



J. JULIEN

Service d'Hypertension Artérielle, Hôpital Européen Georges Pompidou et Service de Diabétologie, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

La néphropathie diabétique est une complication fréquente du diabète [1-5], c'est une cause fréquente d'entrée en hémodialyse.

Les différentes manifestations de la néphropathie diabétique (protéinurie, HTA et insuffisance rénale) augmentent le risque cardiovasculaire (RCV) des diabétiques.

La prise en charge de la néphropathie diabétique est bien codifiée. Elle a énormément changé dans les 20 dernières années, grâce à l'emploi des bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA). Ces médicaments ont montré que l'on pouvait retarder la progression des différents stades de la néphropathie. Ils doivent être largement utilisés, y compris chez les diabétiques de type 2 (DT2) normotendus, dès lors qu'une protéinurie est présente.

Le cardiologue doit avoir les yeux rivés sur deux paramètres, l'un habituel: la protéinurie, et l'autre inhabituel: la micro-albuminurie.

Prise en charge de la néphropathie diabétique: jusqu'où va la néphroprotection?

Dès le stade initial du diabète, une hyperfiltration glomérulaire est présente, illustrée par un taux bas de créatinine sérique. Avec l'évolution et le déséquilibre glycémique, les différents stades de la néphropathie diabétique vont progressivement apparaître :

- La micro-albuminurie, qui doit être détectée précocement par dosage dans les urines de 24 heures ou plus facilement sur un échantillon d'urine émise au laboratoire, correspond à des taux de 30 mg à 300 mg par 24 heures.
- La macro-albuminurie, ou macroprotéinurie, lorsque le débit de l'un ou de l'autre dépasse 300 mg/24 h.
- La dégradation de la fonction rénale, progressive, mesurable sur le taux de créatinine et le débit de filtration glomérulaire (DFG, par la formule de Cockcroft ou par la mesure sur urines de 24 h).
- L'hypertension artérielle peut être considérée comme un signe de la néphropathie diabétique (surtout en l'absence d'un contexte d'HTA familiale).

■ NEPHROPATHIES DIABÉTIQUES

Certaines caractéristiques permettent de différencier la néphropathie diabétique du diabète de type I, juvénile, insulino-dépendant, de celle du diabète dit de la maturité, de type 2.

1. – Diabète de type 1

La néphropathie diabétique est une complication fréquente et sévère du diabète (*fig. 1*). Elle apparaît après des années d'évolution, en règle générale plus de 10 ans: 35 % des patients ayant un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 18 ans ont des signes de néphropathie. La micro-albuminurie, puis secondairement la protéinurie (> 300 mg/24 heures) sont des marqueurs d'augmentation du risque cardiovasculaire. Au stade avancé, l'insuffisance rénale terminale est une cause très fréquente de mortalité. L'hypertension artérielle est l'un des signes de la

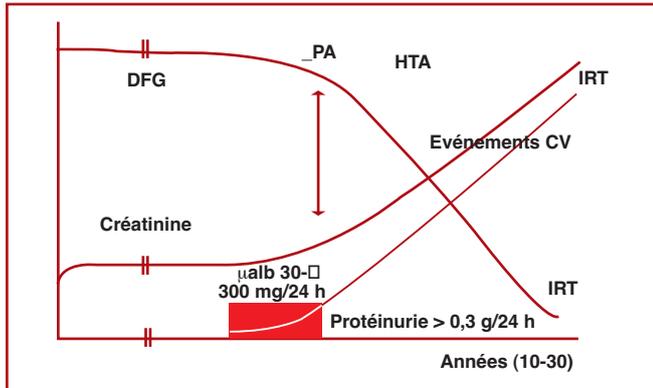


Fig. 1 : Evolution naturelle de la néphropathie dans le diabète de type 1 (30 à 40 % des patients). DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRT : insuffisance rénale terminale.

néphropathie diabétique, survenant plus ou moins tôt dans son évolution. Lorsqu'elle apparaît, il est trop tard : les autres manifestations micro- et macrovasculaires sont aussi souvent présentes, elles vont engager le pronostic général. De plus, l'HTA aggrave les manifestations microvasculaires (rénales, rétiniennes et neurologiques) et macrovasculaires.

Un meilleur contrôle glycémique diminue le risque de développement de la micro-albuminurie (étude DCCT [6]) et la dégradation de la fonction rénale. Parmi les médicaments inhibant le système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont montré une action bénéfique à tous les stades de la néphropathie diabétique : retard d'apparition de la micro-albuminurie, du passage de la micro-albuminurie à la macroprotéinurie, ainsi qu'au développement de l'insuffisance rénale et à l'apparition de l'insuffisance rénale terminale (étude LEWIS, 1993 [7]). Des facteurs génétiques (polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion) rendent certains patients sensibles au traitement par IEC. En 2003, l'American Diabetes Association [8] conseillait de traiter systématiquement les diabétiques normotendus ou hypertendus dès lors que des signes de néphropathie étaient présents, soit par des IEC, soit par des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2).

2. – Diabète de type 2

La néphropathie diabétique est un facteur de risque majeur (fig. 2). A l'inverse de ce qui est constaté chez les diabétiques de type 1, la néphropathie est souvent déjà présente au moment de la découverte du diabète ou apparaît peu après sa découverte, et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale va se faire plus rapidement, touchant 10 à 35 % des sujets. L'hypertension artérielle est présente chez deux diabétiques sur trois. La micro-albu-

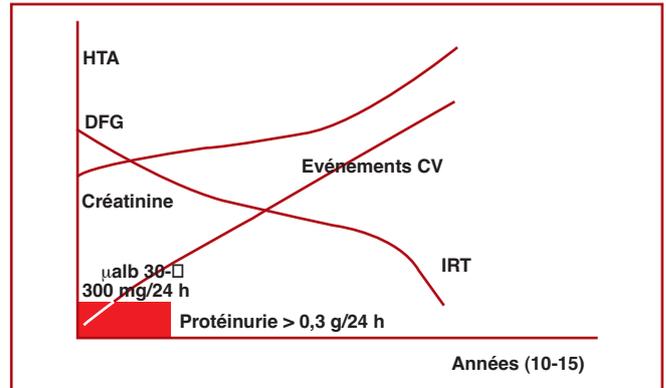


Fig. 2 : Evolution naturelle de la néphropathie dans le diabète de type 2 (10 à 35 % des patients). DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRT : insuffisance rénale terminale.

minurie et la protéinurie, marqueurs forts du risque cardiovasculaire, sont présentes chez 15 à 20 % des patients au moment de la découverte de la maladie. La protéinurie est moins souvent associée que dans le type 1 aux autres manifestations d'atteinte microvasculaire (rétinienne et neuropathie autonome).

La présence d'une micro-albuminurie multiplie par 2 à 4 le risque de mort cardiovasculaire. Aux Etats-Unis, 35 % des patients démarrant une hémodialyse sont diabétiques. Ce chiffre est de 17 % en Europe. L'accroissement de l'espérance de vie, une meilleure prise en charge des facteurs de risque ainsi que l'augmentation de la prévalence du diabète l'expliquent en partie. En comparaison à d'autres pays européens ou d'Amérique, la France est relativement protégée. Chez les diabétiques traités par dialyse, la mortalité cardiovasculaire se trouve au premier rang des causes de décès (20 % par an).

L'hypertension artérielle est un facteur d'aggravation du profil de risque cardiovasculaire chez les diabétiques. Dans le diabète de type 2, l'HTA est souvent présente au moment de la découverte du diabète. Là encore, elle représente une des manifestations du syndrome métabolique ou de l'atteinte macrovasculaire associée au diabète. Elle est présente dans 2/3 des cas. Compte tenu de l'augmentation de prévalence du diabète dans les populations des pays industrialisés, l'HTA du diabétique représente une préoccupation croissante pour le corps médical. L'HTA est un facteur de risque classique et reconnu de longue date pour la majoration du risque cardiovasculaire du diabétique (étude MRFIT). Dans l'UKPDS [9], l'incidence des complications micro- et macrovasculaires augmente de façon continue avec le niveau de PA systolique au-delà de 120 mmHg. Dans l'UKPDS, une faible réduction de pression artérielle (10 mmHg de pression artérielle systolique) a permis de réduire les complications cardiovasculaires de 10 à 15 %.

Les recommandations de l'American Diabetes Association de 2003 de traitement systématique soit par des IEC, soit par ARA2, des diabétiques normotendus ou hypertendus dès lors que des signes de néphropathie sont présents concernent également les DT2. Les ARA2 ont une action bénéfique à certains stades de la néphropathie diabétique : retard du passage de la micro-albuminurie à la macroprotéinurie, retard du développement de l'insuffisance rénale et de l'apparition de l'insuffisance rénale terminale. Les IEC et les ARA2 ont un effet retardateur démontré sur le développement de la néphropathie, mais seuls les IEC ont démontré une réduction de la mortalité globale ; de telles preuves ne sont pas encore disponibles pour les ARA2. Les modalités d'emploi de l'association IEC-ARA2 dans la néphropathie diabétique ne sont pas encore parfaitement déterminées. L'association est utile pour réduire le débit de protéinurie en cas de protéinurie importante.

■ RESUME DES ESSAIS D'INTERVENTION

1. – Etudes d'intervention

Les premières études de l'effet des IEC ont été publiées dès 1985 dans le diabète de type 1, il s'agissait d'essais centrés sur la néphropathie diabétique et ses conséquences, l'HTA et la protéinurie. On a pu ainsi montrer l'intérêt des IEC aux différents stades de la néphropathie diabétique. A l'époque, les essais étaient menés sur de petits effectifs de patients. Concernant le diabète de type 2, la publication des résultats d'essais concernant spécifiquement les sous-groupes de diabétiques hypertendus est plus récente : HDS, sous-étude de l'UKPDS en 1998 [10] et population diabétique de HOT en 1998 [11]. Ces études ont été le moteur d'une meilleure prise en charge de l'HTA du diabétique. Plus récemment, des résultats d'études d'intervention sur la néphropathie diabétique associée au diabète de type 2 ont été présentés.

Plusieurs grands essais ont montré la réduction du risque lié à l'HTA (UKPDS, HOT), du risque rénal (Etude LEWIS 1993, DCCT, IDNT [12], RENAAL [13]) et du risque cardiovasculaire (MICRO-HOPE [14]). Les critères évalués sont des critères durs : mortalité totale, atteinte du stade d'insuffisance rénale terminale (IRT), doublement de la créatinine sérique (DCCT, LEWIS, IDNT, RENAAL) et des critères intermédiaires : apparition d'une micro-albuminurie (BENEDICT [15]), progression du stade de micro-albuminurie à macroprotéinurie (IRMA2 [16]), régression de micro-albuminurie à normo-albuminurie (IRMA2, MARVAL [17]), évolution de la macroprotéinurie, évolution du débit de filtration glomérulaire (DETAIL [18]). Les

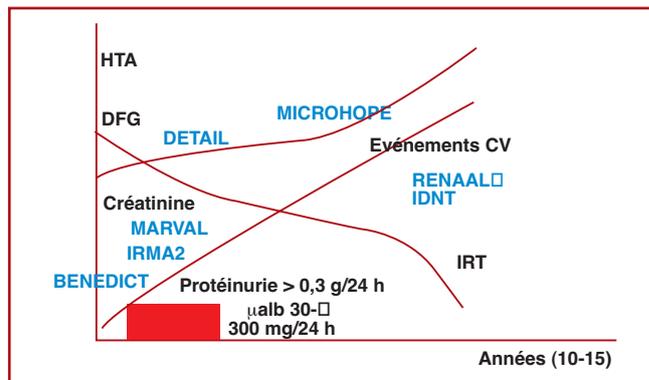


Fig. 3 : Points d'impact des essais dans la néphropathie du diabète de type 2.

médicaments les plus souvent employés ont été des bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC ou antagonistes de l'angiotensine 2. La *figure 3* illustre les différents points d'impact des essais thérapeutiques dans la néphropathie du diabète de type 2.

2. – La méta-analyse de ces essais [19] a permis de dégager des conclusions importantes

Dans les essais comparant les bloqueurs du système rénine-angiotensine au placebo, les IEC ont montré un effet bénéfique sur la diminution de la mortalité toutes causes, essentiellement dans les études LEWIS (DT1) et MICRO-HOPE (DT2). Les ARA2 n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité totale. Les IEC et les ARA2 ont montré un effet similaire sur les critères passage à l'IRT et doublement de la créatinine. L'effet le plus sensible des deux familles s'observe cependant sur le ralentissement de progression de micro- vers macroprotéinurie et sur la régression de micro-albuminurie à normo-albuminurie.

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont été peu comparés entre eux. Les études de comparaison des IEC et des ARA2 sont rares (n = 3) et leurs effectifs peu importants. Il n'est donc pas possible d'affirmer que les IEC sont supérieurs aux ARA2 ou inversement. Les résultats d'autres essais ont montré que les ARA2 n'étaient pas toujours équivalents aux IEC sur les critères étudiés chez l'insuffisant cardiaque. Sur cet argument indirect, on pourrait préférer les IEC aux ARA2 chez le diabétique. La réponse pourrait être apportée par une étude comparant un IEC et un ARA2 sur un échantillon assez important et sur des critères de morbi-mortalité chez des diabétiques à des stades peu avancés de néphropathie. En effet, les études réalisées dans la néphropathie diabétique montrent une réduction des événements rénaux à tous les stades de la néphropathie et l'absence d'effet significatif sur les événements cardiovasculaires. Les études les plus récentes sont présentées dans le *tableau 1* et décrites sommairement.

► Cœur et diabète (I)

	BENEDICT	DETAIL	IRMA2	MARVAL	MICRO-HOPE	RENAAL	IDNT
Nombre total de patients	1 200	250	590	300	3 577	1 513	1 715
Age	62	61	58	35-75	55	60	59
Créatinine sérique (mg/L)	9	10	10	?	10,2	19 (13-30)	16,7
GFR (mL/min)		92	109			39,8	
% hypertendus	100	100	100	65	58	100	100
% ATCD cardiovasculaires		60	25		> 60	43	27
µalbuminurie (µg/mn)	5	50	55	20-200			
µalbuminurie %	0	88	100	0	32		
Macro-albuminurie (gr/j)	0	*				1,81	1,9
Protéinurie (gr/j)	0					3,49	2,9
Traitements comparés à l'étude	Trandolapril ou vérapamil ou T + V ou placebo	Telmisartan 80 mg Enalapril 20 mg	Irbésartan 150 ou 300 ou placebo	Valsartan 80 ou Amlodipine 5 ou placebo	Ramipril 10 ou placebo	Losartan 50 à 100 ou placebo	Irbésartan 300 ou amlodipine 10 ou placebo
Objectif principal	Apparition µalbuminurie	Evolution DFG	Evolution µalbuminurie	Evolution µalbuminurie	Evénements cardiovasc.	Evénements rénaux	Evénements rénaux

* : 18 % des sujets macro-albuminuriques dans l'étude DETAIL.

Tableau I : Caractéristiques d'inclusion des patients dans 7 études de néphroprotection et les objectifs principaux dans ces études.

● Aux stades précoces de la néphropathie

>>> Etude BENEDICT

L'objectif de l'étude BENEDICT était de montrer l'effet d'un IEC (le trandolapril à 2 mg) associé ou non à un inhibiteur calcique non dihydropyridinique (le vérapamil à 240 mg/j) sur la prévention du développement de la micro-albuminurie chez des diabétiques de type 2 normo-albuminuriques. Un groupe témoin recevait du placebo. La PA cible était de 120/80 mmHg. Une micro-albuminurie est apparue chez 5,7 % des sujets traités par trandolapril et vérapamil, chez 6 % des sujets traités par trandolapril seul et chez 11,9 % des sujets traités par placebo. Le vérapamil seul ne fait pas mieux que le placebo.

>>> Etude DETAIL

Dans cet essai, on a comparé sur 5 ans l'effet du telmisartan (80 mg) à celui de l'énalapril (20 mg) sur l'évolution de la fonction rénale globale chez des diabétiques hypertendus, en mesurant le DFG sur la clairance du iohexol. L'énalapril servait de comparateur de référence, et l'effet du telmisartan ne devait pas lui être inférieur. L'hypothèse de l'étude a pu être confirmée chez des patients à un stade encore peu évolué de la maladie (GFR d'entrée à 92 mL/min ; 98 % des sujets µalbuminuriques et 22 % des sujets macroprotéinuriques).

>>> Etude IRMA2

Dans l'étude IRMA2, l'irbésartan administré versus placebo pendant une durée moyenne de 2 ans, à la dose de 150 mg ou 300 mg, à des diabétiques atteints de néphropathie incipiens (micro-albuminurie entre 20 et 200 µg/min), a permis de retarder l'aggravation de la néphropathie et de faire régresser la micro-albuminurie de façon dose-dépendante, indépendamment de l'effet anti-hypertenseur.

>>> Etude MARVAL

Des résultats similaires ont été observés avec le valsartan dans l'étude MARVAL.

● A des stades plus avancés de la néphropathie

Dans l'étude IDNT, l'irbésartan a été comparé à l'amlodipine et au placebo chez 1 715 diabétiques hypertendus avec néphropathie diabétique. Les critères évalués étaient un critère composite incluant le doublement de la créatinine, le développement d'une insuffisance rénale terminale, ou la mort. Après une durée moyenne de 2,6 années, l'irbésartan a permis une diminution du risque de 20 % du critère principal en comparaison au placebo (p = 0,02).

Dans l'étude RENAAL, qui concernait une population de gravité similaire, le losartan a conféré une néphroprotection comparable. 1 500 patients ont été suivis en moyenne 3,4 années. Sous losartan, la réduction de risque a été de 16 % ($p = 0,02$) sur le même critère composite ; elle était de 25 % ($p = 0,006$) sur le doublement de la créatinine, de 28 % ($p = 0,002$) sur le risque d'atteindre l'insuffisance rénale terminale. Dans cet essai, la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été moindre sous losartan. En dehors de l'effet néphroprotecteur clair des deux antagonistes de l'angiotensine, indépendamment de l'effet antihypertenseur, il faut souligner que la mortalité cardiovasculaire n'a pas varié de façon significative dans les deux essais. Les études RENAAL et IDNT ont été menées à un stade avancé de la néphropathie, avec des débits moyens importants de protéinurie (> 2 g/24 heures). Au stade considéré, les effets rénaux des médicaments dominent sur les événements cardiovasculaires alors que ceux-ci ont été très fréquents. Dans l'étude RENAAL, avoir une PA systolique plus élevée de 10 mmHg à l'entrée dans l'étude augmentait le risque d'insuffisance rénale terminale ou de mort de 6,7 %. Dans la même étude, réduire la protéinurie s'associait à une réduction du RCV (18 % de réduction du RCV si la protéinurie baissait de 50 % dans les 6 premiers mois de l'étude) [20].

Dans le diabète de type 2, la seule grande étude ayant montré un meilleur effet sur la réduction des événements cardiovasculaires chez le diabétique, à un stade moins avancé de la néphropathie, reste l'étude MICRO-HOPE. A l'inclusion, 32 % et 25 % seulement des sujets présentaient respectivement une micro-albuminurie ou une créatininémie supérieure à la normale ; 56 % étaient hypertendus. Dans les critères étudiés, le ramipril a réduit le risque absolu des décès cardiovasculaires, de survenue des infarctus du myocarde et d'AVC de 4,5 % (ramipril 15,3 % et placebo 19,8 %). Dans les critères secondaires, le ramipril a freiné l'apparition de la néphropathie et réduit la mortalité totale. D'après ces résultats, le traitement par IEC de 15 diabétiques à risque pendant 4,5 années suffirait pour éviter un accident cardiovasculaire ou prévenir le développement d'une complication microvasculaire.

■ LE CONTROLE GLYCEMIQUE

Un élément clé de la prise en charge de la néphropathie diabétique est le contrôle glycémique. Dans l'étude DCCT, menée dans le **diabète de type 1**, les patients étaient randomisés entre traitement insulinaire intensif et classique pendant une durée de 6,5 années. A terme, les hémoglobines glycosylées étaient de 7,2 % et de 9,2 %. Dans le traitement intensif, la réduction du

- ▶ **Contrôle optimal de la PA avec l'abaissement des valeurs cibles à des niveaux inférieurs à ceux actuellement observés, surtout en cas d'insuffisance rénale associée. L'abaissement de l'objectif tensionnel à moins de 130/85 mmHg chez les diabétiques est apparu dans les recommandations OMS de 1999 et cet objectif a été encore réduit à moins de 130/80 mmHg en 2003 (recommandations OMS 2003 [22]).**
- ▶ **Dépasser le concept simplifié de l'HTA du diabétique et l'intégrer plus largement dans la prise en charge de la néphropathie diabétique, associée à un RCV accru.**
- ▶ **Contrôle et vigilance extrême sur les facteurs de risque associés.**

risque de développement d'une micro-albuminurie et de macroprotéinurie était respectivement de 39 % et de 54 %. Dans l'étude UKPDS, près de 4000 patients ont été suivis pendant 11 années. Après 9 années de traitement intensif, une réduction du risque d'observer une micro-albuminurie était de 24 %.

■ ADRESSER LE PATIENT AU NEPHROLOGUE

Adresser précocement le patient en insuffisance rénale au néphrologue est une étape importante de la prise en charge de la néphropathie diabétique. Dès lors que la créatinine sérique augmente progressivement ou que le DFG est inférieur à 60 à 70 mL/minute, il est impératif de demander au néphrologue de collaborer à la prise en charge. Son assistance sera très utile pour la gestion de l'HTA, de la protéinurie (association IEC-ARA2), de l'éventuelle hyperkaliémie ou anémie associée et des autres conséquences de l'insuffisance rénale.

■ L'INTERET D'UNE APPROCHE MULTIFACTORIELLE

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine se montrent utiles pour la prévention des complications rénales chez le diabétique. Leur prescription large, souvent associée aux diurétiques, est justifiée. En cas de protéinurie chez un diabétique normotendu, un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine est recommandé. Malheureusement, la réduction du risque rénal ne s'accompagne pas de la réduction significative du risque cardiovasculaire à laquelle on pourrait s'attendre. Cela justifie la prise en charge multifactorielle, telle que dans l'étude STENO [21], qui permet une réduction très significative de toutes les complications microvasculaires et macrovasculaires. Dans cette dernière étude, on compare, chez des diabétiques de type 2 micro-albuminuriques, deux stratégies, l'une de suivi rapproché incluant toutes les

mesures possibles du contrôle des facteurs de risque, l'autre de suivi conventionnel. Avec un recul de 7,8 années, tous les paramètres ont été mieux contrôlés dans le groupe de suivi intensif, et les complications associées ont été plus rares dans ce groupe : réduction très importante du RCV de 53 %, réduction du risque de néphropathie de 61 %, de rétinopathie de 58 % et de neuropathie de 63 %.

■ CONCLUSION

La prévention et le traitement de la néphropathie diabétique reposent avant tout sur le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel. Celui-ci dépend en première intention des bloqueurs du système rénine-angiotensine. En seconde intention, seront utilisées les autres classes d'antihypertenseurs, à commencer par les diurétiques. L'éviction des médicaments néphrotoxiques doit être systématique. L'approche multifactorielle, avec le contrôle des lipides, l'arrêt du tabac, la perte de poids et l'exercice régulier peut restreindre le risque cardiorénal. Le traitement prématuré de la néphropathie diabétique commence tôt, avant l'apparition de la micro-albuminurie.

Les essais thérapeutiques ont montré une nette supériorité des bloqueurs du système rénine-angiotensine pour la réduction des événements rénaux chez le diabétique. Seuls les IEC ont montré une réduction du risque cardiovasculaire chez les patients présentant une néphropathie diabétique. Dans une étude, une réduction initiale significative de l'albuminurie sous traitement par ARA2 est associée à une réduction du risque cardiovasculaire.

Plusieurs inconnues restent à explorer :

- les courbes dose-réponse des bloqueurs du système rénine-angiotensine ont-elles été bien déterminées ? Peut-on encore augmenter les doses d'ARA2 pour mieux protéger le rein ?
- comment prendre en charge la néphropathie continuant à évoluer malgré un traitement médicamenteux bien conduit ?
- faut-il systématiquement associer ARA2 et IEC, dans quel sens et à quelle dose ?
- peut-on imaginer qu'un traitement au long cours par ARA2 sans IEC réduit le risque cardiovasculaire ? Le RCV serait-il mieux réduit par l'association IEC-ARA2 ?

Dans l'attente de la réponse à ces questions, le regard du clinicien doit rester porté sur les valeurs de protéinurie et d'albuminurie. Le rôle du cardiologue dans la gestion du niveau de pression artérielle est fondamental. ■

Bibliographie

1. Standards of Medical Care in Diabetes American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005 ; 28 Suppl. 1 : S4-S36.
2. Site de l'American Diabetes Association : www.diabetes.org
3. Site du département des Veterans : www1.va.gov/health/diabetes
4. Site du National Kidney Disease Education Program www.nkdep.nih.gov
5. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. JNC7 Complete version. *Hypertension*, 2003 ; 42 : 1 206-52.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 977-86.
7. LEWIS EJ *et al.* for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 1 456-62.
8. Diabetic Nephropathy. Summary of Revisions for the 2003 Clinical Practice Recommendations American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2003 ; 26 : S94-S98.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998 ; 352 : 837-53.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998 ; 317 : 703-13.
11. HANSSON L *et al.* for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998 ; 351 : 1 755-62.
12. LEWIS EJ *et al.* for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 851-60.
13. BRENNER BM *et al.* for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 861-9.
14. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000 ; 355 : 253-9.
15. PARVING HH *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 870-8.
16. RUGGENENTI P *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes (BENEDICT Study). *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 1941-51.
17. VIBERTI G *et al.* for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002 ; 106 : 672-8.
18. BARNETT AH *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 Diabetes and nephropathy (DETAIL study). *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 1952-61.
19. STRIPPOLI GFM *et al.* Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *Br Med J*, 2004 ; 329 : 828.
20. DE ZEEUW D *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*, 2004 ; 110 : 921-7.
21. GAEDE P *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (STENO 2 study). *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 383-93.
22. 2003 WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 1983-92.