

Diabetologie 2023 · 19:232–237
<https://doi.org/10.1007/s11428-023-01023-6>
Angenommen: 20. Februar 2023
Online publiziert: 20. März 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023



Histopathologische Veränderungen bei diabetischer Nephropathie

Maria de las Mercedes Noriega · Thorsten Wiech

Sektion Nephropathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Der Begriff *diabetische Nephropathie* (DN) umfasst Veränderungen in den glomerulären, vaskulären und tubulointerstitiellen Kompartimenten, die auf einen Diabetes mellitus zurückzuführen sind. Im frühen Stadium des Diabetes vergrößert sich das glomeruläre Kapillarkonvolut aufgrund einer Zunahme der extrazellulären Matrix und einer Aufweitung der Kapillarlichtungen, die mit einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate assoziiert ist. Die charakteristischen Merkmale der diabetischen Glomerulopathie sind die Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM) und die Verbreiterung der mesangialen Matrix. Kollagene und Laminine werden von verschiedenen Zellen vermehrt produziert: GBM-Komponenten von Podozyten und mesangiale Matrix von Mesangiumzellen. Die nodulären Läsionen resultieren aus dem Zusammenfluss der angesammelten Matrix und dem Verschwinden von Kapillaren aus zentralen mesangialen Bereichen. Ein weiterer Mechanismus in der Progression der DN ist möglicherweise die Herniation des matrixüberladenen glomerulären Kapillarkonvoluts durch den glomerulären Gefäßpol nach außen. Diese Vorgänge führen zu ausgeprägten Veränderungen der glomerulären Umgebung, einschließlich einer Dissoziation des juxtaglomerulären Apparats mit Verschiebung der Macula densa. In einem fortgeschrittenen Stadium beginnt der häufigste Mechanismus zum Ausfall von Nephronen möglicherweise mit dem Eindringen glomerulärer Kapillaren in die Bowman-Kapsel. Das in der Folge in diese abgegebene Exsudat breitet sich um den gesamten Glomerulus und über die glomerulotubuläre Verbindung auf den Tubulus aus. Dies führt zur Glomerulosklerose und zu chronischen tubulointerstitiellen Schäden.

Schlüsselwörter

Kimmelstiel-Wilson-Erkrankung · Nephron · Glomeruläres Mesangium · Diabetische Glomerulosklerose · Noduläre Glomerulosklerose

In diesem Beitrag

- **Diabetische Nephropathie**
Definition · Geschichte der Nomenklatur und Klassifikation · Morphologische Veränderungen und Pathogenese
- **Komorbiditäten**

Im vorliegenden Beitrag werden die Definition, Geschichte der Nomenklatur und Klassifikation der diabetischen Nephropathie (DN) sowie die Pathogenese der renalen Veränderungen der DN zusammengefasst. Anschließend wird über zusätzliche nichtdiabetische Nierenerkrankungen berichtet, die in Nierenbiopsien mit diabetischen Veränderungen in der Sektion Nephropathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) im Jahr 2021 beobachtet wurden.

Diabetische Nephropathie

Definition

Der Begriff *diabetische Nephropathie* umfasst Veränderungen in den glomerulären, vaskulären und tubulointerstitiellen Kompartimenten, die auf einen Diabetes mellitus zurückzuführen sind. Im frühen Stadium des Diabetes vergrößert sich das glomeruläre Kapillarkonvolut aufgrund einer Zunahme der extrazellulären Matrix und einer Aufweitung der Kapillarlichtungen, die mit einer erhöhten glomerulären



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Filtrationsrate assoziiert ist (■ Abb. 1a, b; [1]). Der Krankheitsverlauf zeigt folgende charakteristische Merkmale: Verdickung der glomerulären Basalmembranen (GBM) und Vermehrung der mesangialen Matrix (■ Abb. 1c). In vielen Fällen kommt es zusätzlich zu einer periglomerulären Gefäßneubildung. Nichtglomeruläre Veränderungen im Rahmen der DN sind die Arteriolothyalinose (■ Abb. 1c) sowie die Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose (TA/IF; ■ Abb. 1l).

Geschichte der Nomenklatur und Klassifikation

Bereits 1936 beschrieben Kimmelstiel u. Wilson [2] im Autopsiematerial von 8 Patienten glomeruläre Veränderungen im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus. Die damals eingeführten Begriffe „intercapillary hyalinization“ (interkapillare Hyalinisierung) und „intercapillary glomerulosclerosis“ (interkapillare Glomerulosklerose) entsprechen den glomerulären Veränderungen, die wir heute als noduläre Glomerulosklerose (knotige Läsionen) bezeichnen (■ Abb. 1i).

Gellman et al. beschrieben im Jahr 1959 Nierenbefunde von 53 Diabetespatienten und stellten fest, dass bei einigen eine diffuse Glomerulosklerose, also eine glomeruläre Matrixzunahme, die alle Glomeruli betrifft, in Abwesenheit der knotigen Läsion zu finden war, aber keine noduläre Glomerulosklerose in Abwesenheit einer diffusen Läsion in anderen Glomeruli beobachtet werden konnte [3]. Insofern kann man annehmen, dass sich eine noduläre Läsion aus einer diffusen Glomerulosklerose entwickeln kann.

» Die Tervaert-Klassifikation unterscheidet 4 glomeruläre Läsionstypen

Im Jahr 2010 veröffentlichten Tervaert et al. eine Klassifikation der diabetischen Nephropathie (für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2), in der 4 verschiedene glomeruläre Läsionen unterschieden werden. In einer separaten Bewertung wird der Grad der interstitiellen und vaskulären Beteiligung klassifiziert [4]. Die glomerulären Klassen sind wie folgt definiert:

- Klasse I, Verdickung der glomerulären Basalmembran
Isolierte Verdickung der glomerulären Basalmembran und nur leichte, unspezifische Veränderungen in der Lichtmikroskopie, die die Kriterien der Klassen II–IV nicht erfüllen
- Klasse II, mesangiale Expansion, leicht (IIa) oder schwer (IIb)
Glomeruli klassifiziert als leichte oder schwere mesangiale Expansion, aber ohne noduläre Sklerose (Kimmelstiel-Wilson-Läsionen) und mit globaler Glomerulosklerose in nicht mehr als 50 % der Glomeruli (■ Abb. 1e, f)
- Klasse III, noduläre Sklerose (Kimmelstiel-Wilson-Läsionen)
Mindestens ein Glomerulus mit knotiger Zunahme der mesangialen Matrix (Kimmelstiel-Wilson-Läsion) ohne die in Klasse IV beschriebenen Veränderungen (■ Abb. 1i)
- Klasse IV, fortgeschrittene diabetische Glomerulosklerose
Mehr als 50 % der globalen Glomerulosklerose mit klinischen oder pathologischen Hinweisen, dass die Sklerose auf eine diabetische Nephropathie zurückzuführen ist (■ Abb. 1j)

Eine direkte klinische Konsequenz hat die Tervaert-Klassifikation wahrscheinlich nicht. Eine Arbeit, in der 396 Nierenbiopsate von Diabetespatienten untersucht worden waren, ergab, dass der Schweregrad der glomerulären und der interstitiellen Läsionen einen signifikanten Einfluss auf das Nierenüberleben hatte, während bei den vaskulären Läsionen keine Assoziation mit dem Verlauf der Nierenfunktion bestand. In derselben Arbeit zeigte die multivariate Cox-Analyse, dass die glomerulären Klassen und die TA/IF-Scores nach Tervaert et al. [4] nur dann signifikant mit dem Verlauf der Nierenfunktion assoziiert waren, wenn die Proteinurie, der mittlere arterielle Blutdruck und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mit einbezogen wurden. Interessanterweise gab es bei mehreren Patienten keine Korrelation zwischen der Schwere der interstitiellen Läsionen und der glomerulären Schädigung [5].

Morphologische Veränderungen und Pathogenese

Wie bereits erwähnt, sind die Verdickung der GBM und die Verbreiterung der mesangialen Matrix (■ Abb. 1c), also eine allgemeine Vermehrung der glomerulären extrazellulären Matrix, die eigentlichen charakteristischen glomerulären Veränderungen der DN. Es wird allgemein angenommen, dass die Matrixproteine, wie Kollagene und Laminine, vermehrt von verschiedenen Zellen produziert werden: die GBM-Komponenten von Podozyten und die mesangiale Matrix von Mesangiumzellen. Wissenschaftler aus Heidelberg und Marburg stellten die Hypothese auf, dass diese abnormalen Produktionsmechanismen durch verschiedene Prozesse verursacht werden: Überproduktion reifer GBM-Komponenten ($\alpha 3$ - und $\alpha 5$ -Ketten des Kollagens Typ IV und Agrin) durch das diabetische Milieu einerseits und die erhöhte Produktion der $\alpha 1$ -Kette des Kollagens Typ IV (embryonaler Typ) und von Perlecan nach Regression der Endothelzellen in ein embryonales Stadium durch verringerte Verfügbarkeit von Mediatoren aus Podozyten [6].

Das frühe Stadium der nodulären Sklerose (NS) entspricht einem zentralen Kern aus homogener Matrix (möglicherweise eingeschlossene Reste von Podozytenmaterial), der von Kapillaren umgeben ist, die an ihrer Außenseite von GBM und normal aussehenden Podozyten bedeckt sind. Häufig ergeben sich hieraus Noduli mit gestörten Oberflächenkapillaren und schwerwiegenden Podozytenläsionen, einschließlich Ablösungen von Podozyten. Zusammengefasst resultieren die nodulären Läsionen aus dem Zusammenfluss der angesammelten Matrix in Kombination mit dem Verschwinden von Kapillaren aus zentralen mesangialen Bereichen. Ein weiterer Mechanismus in der Progression der DN ist möglicherweise die Herniation des matrixüberladenen glomerulären Kapillarkonvoluts durch den glomerulären Gefäßpol nach außen. Dies führt zu starken Veränderungen der glomerulären Umgebung, einschließlich einer Dissoziation des juxtaglomerulären Apparats mit Verschiebung der Macula densa. Die Herniation ist z. T. mit einem Auswachsen glomerulärer Gefäße aus dem Kapillarkonvolut verbun-

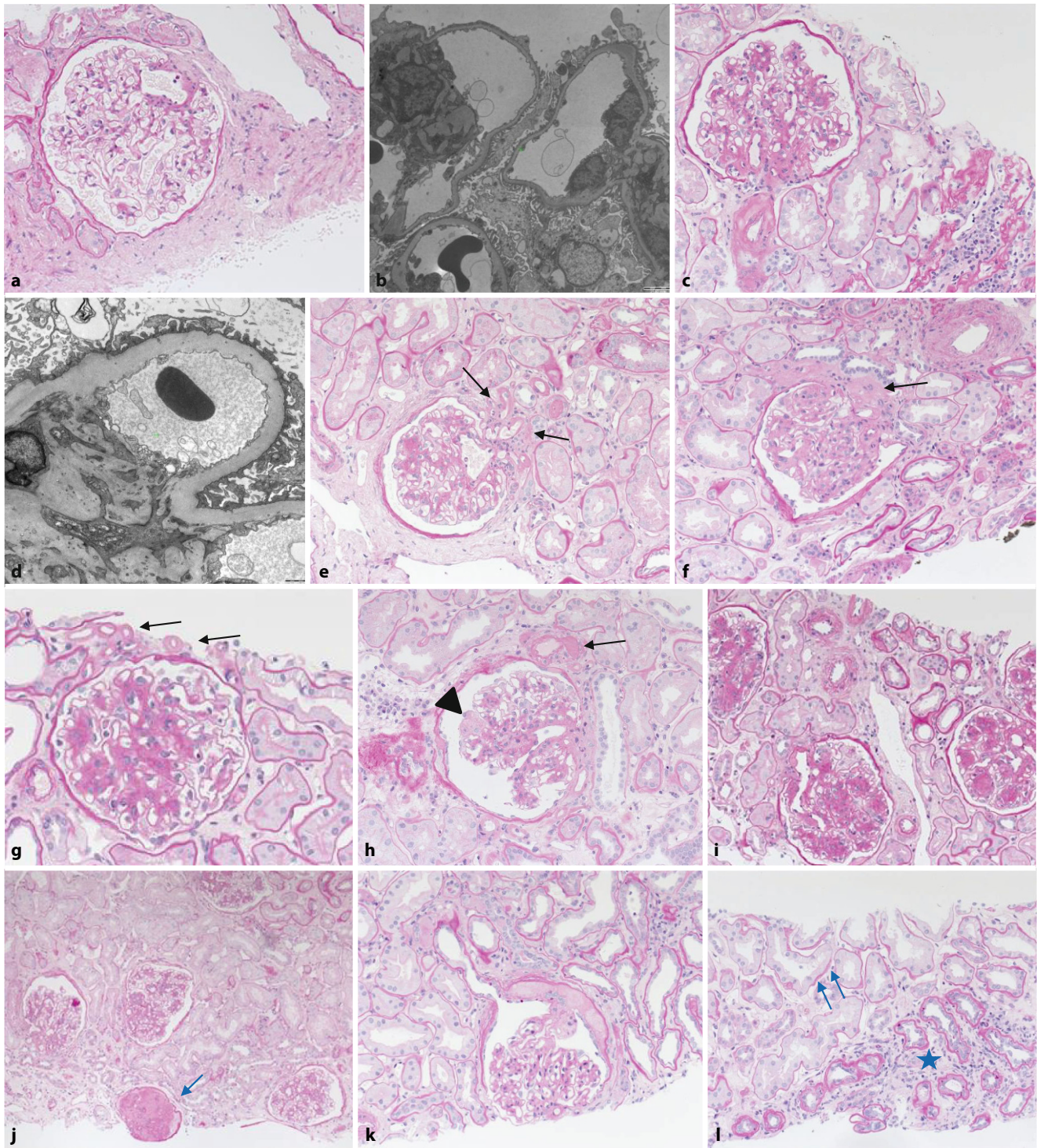


Abb. 1 ▲ Diabetische Nephropathie in Licht- (PAS-Färbung [PAS: „periodic acid-Schiff“]) und elektronenmikroskopischen Aufnahmen: **a,b** Vergrößerung des glomerulären Kapillarkonvoluts, **a** Lichtmikroskopie, Vergr. 20:1, **b** Elektronenmikroskopie mit diskreter Auflockerung der Endothelien, **c,d** Glomerulus mit Matrixvermehrung und Verdickung der Basalmembranen, Arteriole mit Wandhyalinose, **c** Lichtmikroskopie, Vergr. 20:1, **d** Elektronenmikroskopie mit deutlicher Verdickung der Basalmembran und Matrixvermehrung, **e** Glomerulus mit Matrixvermehrung, verdickten Kapillärwänden und Herniation des Kapillarkonvoluts durch den glomerulären Eingang sowie Auswachsen glomerulärer Gefäße (*Pfeile*), Klasse II nach Tervaert, Vergr. 20:1, **f** Dissoziation des juxtaglomerulären Apparats (*Pfeil*), Klasse II nach Tervaert, Vergr. 20:1, **g** aberrante Gefäßneubildungen (*Pfeile*), Vergr. 40:1, **h** Glomerulus mit Mesangiolyse (*Pfeilkopf*) und Arteriolo-hyalinose (*Pfeil*), Vergr. 20:1, **i** Glomeruli mit knotigen Läsionen (Kimmelstiel-Wilson-Läsionen), Klasse III nach Tervaert, Vergr. 20:1, **j** Glomeruli mit diabetischen Veränderungen und ein vollständig vernarbter Glomerulus (*Pfeil*), Vergr. 10:1, **k** Glomerulus mit einer Adhäsion zwischen dem Kapillarkonvolut und der Bowman-Kapsel, Vergr. 20:1, **l** Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose (Areal mit *Stern*) und Verdickung der tubulären Basalmembranen in dem besser erhaltenen Areal (*Pfeile*)

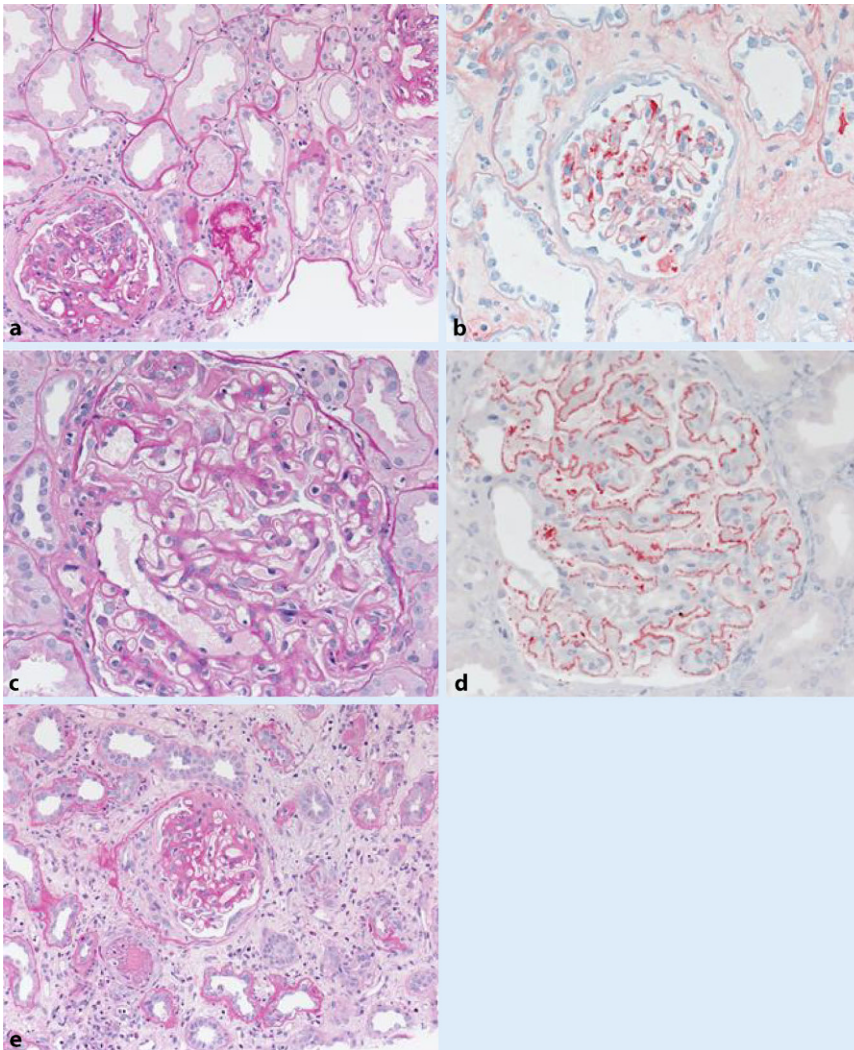


Abb. 2 ▲ **a,b** Glomerulus mit Matrix- und Zellvermehrung, Kapselsynechie und älterem Kapselproliferat bei IgA-GN, a Vergr. 10:1, PAS-Färbung, **b** IgA-Immunhistologie, Vergr. 40:1, **c,d** membranöse GN: **c** Glomerulus mit verdickten Kapillarwänden bei nicht ausgeprägter Matrixvermehrung, Vergr. 40:1, PAS-Färbung, **d** Immunhistologie: gesteigerte Positivität für PLA₂R, Vergr. 40:1, **e** Glomerulus mit einem fibrosierten Halbmond (passend zu einem ANCA-assoziierten Befall) und mit ausgedehntem tubulointerstitiellem Schaden, ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, GN Glomerulonephritis, Ig Immunglobulin, PAS „periodic acid-Schiff“, PLA₂R Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

den (Abb. 1e, f). Meist handelt es sich bei diesen aberranten Gefäßen um einen abnormen Arteriolentyp mit häufigen intramuralen hyalin eingedickten Plasmaplasten (Abb. 1g). Sie breiten sich in die glomeruläre Umgebung aus und erstrecken sich in intertubuläre und periglomeruläre Areale. Eine Herniation des Mesangiums zusammen mit dem Auswachsen von Gefäßen wurde bei 51 % der untersuchten Biopsien ($n = 918$) beobachtet [7]. Ihre Bildung ist mit erhöhten mRNA-Spiegeln (mRNA: Messenger-Ribonukleinsäure) des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A, der Angiopoetine 1

und 2 und der entsprechenden Rezeptoren verbunden. Funktionell scheinen diese Prozesse tubuloglomeruläre feedbackbezogene Funktionen zu beeinträchtigen. Mesangiolysen, also eine Auflösung oder Auflockerung der mesangialen Matrix, und Mikroaneurysmen sind weitere, allerdings weniger häufig beobachtete glomeruläre Phänomene bei DN (Abb. 1h), die möglicherweise zumindest einem Teil der nodulären Läsionen vorausgehen.

In einem fortgeschrittenen Stadium gehen Nephronen möglicherweise vornehmlich unter, da es zum Eindringen von glomerulären Kapillaren in die Bowman-Kap-

sel kommt. Das von ihnen abgegebene Exsudat breitet sich aus dem Bowman-Kapselraum (Abb. 1k) um den gesamten Glomerulus und über die glomerulotubuläre Verbindung auf den Tubulus aus. Dies führt zur Glomerulosklerose und chronischen tubulointerstitiellen Schäden.

» In fortgeschrittenen Nephropathiestadien kommt es zur kompensatorischen glomerulären Hypertrophie

Eine weitere Veränderung im fortgeschrittenen Stadium ist die durch die progressive Matrixzunahme im Glomerulus und eine Verdichtung des Kapillarkonvoluts verursachte globale Sklerose. Durch den Rückzug von Podozyten aus dem Kapillarkonvolut zusammen mit dem Kollaps und/oder der Hyalinose von Kapillaren kommt es zu einem geschrumpften, verfestigten Kapillarkonvolut und zur Einstellung der Primärfiltration. Schließlich kollabiert der umgebende Kapselraum und Podozyten sowie Parietalepithelzellen degenerieren, was zu einer Adhäsion des Kapillarkonvoluts an die Bowman-Kapsel führt und auch als globale Sklerose zu erkennen ist (Abb. 1j [8]). Wenn viele Glomeruli komplett oder fast komplett vernarbt sind, kommt es zu Kompensationsmechanismen, die darauf abzielen, die Filtration zu erhalten. Hinweise, die auf eine kompensatorische glomeruläre Hypertrophie bei fortgeschrittenen diabetischen Veränderungen hindeuten, ergeben sich aus dem erhöhten Volumen der nicht vernarbten Glomeruli, welches größer ist als im frühdiabetischen Stadium [9].

Nicht nur die Glomeruli, sondern auch die vaskulären und tubulointerstitiellen Kompartimente zeigen diabetische Veränderungen. Die Arteriolen weisen zumeist eine deutliche subendotheliale, z. T. auch transmurale Hyalinose auf (Abb. 1c, h). Welcher Anteil dieser hyalinen Veränderungen tatsächlich auf diabetische Effekte zurückgeht und welcher auf einen bei den allermeisten Menschen mit Diabetes zusätzlich bestehenden arteriellen Hypertonus, ist unklar. Auch bei einer arteriellen Hypertension ohne Diabetes mellitus kommt es zu einer Arteriohyalinose [10]. Tubulointerstitiell finden sich eine Tubulusatrophie und interstiti-

elle Fibrose unterschiedlichen Ausmaßes (■ Abb. 1I). Charakteristisch für die diabetische Nephropathie ist die gleichmäßige Verdickung der Basalmembranen nichtarterieller Tubuli (■ Abb. 1I).

Komorbiditäten

Ein arterieller Hypertonus ist bei Patienten mit Diabetes mellitus etwa doppelt so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung [11]. Als hypertensiv bedingte Schäden sind, wie oben erwähnt, die Arteriolehyaline und die Intima-fibrose der Interlobular- und Arcuataarterien einzuordnen. Zusätzlich liegen zum Zeitpunkt der Biopsie häufig schon eine deutliche Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose vor. Letztere ist allerdings als allgemeine Vernarbung der Nephrone zu verstehen und als gemeinsame Endstrecke nicht spezifisch einem arteriellen Hypertonus zuzuordnen.

Im Jahr 2021 wurde in der Sektion Nephropathologie am UKE eine DN in 217 Eigennierenbiopsien diagnostiziert. Bei 30 % davon wurden Kombinationen mit anderen glomerulären, aber auch tubulointerstitiellen Erkrankungen festgestellt. Die IgA-Nephritis (Ig: Immunglobulin) war dabei die häufigste diagnostizierte Glomerulonephritis (GN; 17,5 %; ■ Abb. 2a, b), gefolgt von der membranösen (3,2 %; ■ Abb. 2c, d) und der infektassoziierten bzw. post-/parainfektösen GN (2,7 %). Andere beobachtete glomeruläre Erkrankungen waren die pauci-immune, nekrotisierende GN (■ Abb. 2e), die primäre fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) und die membranproliferative GN. Unter den assoziierten tubulointerstitiellen Erkrankungen wurden in fast allen Fällen chronische Veränderungen (TA/IF) festgestellt. Unter den zusätzlichen akuten tubulointerstitiellen Schäden wurden die interstitielle Nephritis, die IgG₄-assoziierte sklerosierende Erkrankung, Oxalatkristalle, die Plasmozytomnie und eine Myoglobulinurie dokumentiert.

Fazit für die Praxis

- Im Frühstadium des Diabetes vergrößert sich das glomeruläre Kapillarkonvolut aufgrund einer Zunahme der extrazellulären Matrix und einer Aufweitung der Kapillarlichtungen.

Histopathological changes in diabetic neuropathy

The term diabetic nephropathy (DN) encompasses changes in the glomerular, vascular, and tubulointerstitial compartments that are associated with diabetes mellitus. In the early stages of diabetes, there is an enlargement of the glomerular tuft due to an increase in extracellular matrix and a widening of the capillary lumina, which is associated with an increased glomerular filtration rate. The characteristic features of the diabetic glomerulopathy are glomerular basement membrane (GBM) thickening and mesangial matrix widening. Increasing amounts of collagen and laminin are produced by different cells: GBM components by podocytes and mesangial matrix by mesangial cells. The nodular lesions result from the confluence of the accumulated matrix together with the disappearance of capillaries from the central mesangial areas. Another mechanism in the progression of the DN may be the herniation of the matrix-overloaded glomerular tuft outwards through the glomerular hilus. This leads to major changes in the glomerular environment, including dissociation of the juxtaglomerular apparatus with displacement of the macula densa. At an advanced stage, the most common mechanism of nephron failure may begin with envelopment of the glomerular capillaries in the Bowman's capsule, releasing an exudate that spreads around the entire glomerular circumference and expands via the glomerulotubular junction to the tubule. This leads to glomerulosclerosis and chronic tubulointerstitial damage.

Keywords

Kimmelstiel-Wilson disease · Nephrons · Glomerular mesangium · Diabetic glomerulosclerosis · Nodular glomerulosclerosis

- Charakteristische glomeruläre Veränderungen der diabetischen Nephropathie (DN) sind: Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM) und Vermehrung der glomerulären extrazellulären Matrix.
- Typisch für DN sind eine Überproduktion reifer GBM-Komponenten ($\alpha 3$ - und $\alpha 5$ -Ketten des Kollagens IV und Agrin) sowie der $\alpha 1$ -Kette des Kollagens IV und von Perlecan.
- Der Ausfall von Nephronen ist am häufigsten mit einem Eindringen von glomerulären Kapillaren in die Bowman-Kapsel assoziiert. Das in diese abgegebene Exsudat breitet sich um den gesamten Glomerulus und über die glomerulotubuläre Verbindung auf den Tubulus aus, was zur Glomerulosklerose und chronischen tubulointerstitiellen Schäden führt.
- Die häufigste Komorbidität bei DN ist ein arterieller Hypertonus, oft lässt sich auch eine IgA-Nephritis nachweisen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Maria de las Mercedes Noriega
Sektion Nephropathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20251 Hamburg, Deutschland
m.noriega@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.d.I.M. Noriega und T. Wiech geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Østerby R, Gundersen HJ (1975) Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia* 11(3):225–229. <https://doi.org/10.1007/BF00422326>
2. Kimmelstiel P, Wilson C (1936) Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12:83–97
3. Gellman D et al (1959) Structure and function in diabetic nephropathy the importance of diffuse glomerulosclerosis. *Diabetes* 8(4):251–256. <https://doi.org/10.2337/diab.8.4.251>
4. Tervaert TWC et al (2010) Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21(4):556–563. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
5. Yu A et al (2014) Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 30(2):257–266. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu250>
6. Kriz W et al (2017) Accumulation of worn-out GBM material substantially contributes to mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 312:F1101–F1111. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00020.2017>
7. Löwen J et al (2019) Herniation of the tuft with outgrowth of vessels through the glomerular entrance in diabetic nephropathy damages the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol Renal Physiol* 317:F399–F410. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00617.2018>
8. Löwen J et al (2021) Pathomorphological sequence of nephron loss in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 321:F600–F616. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00>
9. Østerby R et al (1987) Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural characterization of nonoccluded glomeruli. *Diabetes* 36(5):612–619. <https://doi.org/10.2337/diab.36.5.612>
10. Tracy RE et al (1996) Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25 to 54 years. *Kidney Int* 49:564–570. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.80>
11. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED (2001) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37(4):1053–1059. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.4.1053.669.2020>