



ORIGINALES

Manifestaciones histopatológicas en pacientes con DM tipo 2 y proteinuria

A. M. Wägner*, J. A. Ballarín**, F. Calero**, F. Algaba**, R. Corcoy* y J. M. Pou*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau. Barcelona. **Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

RESUMEN

La presencia de proteinuria en pacientes con diabetes mellitus se ha atribuido clásicamente a nefropatía diabética. No obstante, la nefropatía de origen no diabético ha sido descrita en 23-54% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y proteinuria. El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia de nefropatía no diabética (nnd) en pacientes con manifestaciones atípicas de nefropatía diabética (nd), y estudiar el valor pronóstico de la nnd. Entre 1982 y 1996 seleccionamos 38 pacientes con DM2 y proteinuria que cumplían alguno de los siguientes criterios: aparición repentina de la proteinuria, ausencia de retinopatía, presencia de hematuria o insuficiencia renal de reciente aparición. Veintinueve pacientes fueron seguidos 18 ± 14 meses; se evaluó la función renal mediante creatinina sérica y proteinuria. La anatomía patológica fue compatible con nnd en 23 pacientes (60,5%) y con nd en 15. En nueve pacientes se objetivó la coexistencia de nd y nefroangioesclerosis (nas). En el grupo de nd, el 60% de los pacientes estaba en tratamiento con insulina, frente al 4,4% en el grupo de nnd ($p < 0,001$). Aplicando un modelo de regresión logística, sólo el tratamiento insulínico se mostró como predictor de nd, clasificando correctamente al 85,7% de los pacientes. Ni la existencia de nnd ni la presencia de nas superpuesta a la nd se acompañaron de diferencias en la creatinina y la proteinuria en el seguimiento. Podemos concluir que la nnd es frecuente en pacientes con DM2, proteinuria y manifestaciones atípicas de nd. El tratamiento insulínico es un marcador independiente de nd en estos pacientes. Ni la nnd ni la presencia de nas cambian el pronóstico de la nd.

Palabras clave: **Diabetes mellitus tipo 2. Nefropatía no diabética. Nefroangioesclerosis. Nefropatía diabética.**

Recibido: 28-XII-98.

En versión definitiva: 27-V-99.

Aceptado: 30-V-99.

Correspondencia: Dr. J. M. Pou
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Sant Pau
S. Antonio M. Claret, 167
08025 Barcelona

RENAL HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

SUMMARY

Proteinuria in diabetic patients has clinically been assumed as caused by diabetic nephropathy (DN). However, other primary renal disorders may also cause proteinuria. Non-diabetic nephropathy (nDN) has been described in 23-54% of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and proteinuria. The aim of this study was to measure the prevalence of nDN in a selected group of patients with DM2, to identify clinical markers for nDN and to determine the effect of nDN on prognosis. During the period 1982-96, we performed percutaneous renal biopsies on 38 DM2 patients with significant proteinuria and one of the following criteria: sudden onset of proteinuria, absence of retinopathy, presence of haematuria, or rapid onset of renal failure. Twenty-nine of the patients were followed, for 18 ± 14 months; renal function was assessed by serum creatinine and urinary protein excretion. Twenty-three of our patients (60.5%) displayed nDN, whereas 15 showed DN; 9 patients showed co-existing DN and nephroangiosclerosis (NAS). In the DN group, 60% were on insulin, vs 4.4% in the nDN group ($p < 0.001$). In a logistic regression model, insulin therapy was the single significant predictor, correctly classifying 85.7% of cases. Neither the presence of nDN nor NAS complicating DN showed any difference in serum creatinine or proteinuria at follow-up. We may conclude that, in patients with DM2 presenting with proteinuria and features atypical for DN, nDN is frequently found. Treatment with insulin is an independent clinical marker of DN in these patients. Neither nDN nor the presence of NAS complicating DN imply a worse prognosis.

Key words: *Type 2 diabetes mellitus. Non-diabetic nephropathy. Nephroangiosclerosis. Diabetic nephropathy.*

INTRODUCCION

La nefropatía es un importante fuente de morbi-mortalidad en la diabetes mellitus (DM)^{1,2}. Aproximadamente el 30-40% de pacientes con DM desarrollan nefropatía¹. La albuminuria y proteinuria son los hallazgos más frecuentes, y son a menudo asumidos como un signo de nefropatía diabética (nd)^{1,3}. Sin embargo, existen otras causas de proteinuria en estos pacientes^{1,3-9}.

La presencia de hematuria, fracaso renal no explicado⁶ y la ausencia de afectación de otros órganos diana (retinopatía) han sido considerados clásicamente como signos de nefropatía no diabética (nnd). La prevalencia de nnd en la DM tipo 2 oscila entre 23 y 54% en la mayoría de los estudios¹⁰⁻¹², aunque se han descrito frecuencias de 0,5%¹³, o incluso por encima de 80%^{14,15}. La nnd más frecuentemente descrita es la glomerulonefritis (gn) membranosa, seguida por la nefropatía por IgA y las gn membranoproliferativa y de cambios mínimos^{8,11,14,16}. Por otro lado, las lesiones por isquemia (ya sea por aterosclerosis de las arterias renales, émbolos de co-

lesterol o en forma de nefroesclerosis) se consideran infradiagnosticadas^{1,7,10-12,17}. Hasta el momento no existen marcadores clínicos y pronósticos establecidos de la nnd. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar la prevalencia de nnd en un grupo de pacientes con DM tipo 2, describir posibles marcadores de la misma y valorar su significado pronóstico.

PACIENTES Y METODOS

Entre los años 1982 y 1996 se realizaron biopsias renales a 38 pacientes con DM tipo 2 proteinúricos con manifestaciones atípicas de nd, para buscar marcadores clínicos de nnd. Los sujetos debían cumplir uno de los siguientes criterios: proteinuria de inicio brusco, ausencia de retinopatía, presencia de hematuria o insuficiencia renal de reciente instauración. La mayor parte de los pacientes fueron remitidos desde otros centros, donde eran atendidos habitualmente. En aquéllos con insuficiencia renal y tratamiento con agentes orales, éstos fueron sustituidos

por insulina. En la tabla I se muestran las principales características de los pacientes.

La DM tipo 2 fue diagnosticada siguiendo los criterios de la OMS¹⁸. La hipertensión arterial fue definida como tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg medida en dos ocasiones o la necesidad del tratamiento para mantenerla por debajo de esas cifras¹⁹. La proteinuria se midió en orina recogida durante 24 horas, y fue considerada significativa si era superior a 300 mg/24 h en dos ocasiones, tras descartar infección. Se consideró hematuria significativa la presencia de cinco o más eritrocitos por campo. Se consideró que la insuficiencia renal era de aparición reciente cuando las cifras de creatinina superaban 150 $\mu\text{mol/l}$ en un paciente sin nefropatía previa conocida o cuando se producía un incremento $\geq 50\%$ de las cifras previas en los últimos tres meses. El diagnóstico de retinopatía se realizó por la presencia de microaneurismas, con o sin hemorragias, exudados lipídicos o neovasos en el examen fundoscópico realizado por su endocrinólogo habitual u oftalmólogo, o si el paciente refería historia de retinopatía o tratamiento con láser.

El examen histopatológico se realizó bajo microscopía óptica, utilizando tinciones con hematoxilina-eosina y ácido Schiff periódico y sales de plata. Se realizó un análisis inmunohistoquímico de las muestras, utilizando anti-sueros de conejo anti-IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno humanos. La existencia de nd fue definida por la presencia de glomerulosclerosis nodular o difusa, con engrosamiento de la membrana basal y de la matriz mesangial. La nefroangiosclerosis (nas) se definió por la existencia de es-

clerosis arterial y hialinosis arteriolar con lesiones intersticiales y glomerulares secundarias a isquemia.

La recogida de datos se realizó mediante revisión de la historia clínica y se evaluó aquella información correspondiente al momento de realización de la biopsia y a la visita de seguimiento más alejada de la misma. Veintinueve pacientes fueron seguidos durante 18 ± 14 meses, antes de ser remitidos, en su caso, a sus centros habituales. La función renal fue evaluada mediante la creatinina plasmática y la proteinuria/24 h.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 6.0 para Windows. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar si siguen una distribución normal, y como mediana y rango en caso contrario. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Para comparar dos grupos se utilizaron la *t* de Student (distribución normal) y la U de Mann-Whitney (distribución no normal) para variables cuantitativas y la χ^2 o el test exacto de Fisher para variables cualitativas. Se realizó una prueba de regresión logística múltiple utilizando nnd como variable dependiente y creatinina plasmática, insulinoterapia y proteinuria como independientes. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Marcadores clínicos de nefropatía no diabética

Los resultados mostraron la presencia de nnd en 23 (60.5%) de los pacientes (ver la figura para su distribución) y nd en 15 (11 glomerulosclerosis difusa y 4 nodular). Nueve pacientes mostraron coexistencia de nd y nas. No se encontraron otras nnd en los pacientes con nd. Un paciente mostró nas superpuesta a nefropatía de Schönlein-Henoch.

Los pacientes con nnd tenían concentraciones más altas de creatinina [161 (rango 750) vs 101 (rango 459) $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$. Ver tabla II]. El 60% de los pacientes con nd estaban tratados con insulina, frente a 4,4% del grupo con nnd ($p < 0,001$). Sólo el 36% de los pacientes con nd tenían retinopatía (vs 27% en nnd). Entre los pacientes sin retinopatía, el 53% tenían lesiones compatibles con nd; el resto, con nnd. No hubo diferencias en la frecuencia de edemas, hematuria, tiempo desde el diagnóstico y ausencia de retinopatía entre los grupos. Los principales hallazgos se muestran en la tabla II.

Tabla I. Descripción de los pacientes incluidos en el estudio

Número de pacientes	38
Sexo (varón/mujer) %	82/18
Edad (años)	62 (53)
Índice de masa corporal (kg/m^2)	$281 \pm 4,4$
Años desde el diagnóstico de la DM	$8,3 \pm 6,6$
Insulinoterapia (%)	30
HbA1c (%)	$8,6 \pm 2,5$
Proteinuria (g/24 h)	3,92 (28,7)
Duración de la proteinuria (años)	$1,4 \pm 2,5$
Tratamiento anti-hipertensivo (%)	46
Hematuria (%)	53
Ausencia de retinopatía (%)	68
Insuficiencia renal de reciente diagnóstico (%)	33,3
Macroangiopatía (CI) (%)	42,3 (23,1)
Creatinina plasmática (nmol/L)	132 (779)

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (distribución normal) o mediana y rango (distribución no normal). Las variables dicotómicas se expresan en forma de porcentajes. CI: cardiopatía isquémica.

Tabla II. Potenciales marcadores clínicos y biológicos de nefropatía no diabética

	Nefropatía diabética n = 15	Nefropatía no diabética n = 23
Edad (años)	61,0 (48)	64,5 (38)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,4 ± 3,3	28,5 ± 4,98
Duración conocida de DM (años)	9,3 ± 7,28	7,6 ± 27
Insulinoterapia % (N)	60 (9)	4,4 (1)*
HbA1c (%)	8,57 ± 3,1	8,77 ± 2,49
Tensión arterial sistólica (mmHg)	147,4 ± 17,4	144,4 ± 27,6
Tensión arterial diastólica (mmHg)	90 (60)	80 (50)
Cardiopatía isquémica (%)	25	21,4
Retinopatía (%)	35,7	27,3
Hematuria (%)	50	55,6
Edemas (%)	36,4	62,5
Duración de proteinuria (años)	0,6 (5)	0,25 (10)
Proteinuria (g/24 h.)	2,85 (28,6)	4,53 (26,5)
Proteinuria al seguimiento (g/24 h.)	2,0 (24,8)	1,99 (11,2)
Creatinina plasmática (µmol/L)	101,5 (459)	161 (740)**
Creatinina al seguimiento (µmol/L)	165 (948)	162 (913)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal) o mediana y rango (distribución no normal). Las variables dicotómicas se expresan en forma de porcentajes. *p < 0,001. **p < 0,01.

En un análisis de regresión logística sólo se mantuvo significativo el tratamiento insulínico (p = 0,005), que clasificó correctamente a 85,6% de los pacientes. En cuanto a la presencia de nas, ni la tensión arterial ni el tabaquismo fueron marcadores de la misma.

Pronóstico

La evolución hacia insuficiencia renal terminal en los pacientes con nnd no fue diferente del grupo con nd.

La presencia de nas tampoco supuso diferencias en el pronóstico de los pacientes.

Sólo dos pacientes (con vasculitis) recibieron tratamiento específico como consecuencia de los hallazgos histopatológicos. Uno de ellos se perdió en el seguimiento; el otro, precisó iniciar tratamiento renal sustitutivo un año después de la biopsia.

DISCUSION

Prevalencia de nefropatía no diabética

Las manifestaciones anatompatológicas de la nd en las DM tipo 2 no difieren significativamente de la DM tipo 1, excepto en que las lesiones son más heterogéneas en el primer caso^{20,21}. Por otro lado, la prevalencia de nnd en pacientes con DM tipo 2 varía mucho entre los distintos estudios, en función de los criterios de selección y la población estudiada^{13,15,22} (ver tabla III). Incluso la clasificación de la diabetes supone un elemento de confusión²³, ya que en ocasiones endocrinólogos y nefrólogos utilizan criterios distintos²². Los pacientes incluidos en este estudio tenían DM tipo 2 según la definición de la OMS¹⁸. Nuestros resultados muestran una prevalencia de 60,5% de nnd en los pacientes con DM tipo 2 proteinúricos seleccionados, que pertenece al rango alto de frecuencias descritas, probablemente debido a criterios más selectivos que en la mayor parte de los estudios que muestran prevalencias inferiores.

La coexistencia de la nd con otras manifestaciones renales ha sido profusamente descrita^{4-7,9,24-32}. En nuestro trabajo, la nnd más frecuente fue la nas, hallada tanto aislada como superpuesta a otra nnd

Tabla III. Frecuencia de nnd y criterios de biopsia en otros, comparados con el presente estudio

Año	Autor	N	% de nnd	Criterios de biopsia
1980	Rao ⁵	50	8	NE.
1983	Kasinath ³	122	8,2	NE.
1983	O'Neill ³⁵	8	37,5	H
1986	Chihara ¹⁶	164	19,5	NE.
1988	Amoah ³⁷	60	28	DFR, proteinuria, sospecha de GN.
1992	Richards ¹¹	45	49	DFR, sd nefrótico grave, H, no RT/NP.
1992	Waldherr ¹³	210	0,5	Necropsias en sujetos con diabetes.
1992	Parving ⁸	35	23	Albuminuria persistente.
1994	Suzuki ³⁶	128	15,6	NE.
1994	John ¹⁵	80	81,25	Sd nefrítico, H, proteinuria repentina/no RT, DFR
1995	Kajtna-Koselj ¹⁴	25	96	Sd nefrítico, H, proteinuria+ no RT, DFR.
1996	Fioretto ²¹	34	0	Microalbuminuria.
1997	Mak ³⁴	51	33,3	Proteinuria > 1 g/24 h.
1999	Wägner	38	60,5	Proteinuria significativa+ DFR, H, no RT, proteinuria masiva.

Nnd: nefropatía no diabética. NE: no especificado. DFR: deterioro de función renal. GN: glomerulonefritis. H: hematuria. RT: retinopatía. NP: neuropatía. Sd: síndrome.

(un paciente con nefropatía de Schönlein-Henoch) o a nd (9 de 15 casos). Fioretto y Mauer²¹ incluyen a la hialinosis arteriolar como una manifestación atípica de la nd en pacientes con DM tipo 2 microalbuminúricos. Dada la falta de especificidad de dichas lesiones, nosotros consideramos más oportuno reconocerlo como una entidad distinta. Nuestros resultados coinciden con Fioretto²¹ en la ausencia de diferencias en la tensión arterial hubiera o no nas.

Manifestaciones clínicas

La ausencia de retinopatía ha sido considerada por algunos autores como criterio para realización de biopsia renal en presencia de proteinuria^{8,25}. Otros, sin embargo, enfatizan la baja sensibilidad y especificidad de este «marcador» clínico^{3,11,33}, de acuerdo con nuestros resultados.

Aunque la hematuria ha sido interpretada clásicamente como indicativo de nnd^{3,4,6,34}, existen autores que la consideran una característica común en la nd³⁵. Nuestros resultados apuntan hacia esta última versión.

La hipertensión arterial⁸, la magnitud de la proteinuria, su duración, la duración conocida de la DM¹⁶ y la presencia de fallo renal^{3,8} también han sido utilizados como marcadores de enfermedad renal primaria. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la DM y la detección de la proteinuria es más corto en pacientes diabéticos tipo 2 japoneses^{16,36} y escandinavos⁸ con nnd que con nd. Estos resultados son difíciles de interpretar, ya que el momento del diagnóstico tanto de la DM como de la proteinuria es impreciso, dado su frecuente estado subclínico. Nosotros no observamos diferencias en estas variables entre los grupos.

La diferencia más significativa, y la única que persistió en el análisis multivariante fue el tratamiento insulínico, más frecuente en los pacientes con nd. Este hecho no ha sido descrito antes, y podría tratarse de un marcador de DM más avanzada en el grupo tratado con insulina, y con mayor frecuencia de nd. Sin embargo, debemos tener en cuenta que algunos de los pacientes habían sido inadecuadamente tratados con agentes orales antes de su admisión.

Evolución de la función renal

La mayoría de los estudios publicados previamente no encuentran diferencias en el pronóstico de la nd y nnd^{10,16,36-38}. Sólo la GN membranoproliferativa implica un mal pronóstico, pero no peor que en la población no diabética¹⁶. En pacientes que han alcanzado la insuficiencia renal terminal, no existen di-

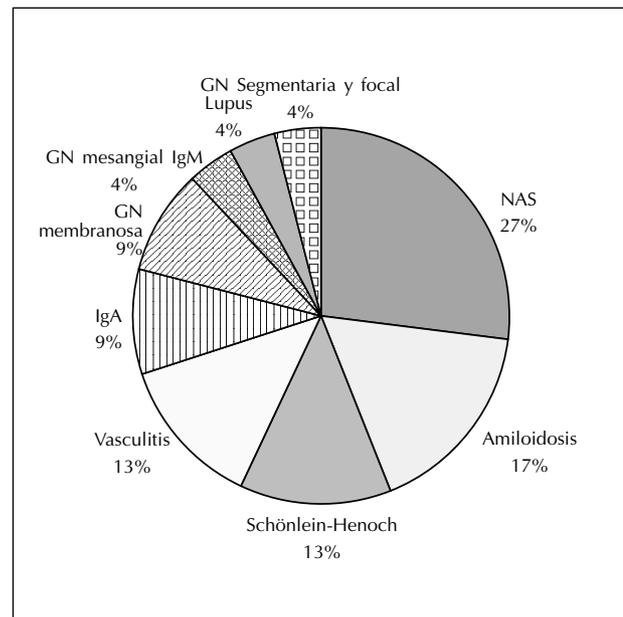


Fig. 1.—Distribución de nnd entre los pacientes con DM tipo 2 incluidos en este estudio. NAS: nefroangioesclerosis. GN: glomerulonefritis. Las cifras muestran porcentajes del total de casos con nnd.

ferencias en supervivencia entre la nd y nnd, lo que sugiere que sean otras características de los pacientes diabéticos, independientes del tipo de nefropatía, lo que les otorgue una menor supervivencia que los pacientes no diabéticos en tratamiento renal sustitutivo³⁸. Amoah describe mejoría en un 39% de los pacientes con nnd tras el tratamiento específico, vs ausencia de mejoría en los sujetos con nd³⁷. Nuestros resultados no muestran diferencias entre los grupos, tras el tratamiento de dos sujetos con nnd. La evolución de la función renal no fue distinta en nuestros pacientes con nd que con nnd, y la presencia de nas tampoco mostró significado pronóstico.

En resumen, basándonos en nuestros resultados, podemos concluir que la nnd es frecuente en pacientes con DM tipo 2 proteinúricos seleccionados, especialmente en aquellos tratados con insulina. Sin embargo, no podemos recomendar la realización sistemática de biopsias renales a estos sujetos, puesto que no aportan información sobre su pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ritz E: Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 245: 111-126, 1999.
2. Clark CM, Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 18: 1210-1217, 1995.

3. Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI: Nondiabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 75: 613-617, 1983.
4. Gans RO, Ueda Y, Ito S, Kohli R, Min I, Shafi M, Brentjens JR: The occurrence of IgA-nephropathy in patients with diabetes mellitus may not be coincidental: a report of five cases. *Am J Kidney Dis* 20: 255-260, 1992.
5. Rao KV, Crosson JT: Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients. *Arch Intern Med* 140: 624-627, 1980.
6. Olivero J, Suki WN: Acute glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 137: 732-734, 1977.
7. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T: Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 3: 1458-1466, 1993.
8. Parving HH, Gall MA, Skoett P, Joergensen HE, Loekkegaard H, Joergensen F, Nielsen B, Larsen S: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 41: 758-762, 1992.
9. Bertani T, Oleski L, Abu-Regiaba S, Glasberg S, Pirani CL: Concomitant presence of three different glomerular diseases in the same patient. *Nephron* 34: 260-266, 1983.
10. Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
11. Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J: Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 7: 397-399, 1992.
12. Ritz E, Keller CK, Bergis KH, Siebels M: Atteinte rénale au cours du diabète de type II. *Flammation Médecine-sciences. Actualités néphrologiques*. Paris, p. 129-142, 1996.
13. Waldherr R, Ilkehans C, Ritz E: How frequent is glomerulopathy in diabetes mellitus type II? *Clin Nephrol* 37: 271-273, 1992.
14. Katjina.Koselj M, Koselj M, Rott T, Ferluga D, Vizjak A, Hvala A: Nondiabetic renal disease in diabetics (abstract). *Diabetologia* 38 (Supl.): A217, 1995.
15. John GJ, Date A, Korula A, Jeyaseelan L, Shastry JCM, Jacob CK: Nondiabetic renal disease in non-insulin-dependent diabetics in a South Indian hospital. *Nephron* 67: 441-443, 1994.
16. Chihara J, Takebayashi S, Taguchi T, Yokohama K, Harada T, Naito S: Glomerulonephritis in diabetic patients and its effect on the prognosis. *Nephron* 43: 45-49, 1986.
17. Olin JM, Melia M, Young JR y cols.: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 88: 1-46N-1-51N, 1991.
18. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
19. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2439, 1997.
20. Österby R, Gall MA, Schmitz A, Nielsen FS, Nyberg G, Parving HH: Glomerular structure and function in proteinuric type II diabetic patients. *Diabetologia* 36: 1064-1070, 1993.
21. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, Sambataro M, Abaterusso C, Baggio B, Crepaldi G, Nosadini R: Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 1569-1576, 1996.
22. Zmirnou D, Benhamou PY, Cordonnier D, Borgel F, Balducci F, Papoz L, Halimi S: Diabetes mellitus prevalence among dialysed patients en France (UREMIDIAB study). *Nephrol Dial Transplant* 7: 1092-1097, 1992.
23. Alberti KGMM: Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetologia* 36: 978-984, 1993.
24. Peces R, Sánchez A, De la Torre M, Blanco J: Schönlein-Henoch glomerulonephritis complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1642-1644, 1994.
25. Gómez-Martino JR, Jiménez A, Ríos M, Armisen E, Granda M, Ordóñez R: Glomerulonefritis aguda como complicación de nefropatía diabética. *Nefrología* 12: 62-64, 1992.
26. Kleinknecht D, Bennis D, Altman A: Increased prevalence of non-diabetic renal pathology in type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 7: 1958-1959, 1992.
27. Kobayashi K, Harada A, Onoyama K, Shimamatsu K, Maeda T, Fujimi S, Omae T: Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with diabetes mellitus: light, immunofluorescence and electron microscopic study. *Nephron* 28: 163-168, 1981.
28. Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, Kleit SA: Primary glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy: report of seven cases and review of the literature. *Hum Pathol* 15: 921-927, 1984.
29. Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Pipy B, Suc JM: IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron* 79: 279-287, 1988.
30. Cerstens SA, Hebert LA, Garancis JC, Piering WF, Lemann J: Rapidly progressive glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. Recognition and treatment. *JAMA* 247: 1453-1475, 1982.
31. Kobayashi K, Harada A, Onoyama K, Shimamatsu K, Maeda T, Fujimi S, Omae T: Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with diabetes mellitus. *Nephron* 28: 163-168, 1981.
32. Fort J: Simultaneous finding of diabetic glomerulosclerosis and macroscopic PAN-type necrotising vasculitis in the same patient. *Nephron* 39: 283-284, 1985.
33. Cordonnier D: Glomerular involvement in type II diabetes. Is it all diabetic glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 11: 936-938, 1996.
34. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AK: Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2588-2591, 1997.
35. O'Neill WM, Wallin JD, Walker PD: Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 74: 389-395, 1983.
36. Suzuki Y, Ueno M, Hayashi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, Inn H, Suzuki S, Maruyama Y, Arakawa M: A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between clinical and histological features. *Clin Nephrol* 42: 155-162, 1994.
37. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Sturgill BC, Kaiser DL, Bolton WK: Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 8: 204-211, 1998.
38. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E: Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 36: 1113-1117, 1993.