

NEFROPATIA DO DIABETE MELITO NÃO INSULINODEPENDENTE

Autores

Luiz Carlos Ferreira de Andrade¹
Marcus Gomes Bastos²

RESUMO

Estudos epidemiológicos demonstram o dramático aumento da insuficiência renal crônica avançada em pacientes com diabetes melito não insulino-dependente (DMNID), principalmente nos países industrializados. Os autores apresentam um estudo de revisão, enfocando os aspectos clínicos e a história natural da nefropatia diabética (ND), salientando que todo indivíduo portador de DMNID com história familiar de ND, masculino, negro, tabagista e hipertenso apresenta maior risco para a ND. As primeiras manifestações clínicas do acometimento renal coincidem com a detecção da microalbuminúria ou macro-albuminúria e com a presença de hipertensão arterial. Se não houver controle destes marcadores, após 5-10 anos, a ND evoluirá para insuficiência renal crônica. Enfatizam a ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina em prevenir e retardar a evolução da ND. Apresentam como o serviço de Nefrologia do HU-UFJF tem tratado esta doença no ambulatório de nefropatia diabética.

UNITERMOS

Nefropatia diabética, hipertensão arterial, albuminúria.

1 - Professor Adjunto IV da Disciplina de Nefrologia-FAMED/UFJF e do Serviço de Nefrologia do HU-UFJF.

2 - Chefe da Disciplina e do Serviço de Nefrologia da FAMED-HU-UFJF.

A nefropatia diabética (ND) é a causa mais freqüente de insuficiência renal crônica avançada (IRCA) nos Estados Unidos, Japão e na maioria dos países industrializados da Europa, principalmente na Espanha^{29,33}. O diabetes melito insulino-dependente (DMID) acomete 0,5% da população e destes, 30% desenvolverão ND, enquanto o diabetes melito não insulino-dependente (DMNID) atinge 4% da população e 20% terão ND²⁸. A maioria dos pacientes diabéticos com IRCA apresentam DMNID devido a maior prevalência desse tipo de doença (90% de todos os indivíduos diabéticos). Nos Estados Unidos, a ND acomete 35% de todos os pacientes com IRCA admitidos em programas de terapia renal substitutiva, dos quais 63% dos pacientes com DMNID²⁹. Neste país, o custo anual da IRCA para pacientes diabéticos excedeu aos dois bilhões de dólares e está aumentando progressivamente, sendo que a mortalidade dos pacientes com IRCA se-

cundária ao DMNID permanece extremamente alta, em torno de 85% dentro de 5 anos^{10,38}.

Inúmeros trabalhos foram realizados a partir dos anos 80, no intuito de definir a história natural da ND, determinando as relações entre hipertensão arterial (HA) e lesão glomerular, demonstrando que o aumento das dimensões renais (nefromegalia), a hiper-filtração glomerular e a microalbuminúria (μ ALB) poderiam prever a ND em 80-100% dos casos¹⁹. Foram definidas então, estratégias que ajudariam a prevenir ou retardar o desenvolvimento da ND, exigindo um amplo entendimento das causas e da fisiopatogenia da doença renal no diabetes melito.

O objetivo deste artigo é rever as causas e processos patológicos que levam à ND, definindo as fases clínicas de sua história natural, bem como os recentes procedimentos terapêuticos que previnam ou retardam a IRCA no DMNID.

FATORES IMPORTANTES NO DESENVOLVIMENTO DA ND

De maneira geral, os fatores de maior predisposição à ND são similares tanto para o DMNID, quanto para o DMID¹² (tabela 1).

A hiperglicemia embora seja fator

necessário, isoladamente, ela não explica porque alguns indivíduos são acometidos e outros são poupados do acometimento renal. Ela correlaciona-se significativamente com a hipertensão glomerular, alterações na membrana basal glomerular e tubular e com a proliferação mesangial. Estudos em irmãos diabéticos sugerem que a lesão renal aconteça mais freqüentemente dentro de determinadas famílias, sugerindo existir uma predisposição genética para a ND, demonstrado em estudos clínicos pelo aumento no contra-transporte de sódio e lítio em hemácias, alteração observada também em pacientes com HA primária³. A HA é o maior fator de risco para nefropatia em pacientes diabéticos³¹.

A raça é também um importante fator predisponente. Os aborígenes australianos, os polinésios, os negros americanos e os ame-

Tabela 1

Fatores preditores de nefropatia no DMNID

Fatores genéticos
Hipertensão arterial
Tabagismo
Hiperglicemia
História familiar de nefropatia
História familiar de eventos cardiovasculares
Sexo masculino
Idade avançada
Microangiopatia (retinopatia)
Macroangiopatia

(Doença coronariana, arteriopatas oclusivas)

ricanos hispânicos, os índios Pima, todos portadores de DMNID apresentam alto risco para a ND e conseqüentemente, IRCA. Outros fatores de risco incluem: a duração do diabetes, o sexo masculino e o tabagismo³³.

A idade é uma variável de importância controversa na epidemiologia da ND do DMNID; entretanto, observou-se que indivíduos idosos, masculinos, com DMNID tinham maior risco para a proteinúria, sobretudo aqueles cujo diagnóstico do

diabete foi feito após a idade de 50 anos, nos quais verificou-se alta prevalência (76%) e níveis elevados de proteinúria quando comparado com aqueles diagnosticados antes dos 40 anos (38%)²⁴. A porcentagem de nefropatias outras que não ND é mais alta em indivíduos com DMNID do que naqueles com DMID, necessitando muitas vezes da biópsia renal para elucidar o diagnóstico¹² (tabela 2).

O conhecimento atual da fisiopatogenia da doença glomerular renal, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o controle da pressão arterial (PA) proporcionaram novas e convincentes estratégias para protelar o comprometimento renal no DMNID^{15,35}.

Em suma: de acordo com os fatores de risco, a ND poderá ser prevenida a partir do conhecimento da duração do diabetes e da presença de ND na família, além do rígido controle da glicemia ainda na fase de normoalbuminúria, do tratamento da HA e da hiperlipidemia, e evitando o tabagismo².

Tabela 2

Achados sugestivos de doença renal não diabética no DMNID

Proteinúria sem retinopatia

Nefropatia manifesta com DMNID (duração < 5 anos)

Insuficiência renal sem proteinúria significativa

Síndrome nefrótica de início súbito

Declínio rápido da taxa de FG (> 1 ml/min/mês)

Hematuria (macro ou micro) persistente inexplicada por uropatia

Cilindros hemáticos

Macroangiopatia

Ref.: 12

HISTÓRIA NATURAL DA NEFROPATIA DIABÉTICA

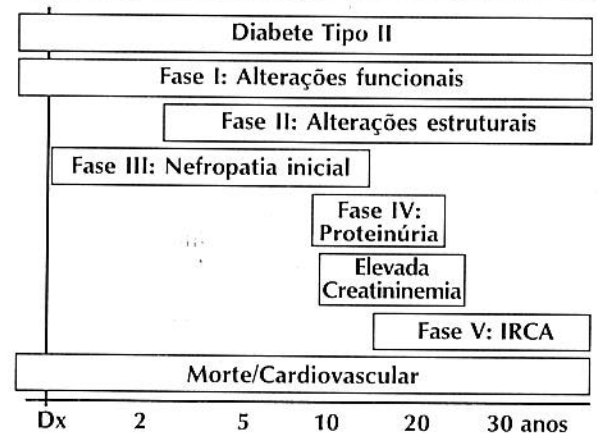
O conhecimento da história natural de uma doença permite estabelecer estratégias importantes não só para facilitar o diagnóstico, bem como evitar/interromper a evolução para fases mais avançadas da doença, retardando a progressão do processo patológico.

A progressão da ND relacionada ao DMID já está com as suas etapas bem definidas, com a IRCA surgindo 15-30 anos após o início da doença²⁰. A história natural da ND no DMNID é tida por alguns autores como similar àquela do DMID⁷. A evolução da ND no DMNID é caracterizada por cinco fases distintas (figura 1).

A fase I da ND inicia-se logo após o diagnóstico do diabetes e é caracterizada por alterações funcionais na hemodinâmica renal, vasodilatação, redução na resistência renovascular, com conseqüente aumento do fluxo plasmático renal e ritmo de filtração glo-

Figura 1

História natural da Nefropatia Tipo 2



merular (RFG). A hiperglicemia é um fator que tem sido correlacionado diretamente com a hiperfiltração na ND. Daí a necessidade de se manter níveis adequados de glicemia (hemoglobina glicosilada em torno de 8%)³. Outra alteração funcional precoce é a presença de microalbuminúria

(μ ALB), a qual correlaciona-se com o RFG elevado 18. A μ ALB é excreção de albumina $>30\text{mg}/\text{dia}$ e $<300\text{mg}/\text{dia}$ ou $>20\mu\text{g}/\text{min}$ e $<200\mu\text{g}/\text{min}$ em urina de 12 horas ou um valor $>30\text{mg}/\text{g}$ e $<300\text{mg}/\text{g}$ de creatinina em uma amostra urinária isolada. Os valores ascendentes da μ ALB são significantes no diagnóstico precoce da ND. A μ ALB é o marcador clínico mais precoce da ND, com prevalência de 10-28% para o DMID e 13-30% para o DMNID². Em 15% de novos pacientes com DMNID, a μ ALB permanece anormal apesar do controle glicêmico, mas o RFG geralmente é mais elevado do que naqueles com μ ALB normal¹⁴. O volume glomerular não está universalmente aumentado como no DMID, porém os rins com elevada μ ALB apresentam-se com nefromegalia significativa e a recíproca é verdadeira, a μ ALB é mais elevada para um grande número de pacientes com nefromegalia do que naqueles com rins de tamanho normal^{11,36}. A macroalbuminúria (MALB) é definida como excreção superior a $200\mu\text{g}/\text{min}$ ou $300\text{mg}/24\text{horas}$ ¹.

A fase II é identificada por alterações estruturais muito precoces, mas que traduzem características anatomo-patológicas importantes na evolução da ND. Embora esta fase esteja bem caracterizada no DMID, iniciando-se após 1,5 a 2,5 anos de aparecimento da doença, no DMNID este período é variável ou menos regular⁹. As alterações morfológicas renais incluem: espessamento da membrana basal glomerular, presente na maioria dos diabéticos, proliferação mesangial, glomeruloesclerose difusa ou nodular, hiperplasia e hialinose arteriolar. Estas alterações estruturais desenvolvem-se em paralelo ou podem preceder as alterações funcionais, mas a exata relação entre as fases I e II no DMNID ainda não está completamente entendida²⁶. Lesões tipo glomeruloesclerose nodular ou lesão de Kimmelstiel-Wilson nesta fase da ND do DMNID são raras, porém alterações vasculares e intersticiais são frequentes, provavelmente devido a idade avançada, isquemia renal ou ambas¹².

A fase III, denominada de nefropatia inicial, caracteriza-se pela μ ALB elevada ou

progressivamente elevada, ocorrendo após 7-13 anos do início do DMNID². No DMNID, o risco de desenvolver ND foi maior em pacientes com μ ALB anormal⁶, certamente porque a μ ALB ou MALB já estavam presentes por ocasião do diagnóstico do diabetes. Embora a HA primária possa estar associada com a μ ALB, a presença de HA não foi uma variável significativa em relação à μ ALB na ND inicial do DMNID, com frequências semelhantes de μ ALB achadas em pacientes hipertensos e normotensos¹⁴. A μ ALB no DMNID pode ser mais frequente do que no DMID, dependendo da população estudada, da duração do diabetes e da presença de HA¹². O risco de óbito por doença cardiovascular no DMNID com μ ALB anormal é três vezes maior em relação aos pacientes não diabéticos. A μ ALB é um importante marcador para a ND e um preditor de doença cardiovascular para o DMNID¹⁶.

A fase IV ou nefropatia clinicamente manifesta é caracterizada pela MALB ou seja, proteinúria ($300\text{mg}/\text{dia}$). De maneira geral, após 10-20 anos de DMNID surge a MALB associada à queda do RFG e progressivo aumento da PA. Após 25 anos de diabetes, a mesma manifesta-se em 25-45% dos casos². A incidência de proteinúria no DMNID é tão alta quanto no DMID, sendo que o risco de proteinúria após 25 anos foi 57% no DMNID e 46% no DMID, enquanto o risco de queda da função renal pelo aumento da creatinina plasmática (Cp) maior do que $1,4\text{ml}/\text{min}$ após 5 anos de proteinúria persistente foi de 63% no DMNID e 59% no DMID⁸. Altos níveis de proteinúria são mais frequentes em indivíduos masculinos (20%) do que nos femininos (6%) e a prevalência de HA aumenta com os níveis mais elevados de albuminúria^{18,19}. A albuminúria ainda relaciona-se à presença de retinopatia proliferativa, doença coronariana e úlceras crônicas nos pés³⁴. No DMNID, o risco de morte relacionada à ND tende a ser pequeno em torno de 7,5% nos pacientes acima de 75 anos de idade, bem inferior ao DMID em torno de 42% após 20 anos de doença⁵. Entretanto, quando há proteinúria persistente no DMNID, a mortalidade torna-se muito

alta (3,5 vezes maior), devido a doença cardiovascular associada ou não à doença renal²¹.

A fase V da ND corresponde à IRCA, quando o paciente muitas vezes já hipertenso e inevitavelmente proteínúrico (MALB), apresenta progressiva diminuição do RFG de aproximadamente 4 a 12 ml/min/ano em mais de 50% dos casos, após 10-15 anos de DMNID 7. Ordonez e Hiatt observaram que uma vez ocorrida a proteinúria, a ND evolui

de maneira semelhante tanto no DMID quanto no DMNID 25. Nos pacientes com DMNID, a taxa de perda da depuração da creatinina plasmática foi duas vezes maior nos pacientes com PA sistólica > 160 mmHg 4,24. A HA muitas vezes precede o aparecimento da μ ALB em indivíduos com DMNID, tornando-se importante fator de risco para progressiva perda da função renal³³.

A tabela 3 compara as diferentes fases clínicas da ND no DMID e DMNID.

Tabela 3

Comparação das diferentes fases da ND no DMNID

Fases clínicas	DMID	Distúrbios funcionais e clínicos	DMNID
Inicial	90 - 95%	HFG	15 - 45%
			15 - 20% (μ_{ALB}) 5 - 8% (M_{ALB}) HA freqüente
Alterações renais iniciais (1,5 - 5 anos)	90 - 95% μ ALB normal	HFG	50% (?) μ_{ALB} - M_{ALB} - PA podem estar elevadas
Nefropatia incipiente (5 - 15 anos)	20% 80% 25%	$H\mu_{ALB}$ inicial $H\mu_{ALB}$ progressão HA	40% 20% 70%
Nefropatia manifesta (10 - 20 anos)	30 - 40% 60 - 65% Presente	M_{ALB} (> 300 mg/dia) HA ↓FG (5 - 10 ml/min/ano)	30 - 40% 30 - 40% 90 - 100% Presente
IRCA (> 20 anos)	30 - 40% 92% 83% 67% 29%	Dcp < 15 ml/min Retinopatia Neuropatia Cardiopatia Vasculopatia	10 - 35% 55 - 65% 82% 75% 21%

DMID = diabetes melito insulino dependente

DMNID = diabetes melito não insulino dependente

$H\mu_{ALB}$ = microalbuminúria anormal

M_{ALB} = Macroalbuminúria

Ref.: 12

HFG = hiperfiltração glomerular

HA = hipertensão arterial

PA = pressão arterial

Dcp = clearance da creatinina plasmática

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Todo indivíduo declarado diabético e com história familiar de ND deverá realizar avaliações periódicas semestrais, com o objetivo de se detectar o mais precoce possível

a ND e de se retardar o seu processo evolutivo (tabela 4). O diagnóstico precoce da ND é sugerido pela pesquisa da μ ALB.

O controle glicêmico será realizado

Tabela 4

Estratégias na prevenção da progressão da nefropatia no DMNID

Tratamento anti-hipertensivo

Controle glicêmico

Abandonar o tabagismo

Restrição na ingestão protéica (Dcp \leq 50 ml/min)

Tratamento da hiperlipidemia

Evitar drogas ou fatores nefrotóxicos

Evitar propeidêutica com radiocontraste

mantendo a hemoglobina glicosilada em torno de 7,5-8%. A metiformina parece ser o melhor hipoglicemiante porque não aumentaria o peso dos pacientes, podendo ser associado à insulina ou sulfonil-ureia³⁷.

Outras ações complementares abrangeriam o abandono do tabagismo e o tratamento da hiperlipidemia. As estatinas (inibidores da HMG-Coa redutase) são altamente eficazes em reduzir o colesterol no DMNID sem afetar o controle glicêmico³⁰. Nos casos de IRCA, o uso deste grupo de drogas poderá provocar miopatia e catarata com maior frequência⁴⁰.

O tratamento anti-hipertensivo é uma das estratégias consensuais da atualidade para retardar a progressão da ND, mesmo porque drogas anti-hipertensivas como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) protegem o rim, independente da ação antihipertensiva¹³. Por ocasião do diagnóstico do DMNID, muitos pacientes já são hipertensos, ainda sem albuminúria detectada. Pacientes geneticamente predispostos ao DMNID poderiam ser hipertensos antes do início do diabetes, como parte de um síndrome metabólica, caracterizada pela resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e HA³⁹.

Pell e D'Alonzo (1967) publicaram a prevalência de HA no DMNID em relação aos controles não diabéticos²⁷. A HA antes do diagnóstico do diabetes foi associada aos níveis elevados de μ ALB após o diagnóstico do DMNID²². Níveis mais elevados da PA refletiriam maior suscetibilidade à doença renal ou risco maior para maior intensidade do DMNID¹⁷. Assim, a

HA é um sinal importante no DMNID recém diagnosticado e atua como fator de risco para a ND, contribuindo para a sua progressão, tendo sido demonstrado maior declínio do RFG em DMNID hipertensos que, uma vez tratados apresentaram retardo na evolução da IRCA²⁸.

A obesidade associada ao DMNID é um fator de risco para a ND porque a primeira relaciona-se a HA, mediada pela resistência a insulina, exacerbação do SRAA e sistema nervoso simpático, diminuição dos fatores natriuréticos e, conseqüente, aumento do volume plasmático e do débito cardíaco. Neste tipo de HA, a indicação terapêutica é para o uso de diuréticos ou IECA. O uso dos diuréticos poupadores de potássio deve ser feito com cautela, devido a possibilidade de indução de hipercalemia¹². É importante salientar que a HA e a obesidade ainda associam-se à doença glomerular, esclerose focal e segmentar em indivíduos não diabéticos³².

No Serviço de Nefrologia do HU-UFJF, a conduta com o DMNID implica inicialmente, em determinar a possibilidade de contrair ND (história familiar) e imediata avaliação clínica do paciente, com dosagens trimestrais ou semestrais da hemoglobina glicosilada (glicemia pós-prandial), pesquisa da μ ALB, determinação do Dcp, exame do fundo de olho (retinopatia) e rígido controle da PA, mantendo-a em níveis os mais baixos que o paciente possa tolerar. Quando houver redução da função renal (Dcp- $<$ 50 ml/min), a conduta será mais especializada, voltada para a IRCA. Nesta eventualidade, os pacientes não precisarão mais de hipoglicemiantes ou mesmo insulino-terapia e as drogas anti-hipertensivas deverão ter as doses adequadas à filtração glomerular residual, bem como o uso de dieta hipoprotéica se impõe.

Na tabela 5 estão relacionadas as drogas anti-hipertensivas de uso contínuo, de acordo com a função renal, salientando o uso dos IECAs associados aos diuréticos, com alternativas de outras drogas quanto mais difícil for o controle da HA. Existem bases fisiopatológicas para a associação de

IECA e bloqueador do receptor AT₁ da angiotensina, não só para o controle da PA mas também como agentes anti-proteinúricos. Em nosso serviço, esta associação terapêutica ainda é pouco usada.

Em suma, a incidência de IRCA no DMNID tem aumentado dramaticamente e apresenta um prognóstico semelhante ao da ND do DMID, apesar de se acreditar durante muitos anos que a ND no DMNID teria um prognóstico renal melhor. Embora a história natural da ND seja semelhante para as diferentes formas de diabete, a doença renal para cada tipo de doença apresenta características distintas.

A proteinúria tem menor especificidade para detectar ND no DMNID porque até um terço dos pacientes com albuminúria

pode apresentar doença renal não diabética ¹². Os pacientes com DMNID sem retinopatia ainda apresentam risco de ter ND. A ND no DMNID ocorre em pacientes mais idosos, inevitavelmente hipertensos e desenvolvem doença renal precocemente (5-10 anos). Justamente por causa do impacto da μ ALB e MALB na sobrevida dos pacientes com DMNID, preconiza-se intervenção terapêutica com IECA, mesmo na ausência de HA. O Nefrologista deve ser ouvido tão precocemente quanto o Endocrinologista para caracterizar o mais cedo possível a fase clínica da ND e propor a melhor conduta terapêutica.



Tabela 5

Tratamento da HA associada à ND no DMNID

Função renal	Droga	Dose diária*
Dcp \geq 60 ml/min	Diuréticos:	
	Tiazídicos (clortalidona)	12,5 - 50 mg
μ_{ALB} normal / elevada	IECAs:	
Complemento teraapêutico:	Captopril	50 - 150 nmg
dieta hipossódica	Enalapril	10 - 40 mg
Tratamento hipoglicemiante	Benazepril	10 - 40 mg
Tratamento hipolipemiante	Ramipril	2,5 - 10mg
	Bloqueador AT1 All:	
	Losartan / Vasartan	50 - 100 mg
	Antagonistas do Canal de Ca++	
	Nifedipina	10 - 40 mg
	Diltiazem	30 - 60 mg
	Verapamil	80 - 240 mg
	Amilodipina	5 - 10 mg
Dcp < 60 ml/min	Diurético:	
M_{ALB} presente	Furosemida	40 - 160 mg
Complemento:	IECA e/ou losartan	doses corrigidas
dieta hipoprotéica	A. Canal de Ca	
	α Metil - dopa	1 - 1,5 g

*doses anti-hipertensivas mínimas e máximas

THE NON-INSULIN-DEPENDENT-DIABETES MELLITUS NEPHROPATHY

Epidemiologic studies have shown a dramatic increase in the incidence of end-stage renal failure (ESRF) in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus (NIDDM), mainly in industrialized countries. In this review the authors

highlight important points of the natural history of diabetic nephropathy (DN) that complicates NIDDM, which is particularly more prevalent among those patients who have one or more relatives with the disease, are males, are black, smoke and are hypertensive. The first manifestation of the disease coincides with the onset of micro or macroalbuminuria and/or high blood pressure. If these markers are not appropriately controlled, ESRF due to DN will develop in a period of 5 to 10 years. In this regard, the importance of prescribing angiotensin converting enzyme inhibitors or AT1 angiotensin II receptor antagonists to reduce both blood pressure and proteinuria, aiming to slow down the rate of loss of glomerular filtration rate, is emphasized in DN.

KEYWORDS

Diabetic nephropathy, hypertension, albuminuria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BENNETT, P H; HAFFNER, S; KASISKE, B L; KEANE, W F; MOGENSEN, C E; PARVING, H H; STEFFES, W W; STRIKER, G E. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from ad hoc committee of the Council on Diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 25: 107-12, 1995.
- 2 - DEFERRARI, G; RETTO, M; CALVI, C; CIABATTONI, M; ROSSI, C; ROBANDO, C. Diabetic nephropathy: from micro to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 8): 11-15, 1998.
- 3 - FARIA, J B L. Susceptibilidade à nefropatia diabética: aspectos celulares e moleculares. *J B N* 20 (Supl. I): 57, 1998.
- 4 - GALL, M A; NIELSEN, F S; SMITZ, U M; PARVING, H H. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 36: 1071-78, 1993.
- 5 - GEISS, L S; HERMAN, W H; TEUTSCH, S M. Diabetes and renal mortality in the United States. *Am J Public Health* 75: 1325-26, 1985
- 6 - HAFFNER, S M; GONZALES, C; VALDEZ, R A; MYKKANEN, L; HAZUDA, H P; MITCHELL, B D; MONTERROSA, A; STERN, M P. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico Study. *Diabetologia* 36:1002-06, 1993.
- 7 - HASSLACHER, C; BOSTEDT-KIESEL, A; KEMPE, H P; WAHL, P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 1051-56, 1993.
- 8 - HASSLACHER, C; RITZ, E; WAHL, P; MICHAEL, C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial transplant* 4: 859-63, 1989.
- 9 - HAYSSHI, H; KARASAWA, R; INN, H; SAITOU, T. UENO, M; NISHI, S; SUZUKI, Y; OGINO, S; MARUYAMA, Y; KONDA, Y. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41:749-57, 1992.
- 10 - HIRSCHL, M M; HEINZ, G; SUNDER-PLOSSMANN, G; DERFLER, K. Renal replacement therapy in type 2 diabetic patients: 10 years experience. *Am J Kidney Dis* 10: 564-68, 1992.
- 11 - INOMATA, S. Renal hypertrophy as a prognostic index for the progression of diabetic renal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 7: 28-33, 1993.
- 12 - ISMAIL, N; BECKER, B; STRZELCZYK, P; RITZ, E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 55: 1-28, 1999.
13. KASISKE, B L; KALIL, R S; MA, J Z; LIAO, M; KEANE, W F. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-38, 1993.
- 14 - KELLER, C K; BERGIS, K H; FLISER, D; RITZ, E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 7: 2627-35, 1996.

- 15 - MASCHIO, G; ALBERTI, D; JANIN, G. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-45, 1996.
- 16 - MATTOCK, M B; MORRISH, N J; VIBERTI, G C. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-41, 1992.
- 17 - MCCANCE, D R; NELSON, R G; JACOBSSON, L T H; BISHOP, D T; KOWLER, W C. Nephropathy in diabetic parents: A risk factor for diabetes in offspring (abstract). *Diabetes* 42 (Suppl 1): 135A, 1993.
- 18 - MOGENSEN, C E AND CHRISTENSEN, C K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311:89-93, 1984.
- 19 - MOGENSEN, C E. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 46: 201-206, 1984.
- 20 - MOGENSEN, C E; CHRISTENSEN, C K; VITTINGHUS, E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 (Suppl 2): 64-78, 1983.
- 21 - NELSON, R G; PETTITT, D J; BAIRD, H R; KNOWLER, W C. Effect of proteinuria on mortality in DMNID. *Diabetes* 37: 1499-50, 1988.
- 22 - NELSON, R G; PETTITT, D J; BAIRD, H R, CHARLES, M A; LIU, OZ; BENNETT, P H; KNOWLER, W C. Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 36: 998-1001, 1993.
- 23 - NOWACK, R; RAUM, E; BLUM, W; RITZ, E. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 20: 342-47, 1992.
- 24 - OLIVARIUS, N D; ANDREASEN, A H; KEIDING, N; MOGENSEN, C E. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients: cross-sectional data from the population based study "Diabetes Care in General Practice". Denmark. *Diabetologia* 36: 1007-16, 1993.
- 25 - ORDONEZ, J D; HIATT, R A. Comparison of type II and type I diabetes treated for end-stage renal disease in a large prepaid health plan population. *Nephron* 51: 524-29, 1989.
- 26 - ØSTERBY, R; GALL, M-A; SCHMITZ, A. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 1064-70, 1993.
- 27 - PELL, S AND D'ALONSO, C A. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 202: 104-10, 1967.
- 28 - PERNEGER, T V; BRANCATI, F L; WHELTON, P K; KLAG, M J. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 121: 912-18, 1994.
- 29 - RAINE, A E. The rising tide of diabetic nephropathy: The warning before the flood? *Nephrol Dial Transplant* 10: 460-61, 1995.
- 30 - RAVID, M; NEUMANN, L; LISHNER, M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 47: 907-10, 1995.
- 31 - RAVID, M; SAVIN, H; LANG, R. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 152: 1225-29, 1992.
- 32 - REISIN, E AND MESSERLI, F H. Obesity-related hypertension: Mechanisms, cardiovascular risks, and heredity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 67-71, 1995.
- 33 - RUILOP, L M. Renoprotection and Renin-Angiotensin System blockade in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 10: 325S-31S, 1997.
- 34 - SAVAGE, S; NAGEL, N J; ESTACIO, R O; LUKKEN, N; SCHRIER, R W. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 25: 836-44, 1995.
- 35 - SCHMIDT, S; SCHONE, N; RITZ, E. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? The Diabetic Nephropathy Study Group. *Kidney Int* 47: 1176-81, 1995.
- 36 - SCHMITZ, A; MYENGAARD, J R; BENDISEN, T F. Glomerular volume in type 2 (non insulin-dependent) diabetes estimated by a direct and imbiased stereologic method. *Lab Invest* 62: 108-113, 1990.
- 37 - TURNER, R; CULL, C; HOLMAN, R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124: 136-45, 1996.
- 38 - U. S. RENAL DATA SYSTEM, USRDS 1995 annual data report. National Institute of Health, Bethesda, M D, 1995.
- 39 - VIBERTI, G C; EARLE, K. Predisposition to essential hypertension and the development of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 3 (Suppl 1): S23-33, 1992.
- 40 - WANNER, C. HMG-CoA reductase inhibitor treatment in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1951-52, 1996.