

# Néphropathie

*Association canadienne du diabète*

*Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique*

## INTRODUCTION

La néphropathie diabétique (définie cliniquement comme la présence d'une microalbuminurie ou d'une néphropathie patente chez un patient atteint de diabète en l'absence d'autres indicateurs de néphropathie) est la principale cause d'insuffisance rénale en Occident<sup>1</sup>. La dialyse et la transplantation rénale sont coûteuses<sup>2</sup> et peuvent avoir un effet dévastateur sur la qualité de vie et l'espérance de vie<sup>1,3</sup>. La néphropathie diabétique évolue comme suit : maladie subclinique, premier stade cliniquement décelable, caractérisé par une microalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine d'entre 30 et 300 mg/jour), puis néphropathie patente accompagnée d'une macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/jour)<sup>4,6</sup>. Le dysfonctionnement rénal est typiquement dépisté au stade de la macroalbuminurie et peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale<sup>7</sup>. En présence d'une microalbuminurie, il y a un très grand risque d'évolution de la néphropathie<sup>8,9</sup>, d'accidents cardio-vasculaires et de décès<sup>10</sup>. Une biopsie rénale est indiquée pour le diagnostic uniquement lorsque les indicateurs cliniques ne permettent pas de diagnostic précis.

## DÉPISTAGE

On procède au dépistage de la néphropathie diabétique parce que lorsqu'elle est décelée tôt et qu'un traitement efficace est amorcé rapidement, on peut retarder ou prévenir la perte de la fonction rénale et prendre en charge les complications.

Le dépistage de la microalbuminurie s'effectue par détermination du rapport albuminurie:créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire (figure 1)<sup>11</sup>. (Voir *Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescent*, p. S92, pour les facteurs à considérer chez les enfants.) Une épreuve urinaire doit aussi être effectuée au moyen d'une bandelette d'analyse, au laboratoire ou ailleurs, pour dépister une néphropathie non diabétique. L'analyse des urines de 24 heures et des urines recueillies à des moments précis au cours de la nuit sont les méthodes de référence pour les essais cliniques, mais il est difficile de les effectuer correctement en pratique courante et

elles peuvent donner de faux résultats<sup>12-14</sup>. La détermination du RAC dans un échantillon d'urine aléatoire permet de prédire avec précision le taux urinaire de protéine dans les urines de 24 heures; elle est plus simple à effectuer et présente moins d'inconvénients pour les patients que les épreuves exigeant le recueil des urines pendant un temps donné<sup>15</sup>.

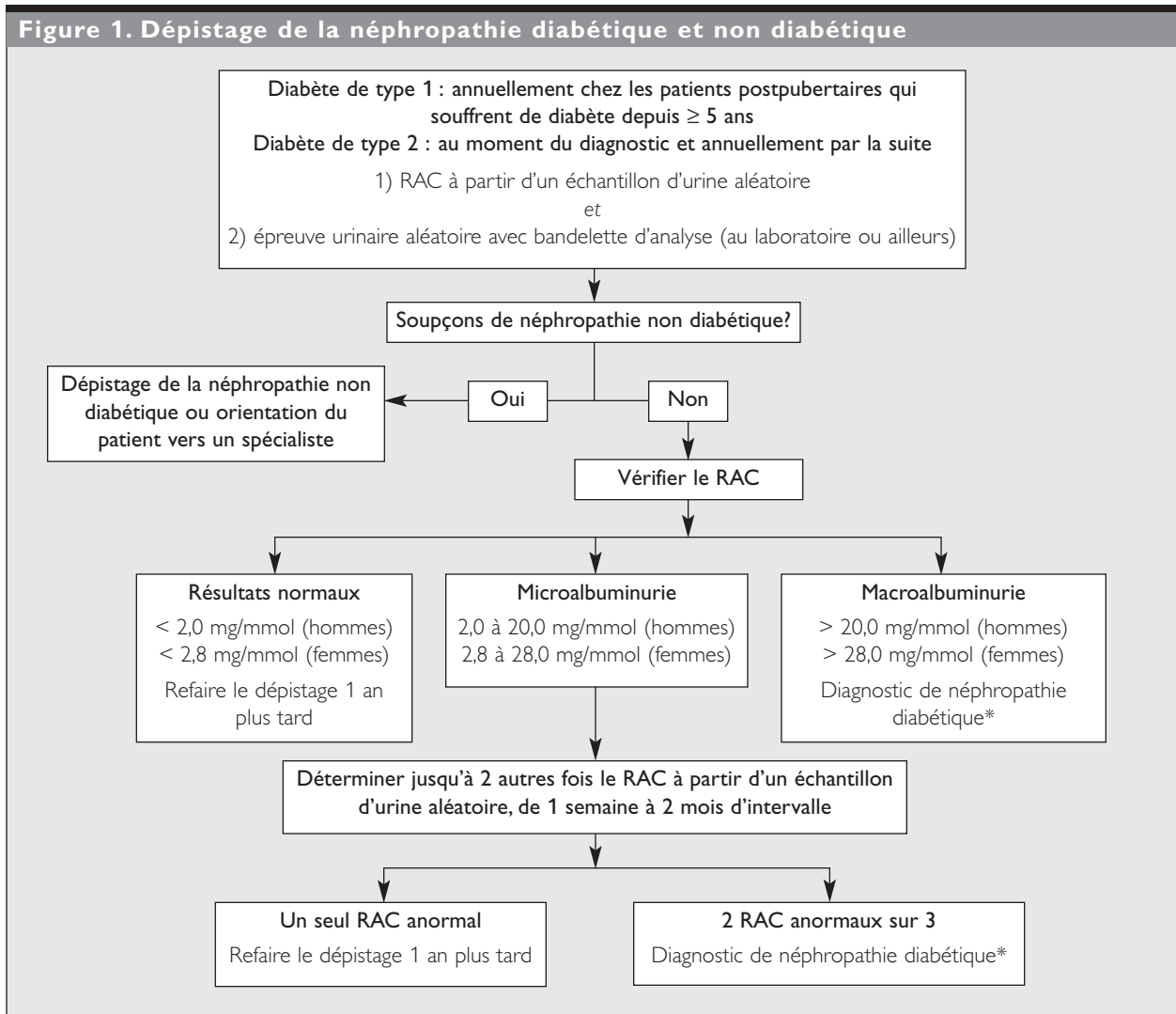
En présence d'une néphropathie patente (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/jour, ce qui équivaut à un RAC > 20,0 mg/mmol chez les hommes et > 28,0 mg/mmol chez les femmes), l'évolution se fait typiquement vers les stades plus graves de la néphropathie et il y a rarement normalisation des taux urinaires de protéines sans traitement à cet effet. L'évolution de la microalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/jour, ce qui équivaut à un RAC de 2,0 à 20,0 mg/mmol chez les hommes et de 2,8 à 28,0 mg/mmol chez les femmes) est variable. La microalbuminurie est un important facteur de risque d'évolution de la néphropathie, mais il y a dans certains cas une normalisation spontanée des taux urinaires de protéines<sup>5,16</sup>. Pour confirmer la néphropathie chez les patients qui présentent une microalbuminurie, il faut effectuer jusqu'à deux autres déterminations du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. On considère qu'une néphropathie est présente si on obtient un RAC > 2,0 mg/mmol chez les hommes ou > 2,8 mg/mmol chez les femmes avec deux des trois échantillons d'urine. Les deux épreuves de confirmation doivent être effectuées à un intervalle allant d'une semaine à deux mois. Chez les patients qui présentent une néphropathie patente (RAC > 20,0 mg/mmol chez les hommes et > 28,0 mg/mmol chez les femmes), il faut, pour le suivi, déterminer la clairance de la créatinine à partir des urines de 24 heures entre deux et trois mois plus tard.

Le tableau 1 donne le degré de protéinurie associé aux divers stades de la néphropathie diabétique et montre que les épreuves classiques sur bandelettes d'analyse ne permettent pas de dépister une néphropathie débutante.

Comme le RAC peut être élevé dans des situations autres que la néphropathie diabétique, telles qu'une activité physique intense récente<sup>17</sup>, une fièvre<sup>18</sup>, une infection des voies urinaires, une insuffisance cardiaque congestive<sup>19</sup>, des élévations sévères soudaines de la tension artérielle (TA) ou de la glycémie<sup>20,21</sup> ou les règles, il faut retarder le dépistage de la microalbuminurie dans ces situations.

La néphropathie diabétique n'est pas la seule maladie rénale que peuvent présenter les patients atteints de diabète

*La version préliminaire de ce chapitre a été rédigée par Philip McFarlane, MD, FRCPC; Sheldon Tobe, MD, FRCPC; Robyn Houlden, MD, FRCPC et Stewart B. Harris, MD, MPH, FCFP, FACPM.*

**Figure 1. Dépistage de la néphropathie diabétique et non diabétique**

\* Néphropathie diabétique = microalbuminurie ou néphropathie patente

RAC = Rapport albuminurie:créatininurie

**Tableau 1. Stades de la néphropathie en fonction de l'albuminurie**

Stade de la néphropathie	Résultat de l'épreuve des protéines sur bandelette d'analyse	RAC (mg/mmol)	Taux d'albumine dans les urines de 24 heures*
Normal	Négatif	< 2,0 (hommes) < 2,8 (femmes)	< 30 mg/jour
Microalbuminurie	Négatif	2,0 à 20,0 (hommes) 2,8 à 28,0 (femmes)	30 à 300 mg/jour
Néphropathie patente (macroalbuminurie)	Positif	> 20,0 (hommes) > 28,0 (femmes) > 66,7 (hommes) > 93,3 (femmes)	> 300 mg/jour > 1000 mg/jour

\* Les valeurs correspondent au taux d'albumine et non au taux de protéines totales, qui est plus élevé que le taux d'albumine.

Le RAC peut être élevé en présence de troubles autres que la néphropathie diabétique. Voir le texte et le tableau 2.

RAC = rapport albuminurie:créatininurie

(tableau 2)<sup>22-26</sup>. En présence d'au moins un des troubles figurant dans le tableau 2, il faut penser à effectuer d'autres examens néphrologiques ou à orienter le patient vers un néphrologue.

La clairance de la créatinine, qui permet d'estimer la capacité des reins de filtrer les toxines présentes dans le sang, doit être déterminée au moyen d'une formule comme celle de Cockcroft-Gault (tableau 3) plutôt que par la créatininémie, car celle-ci peut faussement laisser croire que la fonction rénale est normale<sup>27,28</sup>. En effet, la clairance de la créatinine peut baisser de jusqu'à 50 % avant que la créatininémie atteigne des valeurs anormales<sup>29</sup>. Les patients peuvent ne présenter aucun symptôme avant que la perte de la fonction rénale n'atteigne 75 %. Comme le dépistage d'un dysfonctionnement rénal subclinique peut influencer l'approche thérapeutique (p. ex. choix du médicament ou de la posologie ou utilisation d'une substance de contraste pour des examens radiologiques ou cardiologiques) et sur le moment de l'orientation du patient vers un néphrologue, une évaluation plus précise de la fonction rénale doit être effectuée périodiquement. La formule de Cockcroft-Gault permet une évaluation suffisamment précise de la fonction rénale chez les adultes dans la plupart des situations cliniques<sup>30</sup> et doit être utilisée une fois par année chez les patients atteints de diabète qui ne souffrent pas de néphropathie et au moins tous les six mois chez ceux qui souffrent de néphropathie. On peut aussi utiliser d'autres équations validées, telles que la formule dérivée de l'étude MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), pour évaluer la filtration glomérulaire<sup>31</sup>.

## TRAITEMENT ET SUIVI

Le développement d'une néphropathie a été associée au tabagisme<sup>32</sup>, à l'hyperlipidémie<sup>33</sup> et au piètre contrôle de la glycémie<sup>34</sup> et de la TA. Une fois une néphropathie diagnostiquée, le contrôle rigoureux de la glycémie<sup>35</sup> et de la TA contribuent à en prévenir l'évolution. La TA visée (soit  $\leq 130/80$  mm Hg) est la même pour les personnes qui souffrent de diabète et d'hypertension. La protection vasculaire et la maîtrise de l'hypertension sont plus importantes que les mesures qui visent seulement la protection de la fonction rénale. En présence d'un risque vasculaire ou d'une hypertension, il faut administrer un traitement pour réduire ces risques

(tableau 4) (voir *Complications cardiovasculaires, dyslipidémie et hypertension*, p. S64), mais d'autres traitements peuvent être nécessaires si le patient demeure protéinurique. La présence d'une protéinurie chez un hypertendu peut influencer le choix des médicaments.

Le tableau 5 résume les façons d'aborder le traitement de la néphropathie chez les personnes atteintes de diabète. La perturbation du système rénine-angiotensine par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est la méthode de prédilection pour protéger la fonction rénale des personnes atteintes de diabète, même en l'absence d'hypertension<sup>37</sup>. Les agents réno-protecteurs de deuxième choix comprennent les inhibiteurs calciques autres que ceux de la famille des dihydropyridines (diltiazem, vérapamil)<sup>38</sup>.

En présence de diabète de type 1, on a montré que les inhibiteurs de l'ECA réduisaient l'albuminurie et prévenaient l'aggravation de la néphropathie<sup>39</sup>. En présence de diabète de type 2, on a montré que les inhibiteurs de l'ECA et les ARA réduisaient l'albuminurie et prévenaient l'aggravation de la néphropathie<sup>40,41</sup>, et que les ARA retardaient la dialyse chez les patients qui présentaient un dysfonctionnement rénal au départ (RAC  $> 1000$  mg/mmol et clairance de la créatinine  $\leq 60$  mL/min)<sup>42,43</sup>. Un inhibiteur de l'ECA et un ARA peuvent être associés en toute innocuité<sup>44-46</sup>.

**Tableau 2. Indicateurs possibles de néphropathie non diabétique chez les personnes atteintes de diabète**

- Absence de rétinopathie<sup>23</sup> ou de neuropathie<sup>24</sup>
- Hématurie (microscopique ou macroscopique) persistante<sup>22</sup>
- Signes ou symptômes de maladie systémique<sup>25</sup>
- Élévation rapide du taux de créatinine<sup>26</sup>
- Taux élevé de créatinine associé à une protéinurie faible ou nulle<sup>24</sup>
- Antécédents familiaux de néphropathie non diabétique (p. ex. polykystose rénale ou syndrome d'Alport)
- Apparition récente du diabète<sup>24</sup>

**Tableau 3. Calcul de la clairance de la créatinine chez les adultes au moyen de la formule de Cockcroft-Gault\***

$$\text{Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids réel}^{**} \text{ (kg)}}{\text{taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Multiplier le résultat par 1,2 pour les hommes.

La normale est  $> 90$  mL/min, soit  $> 1,5$  mL/s

Une version de ce calcul figure dans le site Web <http://www.nephron.com>.

\* Les estimations de la clairance de la créatinine sont inexactes quand le taux de créatinine sérique change rapidement.

\*\* Chez les personnes qui sont extrêmement obèses ou extrêmement maigres, cette formule produit une sous-estimation ou une surestimation, respectivement, de la fonction rénale.

Tableau 4. Priorités de la protection vasculaire et rénale		
Point de vue clinique	Population cible	Interventions
1. Protection vasculaire	Toutes les personnes atteintes de diabète	(en ordre alphabétique) Antiagrégant plaquettaire (p. ex. AAS), au besoin Inhibiteur de l'ECA, au besoin Maîtrise de la TA Modifications du mode de vie Optimisation du contrôle de la glycémie Optimisation du contrôle lipidique Sevrage du tabac
2. Hypertension	Toutes les personnes atteintes de diabète qui souffrent d'hypertension (qu'une néphropathie soit ou non présente)	Traiter conformément aux lignes directrices sur l'hypertension (voir <i>Complications macrovasculaires, dyslipidémie et hypertension</i> , p. S64)
3. Rénoprotection	Toutes les personnes atteintes de diabète et d'une néphropathie (même en l'absence d'hypertension)	Traiter conformément aux lignes directrices sur la néphropathie

AAS = acide acétylsalicylique

ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine

TA = tension artérielle

Tableau 5. Traitement de la néphropathie diabétique	
Groupe traité	Médicament de prédilection
Diabète de type 1	Inhibiteur de l'ECA
Diabète de type 2 Clairance de la créatinine > 60 mL/min Clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min	Inhibiteur de l'ECA ou ARA ARA

ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine

Une ou deux semaines après le début d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, il faut s'assurer que le patient ne présente pas d'aggravation significative de la fonction rénale ni d'hyperkaliémie significative. Chez les patients dont le taux sérique de créatinine ou de potassium dépasse la limite supérieure de la normale, des épreuves doivent être périodiquement effectuées jusqu'à la stabilisation des valeurs. Le taux de créatinine sérique augmente typiquement de jusqu'à 30 % après le début d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA et se stabilise habituellement après deux à quatre semaines de traitement<sup>47</sup>. Quand une hyperkaliémie légère ou modérée s'installe, il faut conseiller le patient sur la façon de réduire sa consommation de potassium et envisager l'administration d'un diurétique hypokaliémiant, la réduction de la dose de l'inhibiteur de l'ECA ou de l'ARA ou le retrait de l'inhibiteur de l'ECA ou de l'ARA. Si le patient ne tolère pas l'inhibiteur de l'ECA ou l'ARA en raison d'une hyperkaliémie sévère ou d'une augmentation supérieure à 30 % du taux de créatinine sérique, il faut cesser de l'administrer et lui substituer non pas un autre inhibiteur de l'ECA ou ARA, mais plutôt un médicament de deuxième choix<sup>48</sup>. Il n'y a pas de taux de créatinine sérique au-delà duquel le traitement par un inhibiteur

de l'ECA ou un ARA ne peut être amorcé, mais si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, le traitement par un de ces agents doit être amorcé avec prudence ou il faut envisager orienter le patient vers un néphrologue<sup>47,49</sup>.

Les médicaments rénoprotecteurs de deuxième choix (inhibiteurs calciques autres que ceux de la famille des dihydropyridines, tels que le diltiazem ou le vérapamil) peuvent être envisagés quand un inhibiteur de l'ECA ou un ARA n'est pas toléré<sup>38</sup>. Une surveillance clinique s'impose après le début d'un traitement par le diltiazem ou le vérapamil, car une bradycardie pourrait survenir. Comme tous les médicaments rénoprotecteurs sont aussi des antihypertenseurs, il faut surveiller le développement possible d'une hypotension. L'annexe 11 présente un algorithme résumant la façon d'aborder le traitement de la néphropathie diabétique.

Le RAC doit être déterminé de nouveau trois mois après le début d'un médicament rénoprotecteur et une fois par année par la suite pour s'assurer qu'il est stable ou qu'il n'augmente pas.

Quand la clairance de la créatinine (mesurée ou calculée) est inférieure à 60 mL/min, il faut envisager orienter le patient vers un néphrologue ou un interniste ayant une expertise en matière de néphropathie diabétique.

## RECOMMANDATIONS

- Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, il faut obtenir le meilleur contrôle possible de la glycémie et, au besoin, administrer un traitement intensif du diabète pour prévenir la néphropathie ou retarder l'évolution d'une néphropathie débutante [Catégorie A, niveau 1A<sup>35,50,51</sup>].
- Le dépistage de la néphropathie diabétique doit être effectué par détermination du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire [Catégorie D, consensus]. Un dépistage annuel doit être effectué chez les patients postpubertaires qui souffrent de diabète de type 1 depuis au moins cinq ans. Les patients atteints de diabète de type 2 doivent subir une épreuve de dépistage au moment du diagnostic et une fois par année par la suite [Catégorie D, consensus].
- Les taux de créatinine sérique doivent être mesurés et la clairance de la créatinine, estimée une fois par année chez les patients atteints de diabète qui ne présentent pas d'albuminurie et au moins tous les six mois chez ceux qui présentent une albuminurie [Catégorie D, consensus].
- En présence d'une albuminurie, il faut, même en l'absence d'hypertension, administrer un traitement qui protège la fonction rénale :
  - chez les patients atteints de diabète de type 1 qui présentent une albuminurie, un inhibiteur de l'ECA doit être administré pour réduire la concentration urinaire d'albumine et empêcher l'évolution de la néphropathie [Catégorie A, niveau 1A<sup>39</sup>]. Un ARA doit être envisagé quand le patient ne peut tolérer un inhibiteur de l'ECA [Catégorie D, consensus];
  - chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent une albuminurie et dont la clairance de la créatinine est > 60 mL/min, un inhibiteur de l'ECA [Catégorie A, niveau 1A<sup>40</sup>] ou un ARA [Catégorie A, niveau 1A<sup>41</sup>] doit être administré pour réduire la concentration urinaire d'albumine et empêcher l'évolution de la néphropathie [Catégorie A, niveau 1A<sup>40,41</sup>];
  - chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent une albuminurie et dont la clairance de la créatinine est ≤ 60 mL/min, un ARA doit être administré pour empêcher l'évolution de la néphropathie [Catégorie A, niveau 1A<sup>42,43</sup>].
- Moins de deux semaines après le début d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA et périodiquement par la suite, il faut mesurer les taux sériques de créatinine et de potassium [Catégorie D, consensus].
- L'administration d'un inhibiteur calcique autre que de la famille des dihydropyridines (diltiazem, vérapamil) peut être envisagée pour réduire l'excrétion urinaire d'albumine chez les hypertendus protéinuriques [Catégorie B, niveau 2<sup>38</sup>].
- Il faut envisager orienter le patient vers un néphrologue ou un interniste ayant une expertise en matière de néphropathie diabétique si son RAC est > 75 mg/mmol, s'il présente une hyperkaliémie persistante, si le taux de créatinine sérique augmente de plus de 30 % dans les trois mois suivant le début du traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA ou si la clairance de la créatinine est < 60 mL/min [Catégorie D, consensus].

## AUTRES LIGNES DIRECTRICES PERTINENTES

Complications cardiovasculaires, dyslipidémie et hypertension, p. S64

Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S92

Diabète préexistant et grossesse, p. S103

## ANNEXES PERTINENTES

Annexe 10 : Albuminurie selon diverses méthodes d'analyse et stade de la néphropathie diabétique, p. S146

Annexe 11 : Démarche thérapeutique en présence de néphropathie diabétique, p. S147

## SITES WEB CONNEXES

National Kidney Foundation. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4. Estimation of GFR.* Adresse : [http://www.kidney.org/professionals/doqi/kdoqi/p5\\_lab\\_g4.htm](http://www.kidney.org/professionals/doqi/kdoqi/p5_lab_g4.htm). Site consulté le 7 novembre 2003.

Nephron Information Center. Feuille de travail sur la néphropathie chronique (comprend la formule de Cockcroft-Gault, la formule de calcul de la filtration

glomérulaire issue de l'étude MDRD, des formules pour le calcul de la filtration glomérulaire chez les enfants et des formules pour le calcul du volume corporel total et de la surface corporelle totale). Adresse : <http://www.nephron.com>. Site consulté le 7 novembre 2003.

## RÉFÉRENCES

- Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (RCITO). *Rapport annuel de 2001*. Ottawa (Ont.) Canada : Institut canadien d'information sur la santé; 2001.
- Goeree R, Manalich J, Grootendorst P, et al. Cost analysis of dialysis treatments for end-stage renal disease (ESRD). *Clin Invest Med*. 1995;18:455-464.
- Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW, et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. *Clin Invest Med*. 1987;10:14-20.
- Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, et al. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med*. 1995;12:482-487.
- Warram JH, Gearin G, Laffel L, et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:930-937.
- Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, et al. Evolution of incipient

- nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2000;58:1228-1237.
7. Marre M, Bouhanick B, Berrut G. Microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1994;3:558-563.
  8. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997;314:783-788.
  9. Messert JWC, Elliott TG, Hill RD, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int.* 1992;41:836-839.
  10. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-426.
  11. Ahn CW, Song YD, Kim JH, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J.* 1999;40:40-45.
  12. Kouri TT, Viikari JSA, Mattila KS, et al. Microalbuminuria. Invalidity of simple concentration-based screening tests for early nephropathy due to urinary volumes of diabetic patients. *Diabetes Care.* 1991;14:591-593.
  13. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:904-909.
  14. Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, et al. Utility of untimed urinary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1997;20:709-713.
  15. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care.* 1999;22:307-313.
  16. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:2285-2293.
  17. Huttunen NP, Käär M-L, Puukka R, et al. Exercise-induced proteinuria in children and adolescents with type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1981;21:495-497.
  18. Sølling J, Sølling K, Mogensen CE. Patterns of proteinuria and circulating immune complexes in febrile patients. *Acta Med Scand.* 1982;212:167-169.
  19. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341:1127-1133.
  20. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, et al. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1984;26:401-405.
  21. Ravid M, Savin H, Lang R, et al. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med.* 1992;152:1225-1229.
  22. Hommel E, Carstensen H, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of microscopic haematuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with persistent proteinuria. *Diabetologia.* 1987;30:627-630.
  23. El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, et al. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol.* 2001;24:1-11.
  24. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1988;8:204-211.
  25. Clinical path conference. Unusual renal complications in diabetes mellitus. *Minn Med.* 1967;50:387-393.
  26. VenkataRaman TV, Knickerbocker F, Sheldon CV. Unusual causes of renal failure in diabetics: two case studies. *J Okla State Med Assoc.* 1990;83:164-168.
  27. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron.* 1992;62:249-256.
  28. Bending JJ, Keen H, Viberti GC. Creatinine is a poor marker of renal failure. *Diabet Med.* 1985;2:65-66.
  29. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.
  30. Trollfors B, Alestig K, Jagenburg R. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine, age, sex and body weight. *Acta Med Scand.* 1987;221:495-498.
  31. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
  32. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med.* 2000;17:727-734.
  33. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effect of ACE inhibitors. *Kidney Int.* 1995;47:907-910.
  34. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ III, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes.* 1988;37:405-412.
  35. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet.* 1993;341:1306-1309.
  36. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med.* 1995;155:1073-1080.
  37. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med.* 1993;118:129-138.
  38. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int.* 1996;50:1641-1650.
  39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.
  40. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma

- creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:577-581.
41. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-878.
  42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.
  43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
  44. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321:1440-1444.
  45. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1019-1024.
  46. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-771.
  47. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000;160:685-693.
  48. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000;57:601-606.
  49. Mendelssohn DC, Barrett BJ, Brownscombe LM, et al. Elevated levels of serum creatinine: recommendations for management and referral. *CMAJ.* 1999;161:413-417.
  50. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995;47:1703-1720.
  51. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.