

Estimación de la sobrevida de los diabéticos no-insulino-dependientes con y sin microalbuminuria.

Cap. Med. Eleonora Guimaraens

PALABRAS CLAVE: diabetes no-insulino-dependiente; mortalidad; microalbuminuria.

KEY WORDS: non-insulin-dependent diabetes; mortality; microalbuminuria.

RESUMEN

Con el fin de determinar la sobrevida de un grupo de diabéticos no-insulino-dependientes (DNID) sin macroproteinuria y valorar la importancia de la microalbuminuria (MA) como factor de riesgo de muerte, se efectuó un estudio prospectivo sobre 253 DNID valorados clínicamente, con MA y clearance de creatinina (CC) dosificados al inicio, todos provenientes de Montevideo.

Se toman 42 DNID con MA y 42 DNID controles sin MA, apareados para sexo, hipertensión arterial (HTA), edad (Md 64 años) y tiempo de evolución de la diabetes (Md 9.1 años), ambas dentro de un rango de 5 años.

Luego de 4 años de seguimiento, fallecieron 8 DNID (9.5%). **Con MA:** 1 por tromboembolismo pulmonar, 2 de causa cardíaca, y 4 por accidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico (sobrevida del 83%). **Sin MA:** 1 de causa cardíaca y 1 fue perdido de vista (sobrevida del 97%). Ambas curvas de sobrevida actuarial difieren significativamente (Green Wood; Log Rank $p < 0.05$).

La muerte se asoció a infarto agudo de miocardio (IAM) (5/19; 3/65) Fisher $p < 0.02$, a AVE (4/11; 4/73) Fisher $p < 0.005$ y a MA (7/42; 1/42) Fisher $p < 0.04$. No se asoció a sexo, retinopatía diabética (RD) ni a $CC < 50$ mL/min. Estratificados los factores de riesgo de muerte: IAM y AVE de acuerdo a la presencia o no de

MA se encontró que existe asociación de la conjunción de IAM y MA con el fallecimiento (4/10; 3/32) como así también de la de AVE y MA (4/7; 3/35) Fisher $p < 0.05$, no encontrándose asociación entre IAM o AVE sin MA y muerte.

Conclusión: los pacientes con MA tienen en este estudio, una sobrevida significativamente menor. La mortalidad se asoció a la presencia de IAM, AVE y MA. La MA es un factor de riesgo independiente que potencia otros factores ya conocidos para muerte por IAM o AVE.

SUMMARY

In order to determine the survival of a group of non-insulin-dependent diabetics (NIDD) without macroproteinuria and to assess the significance of microalbuminuria (MA) as a death risk factor, it is performed a retrospective study on 253 NIDD. They were clinically assessed, with MA and creatinine clearance (CC) measured at the onset, and they all came from Montevideo.

Forty-two NIDD with MA and 42 NIDD controls without MA were admitted, matched according to sex, arterial hypertension (HT), age (mean 64 years) and duration of diabetes evolution (mean 9.1 years), both were within a range of 5 years.

After 4 years of follow-up, 8 NIDD died (9.5%). **With MA:** 1 due to lung thromboembolism; 2 due to cardiac disease and 4 due to stroke (s) (survival rate 83%). **Without MA:** 1 due to cardiac disease and 1 withdrawal (survival rate

97%). Both actuarial survival curves have significant differences (Green Wood; Log Rank $p < 0.05$). Death was associated with acute myocardial infarction (AMI) (5/19; 3/65) Fisher $p < 0.02$, S(4/11; 4/73) Fisher $p < 0.005$ and MA (7/42; 1/42) Fisher $p < 0.04$. There was no association with sex, diabetic retinopathy (DR) or $CC < 50$ mL/min. When death risk factors were stratified: AMI and S according to the presence or absence of MA, an association was found between the concurrence of AMI and MA with death (4/10; 3/32) as well as between S and MA (4/7; 3/35) Fisher $p < 0.05$; there was no association between AMI or S without MA and death.

Conclusion: in this study, patients with MA show a significantly reduced survival. Mortality was associated with the presence of AMI, S and MA. MA is an independent risk factor that potentiates other ones already known for death due to AMI or S.

RESUME

Dans le but de déterminer le survie d'un groupe de diabétiques non-insulino-dépendants (DNID) sans macroprotéinurie et donner sa juste valeur et l'importance de la microalbuminurie (MA), comme facteur de risque de mort, on fait une étude prospective sur 253 DNID valorisés cliniquement avec MA et clearance de créatinine (CC) dosifiés au début, tous venant de Montevideo. On prend 42 DNID avec MA et 42 DNID sans MA contrôlé, couplés par sexe, hypertension artérielle (HTA), âge (64 ans) et temps d'évolution de la diabète (9.1 ans) pendant un temps de 5 ans.

Après 4 années de suivie, sont décédés 8 DNID (9.5%). Avec MA: un par thromboembolisme pulmonaire, 2 par problèmes cardiaques et 4 par accident vasculaire cérébral (AVE) hémorragique (survie de 83%). Sans MA: une cause de décès cardiaque, un autre perdu de vue (survie 97%).

Les deux courbes de survie diffèrent significativement (Green Wood; Log Rank $p < 0.05$).

On associe la mort à un infarctus aigu du myocarde (IAM) (5/19; 3/65) Fisher $p < 0.02$, à AVE (4/11; 4/73) Fisher $p < 0.005$ et à MA (7/42, 1/42) Fisher $p < 0.04$. Il n'y a pas eu d'association de sexe, rétinopathie diabétique (RD) ni à $CC < 50$ mL/min. Stratifiés les facteurs de risque de mort: IAM et AVE d'accord à la présence ou non de MA on trouva qu'il existe association de la conjonction de IAM et MA avec la mort (4/10; 3/32) et aussi de la AVE et MA (4/7; 3/35) Fisher $p < 0.05$, et ne trouvant pas d'association entre IAM ou AVE sans MA et mort.

Conclusion: les malades avec MA ont dans l'étude, une survie très mineure. La mortalité est associée à la présence de IAM, AVE et MA. La MA est un facteur de risque indépendant qui donne puissance aux autres facteurs déjà connus par mort pur IAM ou AVE.

INTRODUCCION

La microalbuminurie tiene, en el diabético insulino-dependiente un alto valor predictivo de nefropatía diabética (1-4) que puede llegar a más del 80%, si se efectúa un metaanálisis de los trabajos publicados. Sería la expresión de una etapa temprana de la nefropatía, llamada "nefropatía diabética incipiente". Viberti y cols, encontraron que era además un predictor significativo de mortalidad prematura de causa cardiovascular en ellos, con un riesgo relativo de 2.9 (5).

En el diabético no-insulino-dependiente, la prevalencia de microalbuminuria estaría entre el 20-25% (6-11) y el valor predictivo de nefropatía diabética sería mucho menor (12), debiéndose considerar con mayor frecuencia nefropatías no-diabéticas (13-17) o enfermedades sistémicas como la hipertensión arterial (18-19). Tendría en los DNID, más valor como predictor de muerte, (8, 12, 20-23) así también como en los no-diabéticos (24-27). La microalbuminuria se asociaría a coronariopatía (28), hipertrofia ventricular izquierda (29) y enfermedad vascular periférica (30). Por lo tanto sería un índice de enfermedad vascular generalizada (31).

El objetivo de este estudio es confirmar la relación entre microalbuminuria y mortalidad en los DNID, y determinar la importancia de la microalbuminuria como factor de riesgo de muerte de causa cardiovascular.

MATERIAL Y METODO

Se constituyó una cohorte de 253 DNID, que concurrieron y se estudiaron en la policlínica de Endocrinología del Hospital Central de las FF.AA. De ellos sólo se incluyeron en el seguimiento 42 DNID con microalbuminuria y 42 DNID controles sin microalbuminuria, apareados para sexo, hipertensión arterial, edad y duración de la diabetes, dentro de un intervalo de 5 años. Todos provenientes de Montevideo, habiendo completado su valoración de ingreso entre el 1º de enero de 1992 y el 31 de junio de 1994.

La mediana (Md) de la edad al ingreso fue de 64.5 años (rango 39 - 79) con una duración de su diabetes de Md 9.1 años (rango 1 - 25) y un seguimiento de Md 32 meses (rango 18 - 48).

El diagnóstico de DNID se efectuó por ser diabéticos no tratados con insulina, o si la requerían, por haberse comenzado con este tratamiento en pacientes mayores de 30 años, en ausencia de cetosis y con un período de por lo menos 1 año de diagnóstico conocido, previo al comienzo de la insulinoterapia.

Se extrajeron de la historia clínica los datos de accidente vascular encefálico, (AVE) by-pass coronario e infarto agudo de miocardio, (IAM) y de necrosis, amputación y by-pass de miembros inferiores (AOMMII).

El diagnóstico de retinopatía diabética (RD) se efectuó por oftalmoscopia directa tomando los exámenes efectuados no más allá de un año previo a este estudio.

Se consideró hipertenso al paciente con dos cifras consecutivas mayores o iguales a 140/90 mmHg, de acuerdo al criterio de la OMS, o que estuviesen en el momento del estudio con tratamiento antihipertensivo.

Se valoró cualitativamente la presencia de macroproteinuria mediante la reacción de Tanret.

Se descartaron del estudio los que tenían orina con hematuria, macroproteinuria o pocioturia, y se realizó la determinación de microalbuminuria (MA) utilizando una reacción inmunoquímica semicuantitativa con tiras Micral-Test del Laboratorio Boehringer-Mannheim, (32) para lo cual se estudió en cada paciente, la primera muestra matinal en 3 oportunidades a lo largo de un mes, las que se analizaron inmediatamente a su arribo al laboratorio.

Se calculó el clearance de creatinina (CC) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$CC \text{ mL/min} = \frac{(140 - \text{años edad}) * \text{peso ideal}}{\text{creatininemia mg/dl} \quad 72}$$

Para analizar las causas de muerte, se incluyeron datos de la historia del hospital y se registraron las constatadas hasta el 31 de diciembre de 1995.

Se utilizaron los Tests de Green Wood y Log Rank para el estudio y comparación de las curvas de supervivencia actuarial y Mantel-Haenszel y Fisher para comparación de variables entre ambos grupos. Para todos, alfa = 0.05.

RESULTADOS

En la Tabla No. 1 se muestran las características clínicas de las 2 poblaciones de DNID estudiadas: con y sin microalbuminuria. Ambas se diferencian no solo en la presencia de microalbuminuria, sino también en la de retinopatía diabética, la que se asocia a microalbuminuria (18/26; 20/51) OR = 3.49 IC 95% 1.14 - 10.94.

Durante el período de observación de 4 años, se constata el fallecimiento de 8 DNID (9.5%). Con microalbuminuria: 1 por tromboembolismo pulmonar, 2 de causa cardíaca y 4 por accidente vascular encefálico hemorrágico. Sin microalbuminuria: 1 de causa cardíaca (1 fue perdido de vista).

La muerte se asocia a infarto de miocardio (5/19; 3/65) RR = 5.7 Fisher p<0.02; accidente vascular encefálico (4/11; 4/73) RR = 6.64 Fisher p<0.005 y a microalbuminuria (7/42; 1/42) Fisher

p = 0.03. No se asocia a sexo, retinopatía diabética ni a clearance de creatinina < 50 mL/min (insuficiencia renal manifiesta).

Estratificados los factores de riesgo de muerte IAM y AVE de acuerdo a la presencia o no de microalbuminuria, se encuentra que existe aso-

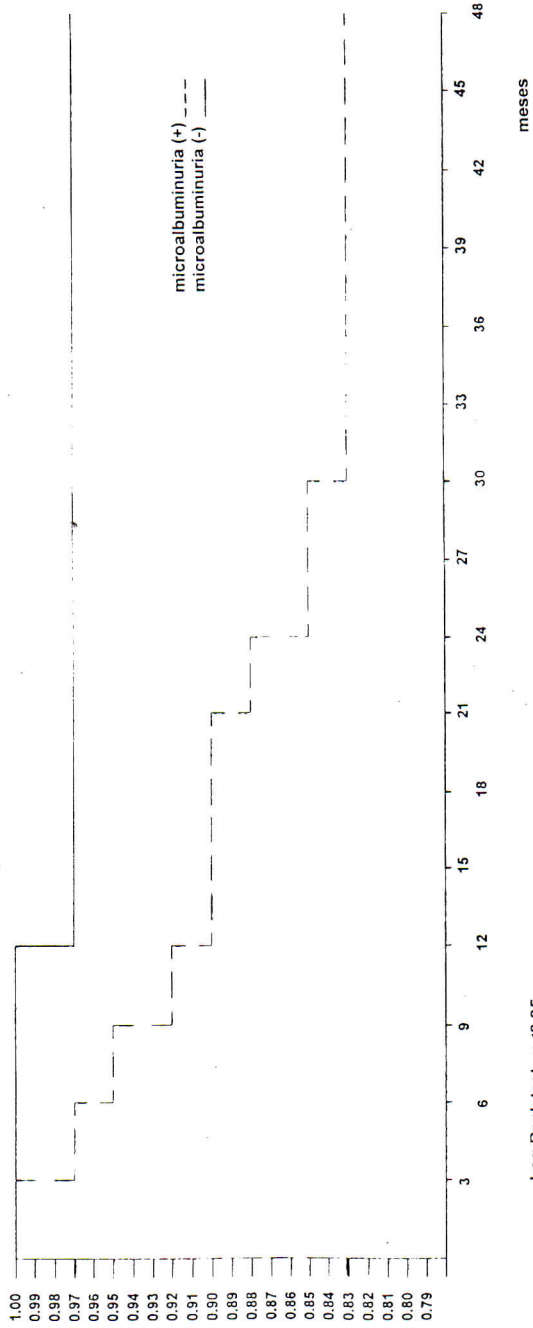
Tabla N° 1 :

**COMPARACION DE LAS POBLACIONES ESTUDIADAS
SEGUN SUS CARACTERISTICAS CLINICAS**

	MA (+)	MA (-)	
Edad (años)-----	64 ± 8.9	65 ± 7.7	NS
Diabetes (años)-----	8.7 ± 6.0	9.5 ± 6.5	NS
Seguimiento (meses)-----	Md 31	Md 33	NS
Hipertensión arterial-----	87.5%	87.5%	NS
Infarto de miocardio-----	23.8%	21.4%	NS
Accidente vascul. encef.-----	16.7%	9.5%	NS
Retinopatía diabética-----	47.4%	20.5%	p<0.05
Arteriop. obstructiva MMII-----	7.1%	4.8%	NS
Clearance creatinina (mL/min)-----	73.4 ± 30	73.7 ± 23	NS
Insuficiencia renal (CC<50 mL/min)-----	21.4%	11.9%	NS

CURVA DE SOBREVIDA
Diabéticos no-insulino-dependientes con y sin microalbuminuria

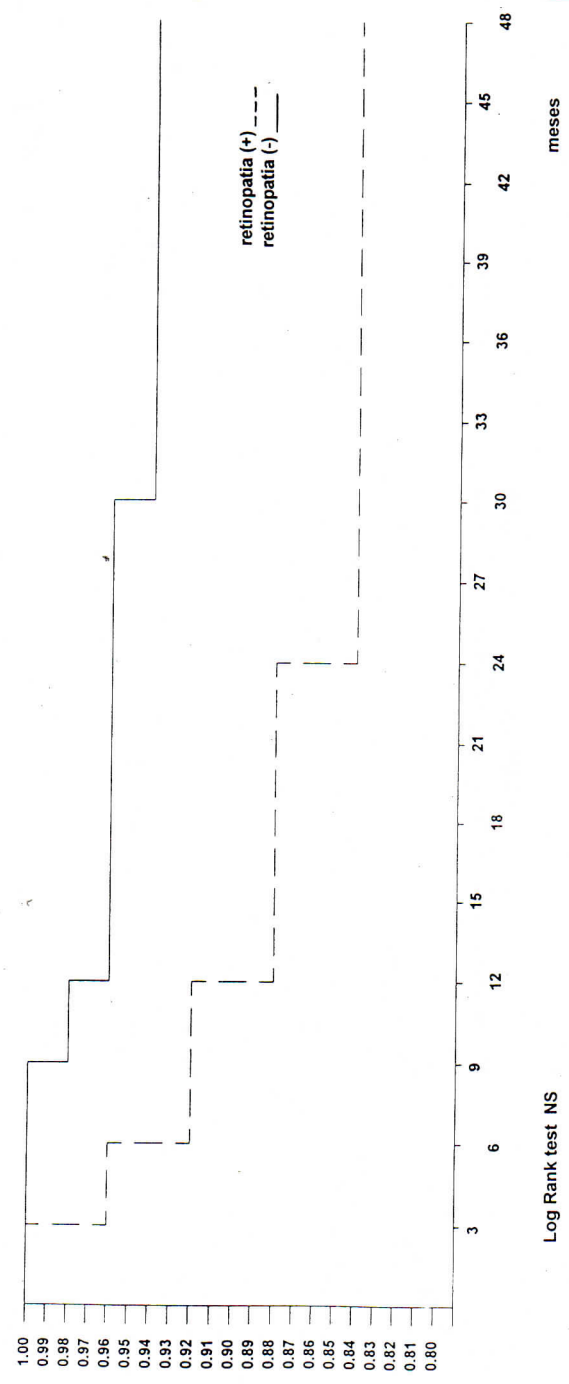
Gráfica No 1.



Log Rank test $p < 0.05$

CURVA DE SOBREVIVIDA
Diabeticos no-insulino-dependientes con y sin retinopatia

Gráfica N° 2:



Log Rank test NS

ciación de la conjunción de IAM y MA con el fallecimiento (4/10; 3/32) como así también de la de AVE y MA (4/7; 3/35), no encontrándose asociación entre IAM o AVE sin MA y muerte.

La sobrevida de los pacientes con microalbuminuria es del 83% a los 4 años; en cambio los que no la presentan muestran una sobrevida del 97% en el mismo lapso, difiriendo ambas curvas significativamente ($p < 0.05$) (Gráfico No. 1).

COMENTARIOS

En este estudio prospectivo de la sobrevida de los DNID con y sin microalbuminuria, se encontró una mortalidad aumentada en los que la presentaban, independientemente del sexo, la edad, los años de evolución de la diabetes y la presencia o no de hipertensión arterial, para lo cual fueron apareadas ambas poblaciones. Estos resultados son similares a lo encontrado en los estudios retrospectivos de Schmitz-Vaeth, Mogensen y Jarrett (8, 12, 20).

Se asemejan además a los obtenidos por Mattock (21) en su estudio prospectivo, quien encuentra una mortalidad del 10% a los 40 meses: 28% en microalbuminúricos; 4% en normoalbuminúricos.

Las muertes de nuestra población fueron todas por eventos cardiovasculares, y es de destacar la alta prevalencia de AVE hemorrágico, resultados que difieren con lo publicado al respecto (8, 12, 21, 23), donde la primer causa en frecuencia es la cardíaca y en segundo lugar se encuentra la neoplásica, en observaciones durante 6 a 9 años, pero debemos recordar que nuestro seguimiento es de Md 32 meses, y con un número bajo de muertes, como para sacar conclusiones fehacientes al respecto.

El aumento de la prevalencia de retinopatía diabética en los microalbuminúricos, se explicaría por la asociación descrita de ambas microangiopatías. No obstante las curvas de sobrevida de los DNID con y sin retinopatía no difieren significativamente, sugieren una mayor mortalidad en los que la tienen (Gráfico No. 2),

como lo pudo demostrar Neil y cols (23) en su trabajo prospectivo.

Se podría plantear que la microalbuminuria sea un marcador de enfermedad cardiovascular porque se asocia a factores de riesgo cardiovascular establecidos como son el tabaquismo (33, 34), la obesidad, la hipertensión arterial, (10, 21-23) dislipemias (8, 21, 28, 35-39) y alteraciones en parámetros hemostáticos (40, 41) como el factor Von Willebrand y el fibrinógeno. Se ha visto que contribuirían pero no explicarían por sí mismos el porqué la microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular tan potente (41).

Cada vez hay más evidencias que sugieren un mecanismo patogénico común para la microalbuminuria y la aterosclerosis prematura.

La hipótesis del Steno postula que la microalbuminuria mostraría una alteración generalizada de la barrera endotelial en los diabéticos (42, 43) tanto a nivel de la microcirculación glomerular como también en la macrocirculación, donde se promovería la aterogénesis por trasudación de proteínas plasmáticas (incluidas lipoproteínas) en las paredes vasculares (44).

Concluyendo, la presencia de microalbuminuria en el DNID se puede ver como un índice de vulnerabilidad cardiovascular aumentada, y una señal para tratar de corregir los factores de riesgo ya conocidos.

Agradecimientos: Al Dr. Jorge Pouso y a la Quim. F. Alba Raffaelli, por su colaboración en el trabajo estadístico y de laboratorio respectivamente, y al Dpto. de Archivo y Registros Médicos, por la incondicional disponibilidad del personal frente a las reiteradas solicitudes elevadas, sin quienes este trabajo no se podría haber llevado a cabo.

BIBLIOGRAFIA

1. VIBERTI G.C., HILL R.D., JARRETT R.J., ARGYROPOULOS A., MAHAMUD U., KEEN H.- Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1430, 1982.
2. MOGENSEN C.E., CHRISTENSEN C.K.- Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 311: 89, 1984.
3. MATHIESEN E., OXENBOLL B., JOHANSEN K., SVENDSEN P., DECKERT T.- Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 29: 640, 1986.
4. PARVING H., OXENBOLL B., SVENDSEN P., CHRISTIANSEN J., ANDERSEN A.- Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol.* 100: 550, 1982.
5. MASSENT J., ELLIOT T.G., JARRET J., HILL R.D., KEEN H., VIBERTI G.C.- The prognostic significance of microalbuminuria in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 23-year follow-up study. *Kidney Int.* 41: 936, 1992.
6. GALL M.A., ROSSING P., SKOTT P., DAMSBO P., VAAG A., BECH K., DEJGAARD A., LAURITZEN M., LAURITZEN E., HOUGAARD P., BECK-NIELSEN H., PARVING H.H.- Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34: 655, 1991.
7. SCHNAK C., SCHEITHAUER W., GISINGER G., WINKLER J., SCHERNTHANER G.- Prevalence of microalbuminuria in maturity onset primarily non-insulin-requiring diabetes mellitus: effect of disease duration, glycemic control and mean systemic blood pressure. *J. Diabetic Complications* 1: 132, 1987.
8. SCHMITZA., VAETHM.- Microalbuminuria a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes: a 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med.* 5: 126, 1987.
9. DAMSGAARD E.M., MOGENSEN C.E.- Microalbuminuria in elderly hyperglycemic patients and controls. *Diabetic Med.* 3: 430, 1986.
10. GUIMARAENS E.- La nefropatía diabética. En: *Temas prácticos de Medicina Interna*. Edit: Dante Tomalino y cols. Vol 10: 339. Gráficos del Sur. 1996.
11. KLEIN R., KLEIN B., MOSS S.- Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 16: 1325, 1993.
12. MOGENSEN C.E.- Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 310: 356, 1984.
13. PARVING H.H., GALL A., SKOTT P., JORGENSEN H.E., LOKEGAARD H., JORGENSEN F., NIELSEN B., LARSEN S.- Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 41: 758, 1992.
14. CHIHARAJ., TAKEBAYASHI S., TAGUCHI T., YOKOYAMA K., HORADA T., NAITO S.- Glomerulonephritis in diabetic patients and its effect on the prognosis. *Nephron* 43:45, 1983.
15. AMOHA E., GLICKMAN J.L., MALCHOFF C.D., STEERGIL B., KAISER D.L., BOLTON W.K.- Clinical identification of non-diabetic renal disease in diabetic patients with Type I and Type II disease presenting with renal dysfunction. *Am. J. Nephrol.* 8: 204, 1988.
16. TAFT J.L., BILLSON V., NANKERVIS A., KINKAID-SMITH P., MARTIN F.- A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria. *Diabetic Med.* 7: 215, 1990.

17. SUZUKI Y., VENO Y., HAYSHI H., NISHI S., SATOU H., KARASAWA R., INN H., SUZUKI S., MARUYAMA Y., ARAKAWA M.- A light microscopic study of glomeruloesclerosis in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between clinical and histological features. *Clin. Nephrol.* 42: 155, 1994.
18. LJUNGMAN S.- Microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertension* 3: 956, 1990.
19. CERASOLA G., COTTONE S., DIGNOTO C.- Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *Hypertension* 7 (suppl 6): 332
20. JARRET R.J., VIBERTI G.C., ARGYROPOULOS A., HILL R.D., MOHMUD U., MURRELLS T.- Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med.* 1: 17, 1984.
21. MATTOCK M., MORRISH N., VIBERTI G.C., KEEN H., FITZGERALD A., JACKSON G.- Microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM: a prospective study. *Diabetes* 41: 736, 1992.
22. DAMSGAARD E., FROLAND A., JORGENSEN O., MOGENSEN C.- Eight to nine year mortality in known non-insuline-dependent diabetics and controls, *Kidney Int.* 41: 731, 1992.
23. NEIL A., HAWKINS M., POTOK M., THOROGOOD M., COHEN D., MANN J.- A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 16: 996, 1993.
24. YUDKIN J., FORREST R.D., JAKSON C.- Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1: 530, 1988.
25. DAMSGAARD E., FROLAND A., JOORGENSEN O., MOGENSEN C.- Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br. Med. J.* 300: 297, 1990.
26. FERRANINI E., HAFFNER S., MITCHELL B.- Hiperinsulinemia the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34: 416, 1991.
27. HAFFNER S., STERN M., KUZLOWSKI GRUBER K., HAZUDA H. MITCHELL, B. PATERSON J.- Microalbuminuria: potential markers for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis* 10: 727, 1990.
28. MATTOCK M., KEEN H., VIBERTY G.C., EL-GOHAN M., MURRELLS T., SCOTT G., WING J.R., JACKSON P.G.- Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 31: 82, 1988.
29. REDON J., BALDO E., LURBE E., BERTOLIN V., LOZANO J., MIRALLES A., PASCUAL J.- Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int.* 49: suppl. 55, S81, 1996.
30. PATRICK A., LESLIE P., CLARKE B., FRIER B.- The natural history and associations of microalbuminuria in type II diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetiac Med.* 7: 902, 1990.
31. DECKERT T., FELDT-RASMUSEN B., BORCH-JOHSEN K., JENSEN T., KOFOED-ENEVOLDSEN A.- Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypotesis. *Diabetologia.* 32: 219, 1989.
32. CALAFAT V., DEL CASTILLO S., OTERO R.- Microalbuminuria: evaluación de ELISA en tira frente al RIA. *Asoc. Bioquímica Argentina.* 56: 148, 1992.
33. TELMER S., CHRISTIANSEN J., ANDERSEN A., NERUP J., DECKERT T.- Smoking habits and prevalence of clinical diabetic micro-angiopathy in insulin-

- dependent diabetics. *Acta Med. Scand.* 215: 63, 1984.
34. GATLING W., MULLEE M., KNIGHT C., HILL R.D.- Microalbuminuria in diabetes: relationships between urinary albumin excretion and diabetes-related variables. *Diabetic Med.* 5: 348, 1988.
 35. NELSON R., KUNZELMAN C., PETTIT D., SAAD M., BENNET P., KNOWLER W.- Albuminuria in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima indians. *Diabetologia* 32: 870, 1989.
 36. NISKANEN L., UUSITUPA M., SARLUND H., SITONEN O., VOUTILAINEN E., PENTTILA I., PYÖRÄLÄ K.- Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 33: 237, 1990.
 37. SEGHIERI G., ALVIGGI L., CASELLI P., DE GIORGIO L., BRESCHI C., GIRONI A., NICCOLAS M., BARTOLONEI G.- Serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Diabetic Med.* 7: 810, 1990.
 38. ALLAWI J., JARRET J.- Microalbuminuria and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 7: 115, 1990.
 39. PENNO G., GIAMPIETRO O., NANNIPIERI M., RIZZO L., RAPUANO A., MICCOLI R., BERTOLOTTO A., CECERE M., LUCHETTI A., NAVALESI R.- Increased urinary albumin excretion aggregates with atherosclerotic risk factors in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 29: 250, 1992.
 40. KNOBL P., SCHERNTHANER G., SCHNACK C., PIETSSHMANN P., GRIESMACHERA., PRAGER R., MULLER M.- Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type I (insulin-dependent) and type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 1045, 1993.
 41. SHMITZ A., INGERSLEV J.- Haemostatic measures in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetic Med.* 7: 521, 1990.
 42. STEHOVER C., NAUTA J.J.P., ZELDENRUST G.C., HACKENG W.H., DONKER A.J., DENOTTOLOANDER G.J.- Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* ii: 319, 1992.
 43. NANNIPIERI M., RIZZO L., RAPUANO A., PILO A., PENNO G., NAVALESI R.- Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabetes Care* 18: 1, 1995.
 44. DECKERT T., KOFOED-ENEVOLDSEN A., NORGAARD K., BORCH-JOHNSEN K., FELDT-RASMUSSEN B., JENSEN T.- Microalbuminuria: implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15: 1181, 1992.