah, Merokok. Dan ACEI/ARB**

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.031	.389 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.682
	Wilks' Lambda	.969	.389 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.682
	Hotelling's Trace	.032	.389 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.682
	Roy's Largest Root	.032	.389 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.682
Usia	Pillai's Trace	.241	3.803 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.037
	Wilks' Lambda	.759	3.803 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.037
	Hotelling's Trace	.317	3.803 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.037
	Roy's Largest Root	.317	3.803 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.037
Tensi	Pillai's Trace	.031	.390 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.681
	Wilks' Lambda	.969	.390 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.681
	Hotelling's Trace	.033	.390 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.681
	Roy's Largest Root	.033	.390 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.681
Obat	Pillai's Trace	.003	.039 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.962
	Wilks' Lambda	.997	.039 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.962
	Hotelling's Trace	.003	.039 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.962
	Roy's Largest Root	.003	.039 <sup>c</sup>	2.000	24.000	.962
Hba1C	Pillai's Trace	1.338	1.148	88.000	50.000	.300
	Wilks' Lambda	.106	1.127 <sup>c</sup>	88.000	48.000	.330
	Hotelling's Trace	4.222	1.103	88.000	46.000	.362
	Roy's Largest Root	2.640	1.500 <sup>d</sup>	44.000	25.000	.140

a. Design: Intercept + Usia + Tensi + Merokok + obat + Hba1C

b. Weighted Least Squares Regression - Weighted by pro

c. Exact statistic

d. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

**Tabel 3. Tes Multiple Regression Antara HbA1c terhadap Albuminuria dengan Faktor Perancu Usia, Tekanan Darah, Merokok. dan ACEI/ARB**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std.Error	Beta			Lower Bound	UpperBound
1 (Constant)	-2.187	.941		-2.325	.023	-4.064	-.310
Hba1C	.221	.049	.514	4.537	.000	.124	.318
Usia	.284	.127	.276	2.230	.029	.030	.538
Tekanan Darah	-.059	.144	-.051	-.408	.684	-.347	.229
ACEI/ARB	.262	.301	.113	.872	.386	-.338	.862
ACEI/ARB	.262	.301	.113	.872	.386	-.338	.862

204 pasien mendapatkan hasil bermakna  $p < 0,01$  pada HbA1c dengan albuminuria.<sup>18</sup>

Penelitian tersebut menghasilkan hubungan yang bermakna secara statistika (p

= 0,029) sebagai faktor perancu antara hubungan kadar HbA1c terhadap albuminuria Usia yang paling banyak didapatkan berada di rentang usia 55 – 64 tahun. Pada penelitian di Australia

ditemukan bahwa risiko mikrovaskular sudah bergeser ke usia 55 – 64 tahun yang dapat dipengaruhi pola hidup yang tidak sehat sehingga kadar gula darah tidak terkontrol dalam jangka waktu yang lama. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian penulis bahwa usia 55 – 64 tahun memiliki jumlah terbanyak pada nilai proteinuria negatif, +1, +2, +3, hingga +4. Lama DM juga sangat diperhatikan untuk risiko komplikasi mikrovaskular.<sup>19</sup>

Pada penelitian di Arab Saudi ( $r=0,293$ ) ditemukan pasien DM mempunyai korelasi lemah antara usia dengan proteinuria.<sup>20</sup> Penelitian Chia-Ter Chao banyak melibatkan pasien dengan usia di atas 65 tahun yang tidak bermakna terhadap hubungan usia dengan albuminuria karena komorbid dengan penyakit lainnya.<sup>21</sup> Penelitian Kim J-K. menyatakan bahwa lama dari menderita DMT2 berpengaruh pada perkembangan proteinuria.<sup>22</sup> Penelitian di Surabaya menyatakan bahwa usia sejalan dengan meningkatnya insiden DMT2 akibat produksi dari sel  $\beta$  yang berkurang. Risiko terkena komplikasi kronis lebih tinggi karena toleransi glukosa yang semakin buruk.<sup>23</sup>

Penelitian ini mendapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,684$ ) terhadap tekanan darah sebagai faktor perancu pada hubungan kadar HbA1c dengan albuminuria. Hal tersebut dapat terjadi penggunaan ACEI atau ARB akan menyebabkan hipertensinya terkontrol. ACEI atau ARB efektif dalam menurunkan risiko pembentukan albuminuria.<sup>24,25</sup> Penelitian *Japan Diabetes Complications Study Group* mendapatkan  $p=0,06$  pada sistolik 120 – 140 mmHg. Tekanan darah yang tidak terkontrol searah dengan kenaikan proteinuria. Faktor selain ACEI atau ARB adalah gula darah yang tidak terkontrol akan tetap membuat proteinuria tetap meningkat walaupun tekanan darah terkontrol.<sup>26</sup>

Penelitian ini mendapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,869$ ) antara merokok sebagai faktor perancu terhadap kadar HbA1c dengan albuminuria. Hal tersebut disebabkan bahwa pasien DMT2 di penelitian ini lebih banyak wanita yang tidak merokok sedangkan penelitian lain mendapatkan pasien yang merokok biasanya adalah laki – laki sehingga mempengaruhi onset serta progresivitas dari albuminuria.<sup>23</sup>

Penelitian dari RIACE *Italian Multicenter Study* menunjukkan bahwa perokok aktif memiliki hubungan yang bermakna  $0<0.001$  dengan mikroalbuminuria serta makroalbuminuria. Nilai  $p$  pada mantan

perokok adalah 0,690 untuk mikroalbuminuria dan 0,185 untuk makroalbuminuria. Hasil tersebut menunjukkan bahwa merokok berkorelasi dengan makroalbuminuria walaupun hasilnya tidak bermakna secara statistik.<sup>16</sup> Pada penelitian terhadap orang yang merokok yang dibandingkan dengan yang tidak merokok, didapatkan proteinuria lebih ditemukan secara bermakna pada orang yang merokok ( $p<0,001$ ). Pada penelitian tersebut jumlah responden lebih banyak pada laki – laki yang menunjukkan positif pada *dipstick*. Lama merokok tidak menunjukkan hubungan yang bermakna kejadian proteinuria. Hasil tersebut menunjukkan bahwa merokok berpengaruh terhadap terbentuknya proteinuria yang diukur dengan *dipstick* pada penelitian tersebut.<sup>27</sup> Jepang melakukan penelitian yang hasilnya  $p<0,05$  sehingga menunjukkan pengaruh merokok terhadap ekresi dari proteinuria bermakna. Merokok yang menjadi kebiasaan sehari – hari merupakan faktor yang besar untuk ekskresi proteinuria  $e^{+1}$ .<sup>28</sup>

Penelitian ini mendapatkan hasil yang tidak bermakna ( $p=0,386$ ) antara ACEI atau ARB sebagai faktor perancu terhadap kadar HbA1c dengan albuminuria. Pada beberapa penelitian di Jepang<sup>17,26</sup> menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ACEI atau ARB dengan albuminuria. Risiko komplikasi mikrovaskular akan menurun dengan memperlambat progresivitas dari munculnya albuminuria ataupun peningkatan albuminuria akan dengan konsumsi ACEI atau ARB.<sup>29</sup> *Practice Guidelines* di Colombia menyatakan bahwa ACEI atau ARB baik untuk menurunkan ekskresi albumin dengan hipertensi atau tekanan darah normal.<sup>30</sup>

## Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna dan koefisien korelasi cukup kuat antara kadar HbA1c dengan albuminuria pada pasien DMT2 di RS Atma Jaya.

## Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dilakukan dengan bimbingan dr. Luse, Sp. PD, dr. Febie C., M. Sc, Sp. PD, dan dr. Mario Steffanus, M. Biomed, Sp. PD dari departemen Ilmu Penyakit Dalam di RS Atma Jaya, Jakarta.

## Daftar Pustaka

1. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI(2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS).2013.
2. Ogurtsova K, Guariguata L, Whiting D, Unwin N, Weil C, Fernandes JDR, et al. Incorporating uncertainty

- measurement in the International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Arch Public Health*. 2015;73(Suppl 1):P31.
3. Kemenkes. *Kemitraan Pemerintah Dan Swasta Dalam Pengendalian Diabetes Melitus Di Indonesia*. Jakarta. 2012.
  4. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S13–22.
  5. Deepa DV. Macrovascular and microvascular complications in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of clinical practice*. 2014. 25:644- 48.
  6. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–88.
  7. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405.
  8. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, Mischak H, Zürbig P, Bakker SJ, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013 Feb;56(2):259-67
  9. Wibisono C, Fajar A, Tjokroprawiro A, Soetjahjo A, Pranoto A, Adi S, et al. Profil albuminuria dan kadar sVCAM-1 pada penderita diabetes melitus tipe 2. *J Intern Med*. 2012;13(1).
  10. Lagonggan R. Hubungan nitrit oksida dengan rasio albumin kreatinin urin pada subjek pria perokok usia dewasa muda. *E-Clin*. 2014;2(1).
  11. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
  12. Haque KS, Siddiqui MR. Clinical significance of glycated hemoglobin (HbA1c). *Anwer Khan Mod Med Coll J*. 2013;4(1):3–5.
  13. Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. *Kaplan's clinical hypertension*. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 461 p.
  14. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. 2011;
  15. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, Kanitz M, Henkels M, Joswig M, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kB. *Diabetologia*. 1999 ;42(2):222–32.
  16. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2301–10.
  17. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia*. 2011 ;54(5):1025–31.
  18. Ansar MM, ShahrokhiRad R, Lebady MK. Risk Factors of Microalbuminuria and Macroalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients in North of Iran - Rasht. *Nephro-Urol Mon Nephro-Urology Monthly*: 9 (1); e40031
  19. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014 ;57(12):2465–74.
  20. Abo-Zenah H, El-Benayan A, El Nahas AM. Prevalence of Increased Albumin Excretion Rate in Young Saudi Adults. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(2):c155–62.
  21. Chao C-T, Tsai H-B, Chiang C-K, Huang J-W, Hung K-Y. Dipstick proteinuria level is significantly associated with pre-morbid and in-hospital functional status among hospitalized older adults: a preliminary study. *Sci Rep*. 2017;7:42030.
  22. Kim J-K, Ju Y-S, Moon SJ, Song YR, Kim HJ, Kim SG. High pulse pressure and metabolic syndrome are associated with proteinuria in young adult women. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):45.
  23. Wulandari MY, Isfandiari MA. The Relationship between Metabolic Syndrome and Life Symptoms style with Microvascular Complications. *J Berk Epidemiol*. 2014;1(2).
  24. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–6.
  25. Pathak J, Dass E. A retrospective study of the effects of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic nephropathy. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(2):148.
  26. Kitai Y, Doi Y, Osaki K, Sugioka S, Koshikawa M, Sugawara A. Nephrotic range proteinuria as a strong risk factor for rapid renal function decline during pre-dialysis phase in type 2 diabetic patients with severely impaired renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1037–43.
  27. Halimi J-M, Giraudeau B, Cacès E, Nivet H, Lebranchu Y, Tichet J. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int*. 2000;58(3):1285–1292.
  28. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, et al. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):75–86.
  29. Yang Y, Thumula V, Pace PF, Banahan BF, Wilkin NE, Lobb WB. High-risk Diabetic Patients in Medicare Part D Programs: Are They Getting the Recommended ACEI/ARB Therapy? *J Gen Intern Med*. 2010 ;25(4):298–304.
  30. Aschner M, Muñoz V, Mauricio O, Girón D, García OM, Fernández-Ávila D, et al. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. *Colomb Médica*. 2016;47(2):109–130.

