

Η διαβητική νεφροπάθεια στο διαβήτη τύπου 2

Περίληψη

Ν. Δημητσίκου
Κ. Σαμαρτζίδης
Β. Μίκηκης
Π. Ρόζη-Πάνου
Κ. Μπαρμπούτης
Θ. Δεμιρτζόγλου

Η επίμονη μικρολευκοματινουρία (ΜΛ) αποτελεί το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο στάδιο της ΔΝ και – χωρίς αντιμετώπιση – ακολουθείται σε σημαντική αναλογία από το στάδιο της κλινικής πρωτεϊνουρίας (ΚΠ) και της νεφροπάθειας προτελικού ή τελικού σταδίου (ΝΠΤΣ), αργότερα. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της συχνότητας της ΔΝ και των σταδίων της σε διαβητικούς τύπου 2, ο προσδιορισμός της επίδρασης σ' αυτή άλλων σημαντικών παραμέτρων του διαβήτη (της διάρκειας του διαβήτη (ΔΔ) και του βαθμού του γλυκαιμικού ελέγχου), καθώς επίσης και η συσχέτιση της ανάπτυξης ή όχι ΔΝ με τη συχνότητα άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές, των ιδίων των μακροαγγειακών επιπλοκών και της υπέρτασης. Σε 750 διαβητικούς τύπου 2 μετρήσαμε τη σχέση αποβαλλόμενης λευκοματινής (με ανοσοθολωσιμετρική μέθοδο) και κρεατινίνης (με χρωματομετρική μέθοδο) σε δείγματα πρώτων πρωινών ούρων με το σύστημα DCA 2000. Βρέθηκαν 198 ασθενείς με ΜΛ (26,4%) και 57 με ΚΠ-ΝΠΤΣ (7,6%) – σύνολο 34% με ΔΝ. Η ΔΔ επηρεάζει, αλλά όχι τόσο πολύ όσο στους διαβητικούς τύπου 1, τη συχνότητα της ΔΝ και οι διαβητικοί με ΔΝ έχουν πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο και συχνότερες τις άλλες μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια, περιφερική διαβητική νευροπάθεια, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος) και τις μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, σε σύγκριση προς τους διαβητικούς χωρίς ΔΝ. Η υπέρταση, αντίθετα, είναι ήδη πολύ συχνή στους διαβητικούς τύπου 2 χωρίς ΔΝ (αντίθετα με ότι συμβαίνει στον τύπο 1), και σ' αυτούς με ΔΝ ακόμη λίγο συχνότερη. Ο διαβητικός τύπου 2, επομένως, με ΜΛ είναι πιθανότατα ένας πολιασθενής με πολλές ή και όλες τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, και παράλληλα ασθενής υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο ή σημαντική αναπηρία. Κάθε δυνατή προσπάθεια, συνεπώς, για την πύο πρόωμη διάγνωση, την πρόληψη και την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΔΝ είναι απόλυτα επιβεβλημένη και πρέπει ν' αποτελεί βασικό μέλημα στη φροντίδα και των διαβητικών τύπου 2.

τινουρία αποτελεί το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο στάδιο της ΔΝ¹, έχουν καθορισθεί standards στις μεθόδους προσδιορισμού της² και η εφαρμογή των τελευταίων έχει απλοποιηθεί και γενικευθεί. Καθορίστηκαν στάδια στην εξέλιξη της ΔΝ¹ και ο κύριος στόχος της έρευνας είναι η ακόμη πιο πρόωμη ανίχνευση και η επιβράδυνση της εξέλιξης της ΜΑ, η αποσαφήνιση πιθανών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της^{3,4} και - ακόμη και - η πρωτογενής πρόληψή της^{4,5}.

Το πρωιμότερο σημείο της ΔΝ είναι η εμφάνιση ελάχιστων μεν, αλλά μεγαλύτερων των φυσιολογικών, ποσοτήτων (> 30 mg/24 h ή > 20 μg/min ή > 30 μg/mg κρεατινίνης των ούρων) λευκωματινής στα ούρα [μικρολευκωματινουρία (microalbuminuria) ή πρόωμη (incipient) ΔΝ]. Το στάδιο αυτό ανιχνεύεται μόνο με ειδικό εργαστηριακό εξοπλισμό για τον προσδιορισμό της ΜΑ.

Χωρίς αντιμετώπιση, περίπου 80% των διαβητικών τύπου 1 με επίμονη ΜΑ θα συνεχίσουν να αυξάνουν την αποβολή λευκώματος στα ούρα με ρυθμό ~10-20% ανά έτος, μέχρι να φθάσουν, μετά 10-15 έτη, το στάδιο της κλινικής (overt) ΔΝ ή της κλινικής πρωτεϊνουρίας (ΚΠ) (clinical albuminuria)² (λευκωματινή ούρων > 300 mg/24 h ή > 200 μg/min ή > 300 μg/mg κρεατινίνης ούρων - ανιχνεύεται με τις συνήθεις μεθόδους προσδιορισμού του λευκώματος στα ούρα), ενώ παράλληλα αρχίζει να εμφανίζεται και υπέρταση. Σύντομα στη συνέχεια και εφ' όσον δεν ασκηθεί θεραπευτική παρέμβαση, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate) μειώνεται βαθμιαία (κατά 2-20 ml/min/έτος), και η κατάσταση εξελίσσεται στο 50% μέσα σε 10 χρόνια (ή στο >75% μέσα σε 20 χρόνια) των διαβητικών τύπου 1 με κλινική νεφροπάθεια προς το στάδιο της νεφροπάθειας τελικού σταδίου (end stage renal disease). Με ειδική θεραπευτική παρέμβαση η εξέλιξη του κάθε σταδίου της ΔΝ είναι δυνατό να επιβραδύνεται^{6,7} και σήμερα η δευτερογενής αυτή προληπτική παρέμβαση (sec-

dary prevention) έχει φθάσει μέχρι το σημείο να χορηγούνται αντιπερτασικά φάρμακα σε νορμοτασικούς τύπου 1 διαβητικούς με επίμονη ΜΑ, με στόχο την επιβράδυνση της επιδεινώσής της^{1,6,7}.

Η παραπάνω, τυπική κατά το μάλλον ή ήττον για το διαβήτη τύπου 1, πορεία και εξέλιξη της ΔΝ εμφανίζει σημαντική διαφοροποίηση στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 2, και παρά το γεγονός ότι η σημασία της ΜΑ για την πρόβλεψη ανάπτυξης ΚΠ και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς τύπου 2 είναι γνωστή για περισσότερα από 10 χρόνια, μερικές παράμετροι της ΔΝ στους ασθενείς αυτούς δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί πλήρως και αυτές αποτέλεσαν το στόχο της μελέτης μας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας της ΔΝ και των σταδίων της σε διαβητικούς τύπου 2, ο προσδιορισμός της επίδρασης σ' αυτή άλλων σημαντικών παραμέτρων του διαβήτη (της ΔΔ και του βαθμού γλυκαιμικού ελέγχου), καθώς επίσης και η συσχέτιση της ανάπτυξης ή όχι ΔΝ με τη συχνότητα των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, της υπέρτασης, παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές και αυτών των ιδίων των μακροαγγειακών επιπλοκών. Γίνεται, τέλος, αντιπαράβολή των ευρημάτων προς αντίστοιχα ευρήματά μας σε διαβητικούς τύπου 1.

Υλικό και μέθοδοι

Ασθενείς. Πρόκειται για 750 τύπου 2 διαβητικούς, οι οποίοι παρακολουθούνται τακτικά στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου Σερρών από το χρόνο της πρώτης αποκάλυψης του διαβήτη τους ή από το 1985 και μετά, και για τους οποίους υπάρχουν καταχωρημένα πλήρη στοιχεία. Τα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών αυτών της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1. Η ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη των διαβητι-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των 750 τύπου 2 διαβητικών της μελέτης [$\bar{X} \pm (SD)$]

Φύλο (Α/Γ)	Ηλικία κατά την εισβολή	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	B.M.I. (*) (Kg/m ²)	HbA1c (%)	C-πεπτιδίο πλασμ. νηστ. (ng/ml)
365/385	53,9	63,9	9,9	28,0	7,67	3,06
(0,94)	(7,8)	(7,5)	(6,3)	(2,2)	(1,70)	(1,07)

(*) B.M.I. = Body Mass Index = Δείκτης Μάζας Σώματος

κών αυτών έγινε, εκτός των άλλων, και με βάση το C-πεπτιδίο νηστείας του πλάσματος⁸.

Μικρολευκωματινουρία. Η λευκωματινή των ούρων προσδιορίστηκε σε δείγμα πρώτων πρωινών ούρων με το σύστημα DCA 2000, το οποίο προσδιορίζει συγχρόνως και την κρεατινίνη των ούρων – ώστε ταυτόχρονα να γίνεται και διόρθωση για την πυκνότητα των ούρων – και εκφράζει το αποτέλεσμα σε μg λευκωματινής ούρων/ mg κρεατινίνης ούρων. Η λευκωματινή προσδιορίζεται με ανοσοθολωσιμετρική και η κρεατινίνη με χρωματομετρική μέθοδο με βάση την αντίδραση Benedict-Behre. Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες⁹ και σήμερα είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη στα πλαίσια εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου. Νορμολευκωματινουρία (NL) θεωρείται συνήθως ότι υπάρχει όταν οι τιμές είναι μικρότερες από 30 μg λευκωματινής mg κρεατινίνης ούρων, σε δυο τουλάχιστον από τρεις μετρήσεις, σε διάστημα έξι μηνών. ΜL υπάρχει όταν σε δυο τουλάχιστον από τρεις μετρήσεις μέσα σε διάστημα έξι μηνών οι τιμές ανέρχονται σε 30-300 μg λευκωματινής/ mg κρεατινίνης, και ΚΠ υπάρχει όταν αυτές είναι μεγαλύτερες από 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, εφόσον προηγουμένως έχουν αποκλεισθεί άλλα – πλην της ΔN – αίτια αυξημένης αποβολής λευκωματινής στα ούρα. Τα κριτήρια αυτά εφαρμόστηκαν και στην παρούσα μελέτη και οι τιμές που δίνονται στους πίνακες είναι ο μέσος όρος δυο νορμολευκωματινουρικών ή δυο μικρολευκωματινουρικών ή δυο (μακρο)πρωτεϊνουρικών αντιστοίχως τιμών μέσα σε διάστημα έξι ή περίπου τόσων μηνών. Οξεία εμπύρετα νοσήματα, ακραίες βραχυπρόθεσμες υπεργλυκαιμίες, έντονη σωματική άσκηση στο προηγούμενο 24ωρο, έκδηλη αρτηριακή υπέρταση, ουρολοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια μας οδήγησαν στην αναβολή του προσδιορισμού της απέκκρισης λευκώματος στα ούρα, μέχρι την πλήρη ύφεσή τους, διότι είναι γνωστό ότι μπορούν ν' αυξάνουν την αποβολή λευκώματος στα ούρα βραχυπρόθεσμα².

Αν και το σύστημα DCA 2000 προορίζεται για τη μέτρηση των μικρολευκωματινουρικών τιμών, παρέχει εντούτοις τιμές και στην αρχή του εύρους της κλινικής πρωτεϊνουρίας. Στις λίγες περιπτώσεις ΚΠ που οι τιμές της αποβαλλόμενης στα ούρα λευκωματινής ήταν πέρα από τα όρια που προσδιορίζει το DCA 2000 εφαρμόστηκαν οι κλασσικές μέθοδοι τυ εργαστηρίου.

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Η αναφερόμενη στην εργασία μας μέση HbA1c

αποτελεί για κάθε ένα διαβητικό το μέσο όρο πολλών τιμών της HbA1c του, σε μετρήσεις στο παρελθόν, από το 1987 ή από την έναρξη του διαβήτη του μέχρι σήμερα. Συνήθως πρόκειται για το μέσο όρο 10-15 μετρήσεων ανά άτομο, αλλά μερικές φορές πρόκειται για το μέσο όρο 4-6 μετρήσεων μόνο ή, αντίθετα, 15-25 μετρήσεων ανά άτομο. Θεωρήσαμε ότι μόνο με τον τρόπο αυτό, παρά τις ατέλειες του (άλλοτε άλλος αριθμός μετρήσεων ανά άτομο) μπορεί να γίνεται αντικειμενική εκτίμηση του βαθμού γλυκαιμικού ελέγχου του ασθενή για ολόκληρο το γνωστό παρελθόν του – το οποίο κυρίως ενδιαφέρει για τη μελέτη της τυχόν συσχέτισης ανάμεσα στο βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου από τη μια μεριά, και της ανάπτυξης ΔN από την άλλη.

Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔN). Το πρωτόκολλο για την εκτίμηση της ΠΔN είναι αυτό που εφαρμόσαν οι Young και συν. σε μια πολυκεντρική μελέτη του επιπολασμού της ΠΔN σε ασθενείς 118 διαβητολογικών ιατρείων της Αγγλίας¹⁰. Το έχουμε εφαρμόσει και σε μια προηγούμενη μελέτη μας του επιπολασμού της ΠΔN¹¹ και το θεωρούμε πολύ πρόσφορο και αντικειμενικό. Περιλαμβάνει σύστημα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων (από 0 μέχρι 9) και των κλινικών νευρολογικών σημείων (από 0 μέχρι 5 για κάθε ένα σκέλος, 0 μέχρι 10 για τα δυο σκέλη) της ΠΔN και τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΔN είναι: α) μέτρια τουλάχιστον νευρολογικά σημεία (score ≥ 6), άσχετα με το εάν συνυπάρχουν και συμπτώματα ή όχι, και β) ελαφρά μεν νευρολογικά σημεία (score 3-5), αλλά σε συνδυασμό με μέτρια τουλάχιστον (score ≥ 5) συμπτώματα.

Δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Για την εκτίμηση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ εφαρμόσαμε υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο τη δοκιμασία βαθύς κάθισμας, στις δυο φάσεις της οποίας (βαθύ κάθισμα, ανόρθωση) ελέγχονται και τα δυο σκέλη του ΑΝΣ σε σχέση με την πριν από την έναρξη της δοκιμασίας βασική κατάσταση¹². Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως % μεταβολή της καρδιακής συχνότητας κατά το βαθύ κάθισμα (έλεγχος παρασυμπαθητικού) και κατά την ανόρθωση (έλεγχος συμπαθητικού). Αθροιστικό score είναι το άθροισμα της % βραδυκαρδίας κατά το βαθύ κάθισμα και της % ταχυκαρδίας κατά την ανόρθωση. Κατώτερες φυσιολογικές τιμές για κάθε σκέλος της δοκιμασίας ορίσαμε το 10%, και για το αθροιστικό score το 20%¹³. Μόνο 500 από τους 750 διαβη-

τικούς τύπου 2 της μελέτης υποβλήθηκαν μέχρι στιγμής στη δοκιμασία βαθύς καθίσματος, και τα αποτελέσματα εκφράζονται μόνο γι' αυτούς. Η κατανομή, πάντως, των 500 αυτών διαβητικών στις ομάδες ΝΛ, ΜΛ, και ΝΠΤΣ είναι αναλογικά σχεδόν ίδια με εκείνη των 750 (Πίν. 2 και Πίν. 8).

Αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ανίχνευση της αμφιβληστροειδοπάθειας έγινε με βαθυσκόπηση μέσσω μυδριασμένων κορών.

Υπέρταση, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια. Σ' όλους τους 750 διαβητικούς της μελέτης αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν τα εξής: 1) Ιστορικό υπέρτασης αντιμετωπιζόμενης με αντιυπερτασικά φάρμακα (= υπέρταση). 2) Ιστορικό στηθάγχης αντιμετωπιζόμενης με τα ειδικά φάρμακα ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ιστορικό παρακαμπτηρίου χειρουργικής επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (= στεφανιαία νόσος). 3) Ιστορικό εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου για το οποίο απαιτήθηκε νοσηλεία στο νοσοκομείο και επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία (= εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο). 4) Ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας κατά τη βάδιση στο ένα ή και στα δύο σκέλη και σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-Brachial Index, ABI) < 0,80 ή ιστορικό αγγειοχειρουργικής επέμβασης στα κάτω άκρα ή ακρωτηριασμός στα κάτω άκρα με αιτία αρτηριακή νόσο (= περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων).

Πίνακας 2. Συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας και των σταδίων της σε 750 διαβητικούς τύπου 2

ΝΛ	ΜΛ	ΚΠ-ΝΠΤΣ	ΔΝ Σύνολο
495/750	198/750	57/750	255/750
(66,0%)	(26,4%)	(7,6%)	(34,0%)

Αποτελέσματα

Συχνότητα ΔΝ. Η συχνότητα της ΜΛ, της ΚΠ και της ΝΠΤΣ φαίνονται στον πίνακα 2. Βλέπουμε ότι ΝΛ έχει το 66,0% των διαβητικών της μελέτης, ενώ το 34,0% απ' αυτούς εμφανίζει κάποιου βαθμού ΔΝ (ΜΛ το 26,4%). Αναλυτικά, οι τιμές της λευκωματίνης και της κρεατινίνης των ούρων που βρέθηκαν, καθώς και η τιμή της σχέσης τους, ταξινομημένες στις παραπάνω κατηγορίες, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια, φαίνονται στον πίνακα 3.

ΔΔ και συχνότητα ΔΝ. Στον πίνακα 4 φαίνεται η συχνότητα της ΔΝ (οποιοδήποτε σταδίου), ανάλογα με τη ΔΔ.

Βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου και συχνότητα ΔΝ. Στον πίνακα 5 φαίνεται η μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) των διαβητικών χωρίς ΔΝ (με ΝΛ), των διαβητικών με ΜΛ, καθώς και αυτών με ΚΠ ή ΔΝΤΠΣ.

ΔΝ και άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Στους επόμενους τρεις πίνακες 6, 7 και 8, καθώς και στις εικόνες 1, 2 και 3, φαίνεται η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας (Πίν. 6, Εικ. 1), της περιφερικής (σωματικής) διαβητικής νευροπάθειας (Πίν. 7, Εικ. 2), καθώς και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Πίν. 8, Εικ. 3) στους διαβητικούς χωρίς ΔΝ (με ΝΛ), σ' αυτούς με ΜΛ και σ' αυτούς με ΚΠ ή ΝΠΤΣ.

ΔΝ και υπέρταση. Στον πίνακα 9 και την εικόνα 4 φαίνεται η αναλογία των ασθενών που χρειάζεται ν' αντιμετωπίζουν την υψηλή αρτηριακή τους πίεση με ειδικά αντιυπερτασικά φάρμακα.

ΔΝ και λιπίδια του πλάσματος. Στον πίνακα 10 φαίνονται η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, ο αθηρωματικός δείκτης και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος των διαβητικών της μελέτης. Οι διαφορές ανάμεσα σ' αυτούς χωρίς ΔΝ (με ΝΛ) και αυτούς με ΜΛ ή ΚΠ-ΝΠΤΣ άλ-

Πίνακας 3. Οι τιμές της λευκωματίνης των ούρων, της κρεατινίνης των ούρων και της σχέσης τους σε 750 διαβητικούς τύπου 2 [$X \pm (SD)$]

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Λευκωματίνη ούρων (μg)	Κρεατινίνη ούρων (mg)	Λευκωματίνη/κρεατινίνη (μg/mg)
ΝΛ	13,1 ± 13,1	105,9 ± 57,5	12,3 ± 11,5
ΜΛ	88,6 ± 79,3	89,9 ± 53,7	98,5 ± 67,1
ΚΠ-ΝΠΤΣ	294,8 ± 54,4	60,9 ± 42,8	484,0 ± 165,8

Πίνακας 4. Συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας (πρώιμης, κλινικής ή τελικού σταδίου) σε 750 διαβητικούς τύπου 2, ανάλογα με τη διάρκεια του διαβήτη τους

Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Διαβητική νεφροπάθεια (%)	
0-5 (n=153)	32/153 (20,9%)	p < 0,001
	p < 0,05	
6-10 (n=151)	47/151 (31,1%)	
	p = NS	
11-15 (n=153)	45/153 (29,4%)	
	p < 0,05	
16-20 (n=155)	66/155 (42,5%)	
	p = NS	
21-25+ (n=138)	65/138 (47,1%)	
Σύνολο (n=750)	255/750 (34,0%)	

λοτε φθάνουν τη στατιστική σημαντικότητα και άλλοτε όχι, παρατηρείται όμως μία σταθερή κλιμακωτή επιδείνωση των κλασσικών αυτών παραγόντων κινδύνου της αγγειακής νόσου.

ΔΝ και μακροαγγειακές επιπλοκές (Στεφανιαία νόσος, Εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια). Στους πίνακες 11, 12 και 13 παρατηρούμε κλιμακωτή αύξηση της συχνότητας των μακροαγγειακών επιπλοκών, καθώς βαίνουμε από τη ΝΛ προς την ΜΛ και την ΚΠ-ΝΠΤΣ, αν και στην περίπτωση του εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου οι διαφορές δε φθάνουν τη στατιστική σημαντικότητα.

Συμπεράσματα και συζήτηση

Τα βασικά συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη είναι τα παρακάτω:

Πίνακας 5. Βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης (μέση HbA1c%) σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	HbA1c% [X±(SD)]
Νορμολευκωματινουρία (n=495)	7,33 (1,56)
	p < 0,001
Μικρολευκωματινουρία (n=198)	8,09 (2,06)
	p < 0,001
Πρωτεϊνουρία και ΔΝΠΤΣ (n=57)	9,23 (1,69)
Σύνολο (n=750)	7,67 (1,70)

1. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα από τη μελέτη της σχέσης ΔΔ και συχνότητας ΔΝ είναι η ήδη υψηλή κατά πρώτα 0-5 χρόνια της (γνωστής) ΔΔ συχνότητα της ΔΝ (20,9%, Πίν. 4) και η μικρή σχετικά περαιτέρω αύξηση (μόλις υπερδιπλασιάζεται μετά 21-25 χρόνια. Η βραχεία (γνωστή) ΔΔ, επομένως, δεν αποκλείει την ΔΝ στους διαβητικούς τύπου 2, αφού 1 στους 5 με ΔΔ 0-5 έτη την έχει ήδη εκδηλώσει. Στους διαβητικούς τύπου 1, αντίθετα, με ΔΔ 0-5 έτη η συχνότητα της ΔΝ βρέθηκε μηδαμινή^{14,15}. Η ΔΔ γενικότερα δεν αποτελεί τόσο κύριο καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΔΝ στο διαβήτη τύπου 2, όσο στο διαβήτη τύπου 1, αφού ακόμη και μετά 21-25+ χρόνια ΔΔ στους διαβητικούς τύπου 2 η συχνότητα της ΔΝ μόλις υπερδιπλασιάζεται (47,1%) [ενώ στους διαβητικούς τύπου 1 βρήκαμε¹⁴ ότι υπερδεκαπλασιάζεται]. Διαπιστώσαμε, πάντως, και στους διαβητικούς τύπου 2 μια σταθερή κλιμακωτή αύξηση της συχνότητας της ΔΝ, παράλληλη με την αύξηση της ΔΔ, αν και μικρότερη απ' ότι στους τύπου 1. Ο μέγιστος ρυθμός αύξησης της συχνότητας της ΔΝ στους διαβητικούς τύπου 2

Πίνακας 6. Συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς διαβητική νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Αμφιβληστροειδοπάθεια (οποιοδήποτε σταδίου)	Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια
ΝΛ (n = 495)	81/495 (16,3%)	18/495 (3,6%)
	p < 0,001	
ΜΛ (n = 198)	77/198 (38,8%)	31/198 (15,6%)
	p < 0,001	
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n = 57)	41/57 (71,9%)	21/57 (36,8%)
Σύνολο (n = 750)	199/750 (26,5%)	70/750 (9,3%)

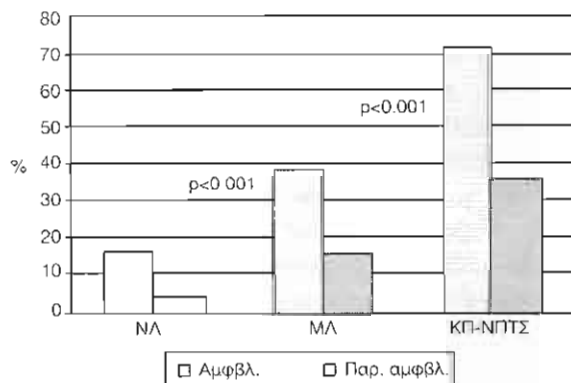
παρατηρήθηκε στο τέλος της δεύτερης δεκαετίας της γνωστής ΔΔ, ενώ στους τύπου 1 παρατηρείται λίγο νωρίτερα^{14,16,17}.

2. Η συνολική συχνότητα της ΔΝ στο διαβήτη τύπου 2 βρέθηκε αρκετά υψηλή. Αναλογία 26,4% των διαβητικών τύπου 2 της μελέτης [με ΔΔ 9,9 (\pm 6,3 έτη)] εμφανίζει ΜΛ, και 7,6% έχει

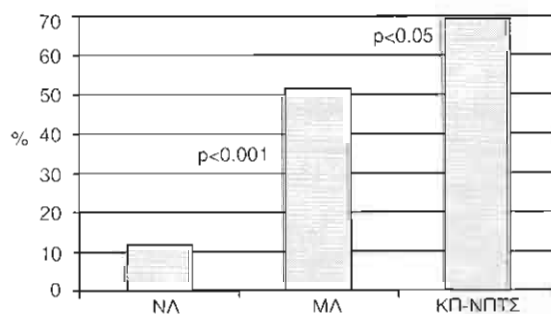
ήδη αναπτύξει ΚΠ-ΝΠΤΣ (σύνολο ΔΝ 34%) (Πίν. 2). Η μέση συχνότητα ανάπτυξης ΜΛ στους διαβητικούς τύπου 2 διαβητολογικών ιατρειών που αναφέρθηκε σε διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 21% μέχρι 31%¹⁸⁻²¹, και μέσα σ' αυ-

Πίνακας 7. Συχνότητα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς νευροπάθεια

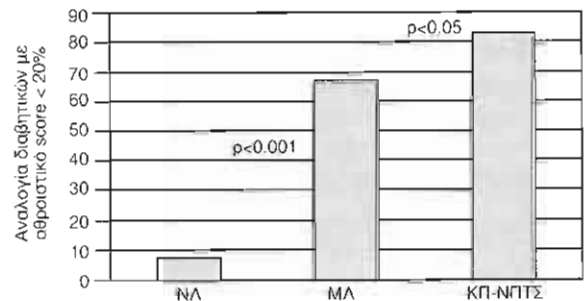
Διαβητικοί τύπου 2 με:	Περιφ. Διαβητική Νευροπάθεια (%)
ΝΛ	59/495 (11,9%) $p < 0,001$
ΜΛ	101/198 (51,0%) $p < 0,05$
ΚΠ-ΝΠΤΣ	39/57 (68,4%)
Σύνολο	199/750 (26,5%)



Εικ. 1. Συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας (οποιοδήποτε στάδιο και παραγωγικής) σε 750 διαβητικούς τύπου 2, με- και χωρίς νευροπάθεια.



Εικ. 2. Συχνότητα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε 750 διαβητικούς τύπου 2, με- και χωρίς νευροπάθεια.



Εικ. 3. Συχνότητα δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε 500 διαβητικούς τύπου 2, με- και χωρίς νευροπάθεια.

Πίνακας 8. Συχνότητα δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε 500(*) διαβητικούς τύπου 2, με- και χωρίς νευροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Δυσλειτουργία του ΑΝΣ Αθροιστικό score < 20% (%)
ΝΛ (n=327, 65,4%)	23/327 (7,0%) $p < 0,001$
ΜΛ (n=135, 27,0%)	92/135 (68,1%) $p < 0,05$
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n=38, 7,6%)	32/38 (84,2%)
Σύνολο (n=500)	147/500 (29,4%)

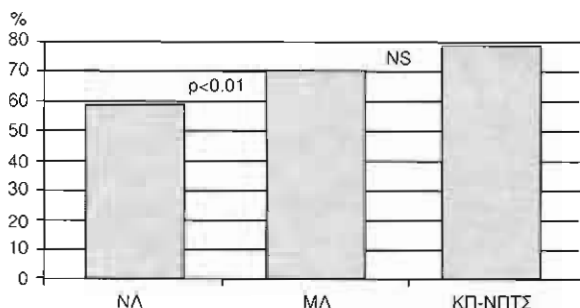
(*) Βλ. κείμενο (υλικό και μέθοδοι)

Πίνακας 9. Συχνότητα της υπέρτασης σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς διαβητική νευροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Υπέρταση (%)
ΝΛ	294/495 (59,3%) $p < 0,001$
ΜΛ	139/198 (70,2%) $p = NS$
ΚΠ-ΝΠΤΣ	45/57 (78,9%)
Σύνολο	478/750 (63,7%)

Πίνακας 10. Λιπίδια και ουρικό οξύ του πλάσματος σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Ολ. Χοληστ.	Τριγλυκερίδ. [X ± (SD)] (mg/dl)	HDL-χοληστ.	A.A.	Ουρικό οξύ
ΝΛ (n = 495)	249,9 (49,2)	184,4 (83,2)	58,5 (15,1)	4,27	4,26 (1,33)
ΜΛ (n = 198)	284,5 (54,0)	206,0 (102,6)	48,3 (14,2)	5,89	4,93 (1,76)
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n = 57)	328,1 (58,5)	234,2 (92,3)	39,5 (14,9)	8,30	5,42 (1,90)

**Εικ. 4.** Συχνότητα της υπέρτασης σε 750 διαβητικούς τύπου 2, με- και χωρίς διαβητική νεφροπάθεια.**Πίνακας 11.** Συχνότητα της στεφανιαίας νόσου σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς διαβητική νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Στεφανιαία νόσος (%)
ΝΛ	154/495 (31,1%)
ΜΛ	77/198 (38,8%)
ΚΠ-ΝΠΤΣ	40/57 (70,1%)
Σύνολο	271/750 (36,1%)

$p < 0,001$

Πίνακας 12. Συχνότητα του εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς διαβητική νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Εγκεφαλοαγγειακή νόσος (%)
ΝΛ	46/495 (9,2%) $p = \text{NS}$
ΜΛ	22/198 (11,1%) $p = \text{NS}$
ΚΠ-ΝΠΤΣ	12/57 (21,0%)
Σύνολο	80/750 (10,6%)

Πίνακας 13. Συχνότητα της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριακής νόσου σε 750 διαβητικούς τύπου 2 με- και χωρίς διαβητική νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 2 με:	Περιφ. αποφρακτική αρτηριακή νόσος (%)
Νορμολευκωματοουρία	43/495 (8,6%)
Μικρολευκωματοουρία	18/198 (9,0%)
Πρωτεϊνουρία και ΔΝΠΤΣ	15/57 (26,3%)
Σύνολο	76/750 (10,1%)

$p < 0,001$

τό το εύρος βρίσκεται και η συχνότητα ΜΛ που βρήκαμε στην παρούσα μελέτη.

3. Οι διαβητικοί τύπου 2 με πιο προχωρημένο στάδιο ΔΝ έχουν υψηλότερη αναλογία HbA1c απ' αυτούς με πρωιμότερο, και οι τελευταίοι υψηλότερη από τους διαβητικούς χωρίς ΔΝ (Πίν. 5), και παρόμοια ήταν τα αντίστοιχα ευρήματά μας και στους διαβητικούς τύπου 1¹⁴. Αν και μόνη της η παρατήρηση αυτή δεν αποτελεί απόδειξη του αιτιολογικού ρόλου της υπεργλυκαιμίας στην πρόκληση ΔΝ, είναι εντούτοις μια ισχυρή ένδειξη. Επιβεβαιώνεται, εξάλλου, και σε πολλές άλλες μελέτες^{5,17,22}. Σε μια μάλιστα απ' αυτές¹⁷ καθορίστηκε και η μορφή της συσχέτισης ανάμεσα στη μέση τιμή της HbA1c των τελευταίων 4 ετών και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ - βρέθηκε μη γραμμική. Οι μεγάλες μελέτες DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁵ και UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes study)²³, εξάλλου, απέδειξαν οριστικά ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΛ και ΚΠ σε διαβητικούς, τόσο τύπου 1, όσο και τύπου 2.

4. Η συχνότητα των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών στο διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται πα-

ράλληλα με την αύξηση της αποβολής λευκώματος στα ούρα ή όσο πιο προχωρημένη η ΔΝ, τόσο πιο συχνές και οι άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές (Πίν. 6, 7, 8 και Εικ. 1, 2, 3). Εάν αυτό οφείλεται στην παράλληλη αύξηση της ΔΔ μόνο ή και στην εμπλοκή της ΜΑ ή και της πτωχότερης γλυκαιμικής ρύθμισης, δεν είναι δυνατό να αποσαφηνισθεί στην παρούσα μελέτη. Παρόμοια ήταν και τα αντίστοιχα ευρήματα μας σε διαβητικούς τύπου 1¹⁴.

5. Στην παρούσα μελέτη μια μεγάλη μέση αναλογία (63,7%) των διαβητικών τύπου 2 εμφανίζει υπέρταση που χρειάζεται ειδική φαρμακευτική αγωγή. Αν και η αναλογία για τους διαβητικούς χωρίς ΔΝ είναι μικρότερη (59,3%) απ' ό τι σ' αυτούς με ΜΑ (70,2%) και αυτούς με ΚΠ-ΝΠΤΣ (78,9%) (Πίν. 9, Εικ. 4), οι διαφορές εντούτοις, δεν είναι τόσο μεγάλες, όσο αυτές που βρήκαμε στον τύπο 1¹⁴. Στο διαβήτη τύπου 2 η υπέρταση απαντά ήδη σε μεγάλη αναλογία (περίπου στο 1/3) κατά την πρώτη εκδήλωση του διαβήτη (ή ακόμη και ενωρίτερα) (ενδεχομένως ως μια εκδήλωση του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη ή συνδρόμου Χ)², και η σχέση της προς τη ΔΝ δεν είναι τόσο αποκλειστική, όσο στο διαβήτη τύπου 1. Εκτός από το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, η υπέρταση στο διαβήτη τύπου 2 μπορεί επίσης να σχετίζεται προς υποκείμενη ΔΝ ή να πρόκειται για ιδιοπαθή υπέρταση ή για μεμονωμένη συστολική υπέρταση προκαλούμενη από τη μείωση της ελαστικότητας των αθηρωσκληρωτικών μεγάλων αγγείων ή να οφείλεται σε μια από τις πολυάριθμες αιτίες της δευτερογενούς υπέρτασης. Επιπλέον, η περαιτέρω αύξηση της συχνότητάς της, παράλληλα με την αύξηση της ΔΔ, δεν είναι τόσο μεγάλη.

6. Πολλοί παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακή νόσο επιδεινώνονται παράλληλα με την αύξηση αποβολής λευκώματος στα ούρα (Πίν. 10) και η συχνότητα των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη αυξάνεται (Πίν. 11, 12, 13 – μόνο για τη συχνότητα του εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου οι διαφορές δε φθάνουν τη στατιστική σημαντικότητα). Ότι η ΜΑ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια, τόσο σε διαβητικούς τύπου 1²⁴⁻²⁷, όσο και σε τύπου 2²⁸⁻³⁰ έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες, αναδρομικές και προοπτικές, ακόμη και στα υπομικρολευκωματινουργικά όρια³¹.

7. Ο διαβητικός τύπου 2, επομένως, με ΜΑ είναι πιθανότατα ένας πολυασθενής με πολλές – ή και όλες τις – μικροαγγειακές και μακροαγγεια-

κές επιπλοκές του διαβήτη, και παράλληλα ασθενής υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο ή σημαντική αναπηρία. Είναι επιβεβλημένη συνεπώς, κάθε προσπάθεια για την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη ανίχνευση της ΔΝ και την επιβράδυνση της εξέλιξής της. Στην προσπάθεια μάλιστα της όσο το δυνατόν πιο πρώιμης ανίχνευσης της ΜΑ, μερικοί²² μείωσαν το μικρολευκωματινουργικό όριο στο μέσο του μέχρι τώρα θεωρούμενου ως νορμολευκωματινουργικού εύρους (στο > 16 μg/mg κρεατινίνης ούρων), ενώ άλλοι αναζητούν υπερπρώιμες διαταραχές που ν' αποτελούν δείκτες υψηλού κινδύνου για επερχόμενη ΜΑ σε νορμολευκωματινουργικούς διαβητικούς τύπου 1^{3,5,9,10}. Η μέγιστη δυνατή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου για την πρωτογενή πρόληψη της ΜΑ⁵, ο έλεγχος για ΜΑ ήδη κατά την αποκάλυψη του διαβήτη και μια φορά το χρόνο (ή περισσότερες εφ' όσον πρόκειται για υψηλές φυσιολογικές τιμές) στη συνέχεια, για την όσο το δυνατόν πρώιμότερη ανίχνευση της ΜΑ, και η στενή παρακολούθηση και ο αυστηρός έλεγχος της υπέρτασης (αυστηρότερος απ' ό τι στο γενικό πληθυσμό) για τη δευτερογενή πρόληψη (= την επιβράδυνση της επιδείνωσης) της ΜΑ πρέπει σήμερα ν' αποτελούν στοιχειώδη πρακτική στην παρακολούθηση και των διαβητικών τύπου 2. Οι έλεγχοι για μακροαγγειοπάθεια (καθώς και άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές) θα πρέπει να είναι ενδελεχέστεροι απ' ό τι συνήθως και η προσπάθεια διόρθωσης των άλλων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή) πιο πειστική.

Summary

Dimitsikoglou N, Samartzidis K, Mikikis V, Rози-Panou P, Barbutis K, Demirtzoglou Th. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Hellen Diabetol Chron 2000; 1: 45-54.

Persistent microalbuminuria (MA) is the earliest recognised stage of DN (incipient DN), and – without specific intervention – is followed in many patients by clinical proteinuria (CP) (overt nephropathy), and finally by end-stage renal disease (ESRD). The aim of the study is to estimate the incidence of DN and its stages (MA, CP, ESRD) in type 2 diabetes and determine the effect on it of other significant parameters of diabetes, such as diabetes duration (DD) and degree of glycemic control in the past (mean glyco-

sylated hemoglobin. HbA1c). Furthermore, to determine the impact of DN on the incidence of the other microvascular diabetic complications, as well as of macrovascular disease risk factors, the macrovascular diabetic complications themselves, and of hypertension. Using the DCA 2000 microalbumin/creatinine assay system, we estimated the incidence of DN in 750 type 2 diabetic patients. The assay system detects albumin by an immunoturbidimetric direct antibody-antigen aggregation and measures creatinine colorimetrically. A significant proportion of the patients (26,4%) found with MA and 7,6% with CP or ESRD – a total of 34,0% for DN. DD proved to be an important determinant of DN, although not so much as in type 1 diabetes, and hypertension is only slightly more frequent in patients with DN, than in those without. Glycemic control is worse in patients with, than without DN, and all other microvascular diabetic complications (retinopathy, peripheral neuropathy and autonomic dysfunction), many macrovascular disease risk factors tested, and the macrovascular complications themselves, are all, more frequent in patients with, than without DN. Every effort, therefore, for primary and secondary prevention of DN in type 2 diabetic patients should be undertaken.

Βιβλιογραφία

1. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
2. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 1999; 22 suppl 1: 66-69.
3. Pulsen PL, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE. Characteristics and Prognosis of Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1999; 22 suppl 2: 72-75.
4. Microalbuminuria Collaborative Study Group UK. Risk Factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *Br Med J* 1993; 306: 1235-1239.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. Ruggenenti P, Remuzzi G. Anti-hypertensive agents and incipient diabetic nephropathy. In: Marshall SM, Home PD, Rizza R eds. *The Diabetes Annual*, Vol 9. Amsterdam: Elsevier, 1995: 295-318.
7. Parving H-H. Hypertension and Diabetes. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP eds. *The Diabetes Annual*, Vol 7. Amsterdam: Elsevier, 1993: 127-145.
8. Δημητσογιάννης ΑΝ, Ψωμά-Τσίτρου Ε, Κωνσταντινίδου Α, Σαμαρτζίδης Κ, Γεωργηφένδης Κ, Δημητσογιάννης ΝΙ. Η βασική εκκριντική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2000; 13,1.
9. Pulsen PL, Mogensen CE. Clinical evaluation of a test for immediate and quantitative determination of urinary albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1998; 1: 97-98.
10. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
11. Δημητσογιάννης Ν, Κωνσταντινίδου Α, Γεωργηφένδης Κ, Πετρά Β, Παπαϊωάννου Π, Μόσχου Κ. Ο επιπολασμός της (χρόνιας αισθητικοκινητικής) περιφερικής διαβητικής πολυνευροπάθειας σε ασθενείς του εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1999; 1: 69-76.
12. Marfella R, Glughiano D, di Maro G, Acampora R, Guinza R, D'Onofrio F. The Squatting Test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 607-612.
13. Δημητσογιάννης Ν, Κωνσταντινίδου Α, Κουτμερίδης Μ, Γεωργηφένδης Κ, Καρακόλιος Απ, Μηλίδης Θ. Η δοκιμασία βαθύς καθίσματος (Squatting Test) στη μελέτη της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1998; 11, 2: 156-164.
14. Κωνσταντινίδου Α, Δημητσογιάννης Ν, Σταματοπούλου Μ, Δεμυρτζόγλου Θ, Ναβροζίδου Ε, Δημητσογιάννης Ι. Η διαβητική νεφροπάθεια στο διαβήτη τύπου 1. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* (υπερβλήθη για κρίση).
15. Mogensen CE, et al. *Diabetes* 1983; 32 suppl 2: 64-78.
16. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
17. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
18. DasMahapatra A, Bale A, Raghuvanshi MP, et al. Incipient and overt nephropathy in African Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 14: 297-304.
19. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Voag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-661.
20. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Keen H, et al. Microalbuminuria in non-insulin-dependent

- diabetes: its prevalence in Indian compared with European patients. *Br Med J* 1988; 296: 462-464.
21. *Gupta DK, Verma LK, Khosia PK, Dash S.* The prevalence of microalbuminuria in diabetes: a study from North India. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 125-128.
 22. *Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH.* Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1251-1255.
 23. *UK Prospective Diabetes Study Group.* , Quinn M, Warram Intensive blood glucose control with sulfonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 24. *Messent J, Elliott T, Hill RD, Jarrett RJ, Viberti GC.* Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-839.
 25. *Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH.* Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Br Med J* 1996; 313: 779-784.
 26. *Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, et al.* Cohort Study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996; 312: 871-874.
 27. *Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T.* The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12: 482-487.
 28. *Mogensen CE.* Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
 29. *Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murells TJ.* Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1984; 1: 17-19.
 30. *Dinneen S, Gerstein H.* Microalbuminuria and mortality in NIDDM: a systematic overview of the literature. *Diabetes* 1995; 44 (Suppl 1): 124A.
 31. *MacLeod JM, Lutale J, Marshall SM.* Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 610-616.