

Mikroalbuminúria a metabolický syndróm

PETER PONŤUCH
Bratislava, Slovenská republika

PONŤUCH P. **Mikroalbuminúria a metabolický syndróm.** *Cardiol* 2005;14(5):236–240

Perzistentná mikroalbuminúria je spoľahlivým ukazovateľom vývinu incipientnej diabetickej nefropatie u diabetikov 1. a 2. typu. Stanovuje sa kvantitatívne v 24-hodinovom alebo 8-hodinovom nočnom moči, alebo sa v náhodnej vzorke moču vypočíta pomer albumín/kreatinín, alebo semikvantitatívne pomocou špeciálnych diagnostických prúžkov. Odporúčania pre skrining mikroalbuminúrie u diabetikov treba uplatniť v praxi. V mnohých štúdiách sa potvrdili asociácie medzi mikroalbuminúriou a rozličnými morfológickými, hemodynamickými, hemokoagulačnými a metabolickými abnormalitami. Mikroalbuminúria má silnú predpovednú hodnotu pre zvýšenú kardiovaskulárnu chorobnosť a úmrtnosť nielen u diabetikov, ale aj u pacientov s metabolickým syndrómom a nediabetikov. Arteriálna hypertenzia sa často združuje s inzulínovou rezistenciou, hyperinzulinémiou, poruchou tolerancie glukózy, obezitou a dyslipidémiou. Skrining albuminúrie odhalí jedincov s viacerými ovplyvniteľnými rizikovými faktormi, ktoré treba primerane liečiť s cieľom dosiahnuť zníženie výskytu diabetickej komplikácií a kardiovaskulárnych príhod.

Kľúčové slová: mikroalbuminúria – metabolický syndróm – diabetes mellitus – kardiovaskulárna chorobnosť a úmrtnosť

PONŤUCH P. **Microalbuminuria and metabolic syndrome.** *Cardiol* 2005;14(5):236–240

Persistent microalbuminuria is a reliable indicator of the development of incipient diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetic patients. It is assessed quantitatively in 24-hour or 8-hour nighttime urine collections, or as albumin/creatinine ratio in random urine samples, or semiquantitatively using special test strips. The recommendations for screening of microalbuminuria in diabetic patients should be implemented into practice. In many studies associations between microalbuminuria and different morphological, hemodynamic, clotting and metabolic abnormalities have been found. Microalbuminuria is a strong predictor for increased cardiovascular morbidity and mortality not only in diabetics, but also in patients with metabolic syndrome, and non-diabetics. Arterial hypertension is commonly associated with insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, obesity and dyslipidemia. Screening for albuminuria is helpful in detecting subjects with several modifiable risk factors, which should be appropriately treated in order to decrease the incidence of diabetic complications and cardiovascular events.

Key words: Microalbuminuria – Metabolic syndrome – Diabetes mellitus – Cardiovascular morbidity and mortality

Prvé štúdie publikované začiatkom 80. rokov ukázali, že už mierne zvýšená albuminúria je včasným ukazovateľom vývinu diabetickej nefropatie u diabetikov 1. typu (1, 2). Potvrdenie perzistentnej mikroalbuminúrie poukazuje na štádium začínajúcej (incipientnej) diabetickej nefropatie a umožňuje tak uplatniť skôr preventívne a liečebné opatrenia potrebné na spomalenie progresie obličkovej choroby. U diabetikov 2. typu má mikroalbuminúria tiež význam pri diagnostike diabetickej nefropatie a navyše má aj silnú predpovednú hodnotu pre zvýšenú celkovú a kardiovaskulárnu chorobnosť a úmrtnosť.

Normoalbuminúria je vylučovanie albumínu močom nižšie ako 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30 mg/24 h). Pri posudzovaní hodnot albuminúrie si treba uvedomiť, že albuminúria sa zvyšuje nielen pri progresii obličkovej choroby, ale aj pri zlej glykemickej kompenzácii, veľkej telesnej záťaži, zle liečenej hypertenzii, srdcovom zlyhaní a celkovej zápalovej reakcii.

Mikroalbuminúria je zvýšené vylučovanie albumínu močom v rozmedzí 20 – 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30 – 300 mg/24 h)

a ak pretrváva, poukazuje na začínajúcu (incipientnú) diabetickej nefropatiu.

Klinická albuminúria (makroalbuminúria) je vylučovanie albumínu močom vyššie ako 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (300 mg/24 h). V nefrologickej praxi zodpovedá dolná hranica klinickej albuminúrie zhruba dolnej hranici klinicky významnej proteinúrii 0,5 g/24 h (**tabuľka 1**).

Laboratórne vyšetrenie albuminúrie

Na kvantitatívne stanovenie nízkych koncentrácií albumínu v moči sa najčastejšie používajú metódy imunoturbidimetrické, imunonefelometrické, enzýmové (ELISA) a rádioizotopové (RIA). Albuminúria sa kvantitatívne najčastejšie určuje v zbieranom 24-hodinovom moči alebo v nočnom 8-hodinovom moči. Pri interpretácii výsledkov z rôznych zberov moču treba zohľadniť asi 20 % zníženie albuminúrie v noci počas telesného odpočinku a 20 – 40 % medziľahovú variáciu albuminúrie.

Pre pacienta je pohodlnejšie, ak nemusí určitý čas zbierať moč, ale prinesie len vzorku moču, v ktorej sa zistí *pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu (A/K)* (**tabuľka 1**). Tento postup je výhodnejší pre skrining. Pri analýze veľkého počtu vzoriek moču sa zistilo, že pri stanovení

Zo IV. internej kliniky LF UK, FNŠP Bratislava, pracovisko Petržalka
Do redakcie došlo dňa 25. apríla 2005; prijaté dňa 23. mája 2005
Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc., IV. Interná klinika LF UK, FNŠP Bratislava, pracovisko Petržalka, Antolská 11, 851 07 Bratislava, e-mail: pontuch@npba.sk

Tabuľka 1 Normálne a zvýšené hodnoty albuminúrie
Table 1 Normal and increased values of albuminuria

	Albuminúria (mg/24 h) (Albuminuria)	Albumín/kreatinín v moči (mg/mmol) (Albumin/creatinine in urine)	Micral II Test
Normoalbuminúria (Normoalbuminuria)	< 30	< 2,5 [$< 3,5$ ženy (Women)]	negatívny (Negative)
Mikroalbuminúria (Microalbuminuria)	30 – 300	2,5 (3,5) – 35	pozitívny (Positive)
– nízka MAU (Low MAU)	30 – 100	2,5 (3,5) – 10	pozitívny (Positive)
– vysoká MAU (High MAU)	100 – 300	10-35	pozitívny (Positive)
Klinická albuminúria (Clinical albuminuria)	> 300	> 35	–

MAU – mikroalbuminúria (Microalbuminuria)

pomeru A/K v jednej vzorke moču sa dosiahla senzitivita 87 % a špecificita 93 %, kým pri stanovení pomeru A/K v troch vzorkách moču odobratých v období troch až šiestich mesiacov stúpla senzitivita na 92 % a špecificita na 98 % (3). Správna interpretácia laboratórneho nálezu mikroalbuminúrie musí byť potvrdená nálezom aspoň v dvoch z troch vzoriek moču odobratých v období troch až šiestich mesiacov s odstupom najmenej jedného mesiaca. V čase zberu moču treba vylúčiť vplyv uvedených faktorov, ktoré zvyšujú albuminúriu. Mikroalbuminúriu možno určiť aj *semikvantitatívne* špeciálnymi reagenčnými prúžkami na mikroalbuminúriu, napríklad Micral II Test, ktoré majú pomerne vysokú 95 % senzitivitu a 93 % špecificitu.

Kým kvantitatívne stanovenie celkovej proteinúrie biuretovou metódou je v našich biochemických laboratóriách bežne dostupné, nie je to tak pri kvantitatívnom stanovení mikroalbuminúrie. V panelovej diskusii na VIII. kongrese Slovenskej kardiologickej spoločnosti odpovedalo kladne na otázku „Je pre vás v klinickej praxi v nemocnici alebo ambulancii dostupné kvantitatívne vyšetrenie albuminúrie?“ len 46 % prítomných lekárov.

Odporúčania pre skríning mikroalbuminúrie u diabetikov (4)

V čase diagnostikovania diabetu 2. typu treba vykonať *semikvantitatívne* chemické vyšetrenie moču:

- ak je *proteinúria*, treba doplniť kvantitatívne vyšetrenie
- ak *nie je proteinúria*, treba vyšetriť *albuminúriu*

Skríning mikroalbuminúrie treba robiť *raz ročne*:

- u diabetikov 1. typu po 5 rokoch trvania diabetu
- u diabetikov 2. typu od stanovenia diagnózy diabetu

U diabetikov 1. a 2. typu s normálnou albuminúriou vyšetriť raz ročne aj močový sediment a zmerať krvný tlak. Vyšetriť albuminúriu treba u každej *tehotnej diabetičky*.

Abnormality združené s mikroalbuminúriou

Hoci je incipientná diabetická nefropatia často klinicky nemé štádium, vo viacerých prácach sa už v tomto štádiu zistili asociácie medzi mikroalbuminúriou a rozličnými morfológickými, hemodynamickými, hemokoagulačnými, metabolickými a inými abnormalitami (5). U diabetikov 1. typu s mikroalbuminúriou sa často vyskytuje *zvýšená glomerulová filtrácia*. Hyperfiltrácia je podmienená zmenami glomerulovej hemodynamiky a býva výraznejšia u diabetikov 1. typu než u diabetikov 2. typu. Generalizovaná vaskulopatia *s endotelovou dysfunkciou* je prítomná u diabetikov 1. typu s mikroalbuminúriou, čo podporuje aj nález zvýšeného transkapilárneho úniku albumínu, zvýšenej aktivity von Willebrandovho faktora, endotelínu-1 a trombomodulínu (6).

Mikroalbuminurickí diabetici 1. typu majú v porovnaní s normoalbuminurickými významne *vyšší glykovaný hemoglobín HbA1c*, čo svedčí pre horšiu glykemickú kompenzáciu. Vo veľkej štúdií DCCT sa ukázalo, že intenzifikovaný inzulínový režim vedie k úprave obličkových parametrov a pri dlhodobom sledovaní aj k pomalšej progresii mikrovaskulárnych komplikácií (7).

Mierne zvýšenie krvného tlaku býva u diabetikov 1. typu s hranične zvýšenou albuminúriou. Pri perzistentnej mikroalbuminúrii je krvný tlak asi o 15 % vyšší ako pri normoalbuminúrii. Pri dlhotrvajúcej neliečenej alebo nedostatočne liečenej artériovej hypertenzii sa rozvíja *hypertrofia ľavej komory* s jej diastolickou dysfunkciou. V súčasnosti sa rozsah týchto zmien modifikuje užívaním inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) a blokátorov angiotenzínových receptorov (ARB), ktoré sú liekmi prvej voľby pri sekundárnej a terciárnej prevencii diabetickej nefropatie u diabetikov 1. a 2. typu. Veľká štúdia UKPDS ukázala, že dobrou kontrolou krvného tlaku možno u hypertenzných diabetikov 2. typu klinicky významne znížiť riziko komplikácií a smrti súvisiacej s diabetom (8).

Diabetici s mikroalbuminúriou majú vyššiu prevalenciu neproliferatívnej diabetickej *retinopatie*. U diabetikov

1. typu sa zistila korelácia medzi albuminúriou a krvným tlakom a asociácia medzi *autonómnou neuropatiou* a stupňom albuminúrie. *Dyslipoproteinémia* sa začína objavovať už v mikroalbuminurickom štádiu a zistila sa asociácia medzi výškou mikroalbuminúrie na jednej strane a zvýšenou hladinou LDL cholesterolu, zvýšenou triglyceridémiou a zníženou hladinou HDL cholesterolu na strane druhej (9).

Výskyt mikroalbuminúrie

V celoeurópskej epidemiologickej štúdiu EURO-DIAB IDDM Complications Study sa v kohorte 3 250 diabetikov 1. typu zistila prevalencia mikroalbuminúrie 20,7 % a v jednotlivých päťročných intervaloch trvania diabetu sa pohybovala v rozmedzí 18 – 25 % (10).

V epidemiologickej štúdiu MPHS sme vyšetrili albuminúriu v súbore 664 diabetikov 2. typu liečených orálnymi antidiabetikami a/alebo inzulínom v ôsmich diabetologických ambulanciách v rozličných regiónoch Slovenska. Mikroalbuminúriu sme zistili u 22,7 %, klinickú proteinúriu u 11,1 % a normálnu albuminúriu u 66,2 % diabetikov 2. typu (11).

Mikroalbuminúria sa vyskytuje u 10 až 30 % hypertonikov a často sa zhlukuje s metabolickými poruchami pri syndróme inzulínovej rezistencie. V španielskej štúdiu bola v súbore 319 nediabetikov s esenciálnou hypertenziou až 40 % prevalencia mikroalbuminúrie, čo autori zdôvodnili vyšším vekom probandov a kritériami výberu (12). V štúdiu PREVEND sa skúmal v kohorte 40 856 osôb v populácii mesta Groningen vzťah medzi albuminúriou a úmrtnosťou. Dotazník rizikových faktorov kardiovaskulárnych chorôb bol vyhodnotený u 40 548 osôb vo veku 28 až 75 rokov, z ktorých malo diabetes 2,6 %, hypertenziu 11,2 % a hyperlipidémiu 4,7 % osôb. Mikroalbuminúria sa vyšetrovala v rannej vzorke moču a jej výskyt v celej populácii bol 7,2 % (13).

Mikroalbuminúria a kardiovaskulárne riziko

Metabolický syndróm. Artériová hypertenzia sa často združuje s inzulínovou rezistenciou, hyperinzulinémiou, poruchou tolerancie glukózy, obezitou a dyslipidémiou. V sedemročnej retrospektívnej analýze sa v súbore hypertenzných osôb zistila podstatne významnejšia manifestácia kardiovaskulárnych príhod u osôb s mikroalbuminúriou než u osôb s normoalbuminúriou. Najdôležitejšími nezávislými prediktormi kardiovaskulárnych komplikácií boli: albuminúria, diastolický krvný tlak a cholesterolemia (14).

V skupine hypertenzných osôb s mikroalbuminúriou sa zistili vyššie hladiny celkového cholesterolu, triglyceridov a lipoproteínu (a) a nižšie hladiny HDL cholesterolu ako v skupine hypertenzných osôb s normoalbuminúriou (15). U osôb s mikroalbuminúriou sa zistila nižšia inzulínová senzitivita a vyššia inzulínémia nalačno ako u osôb s normálnou albuminúriou (16). V inej štúdiu sa zistila pozitívna korelácia medzi mikroalbuminúriou, inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou (17). Interpretácia uvedených výsledkov nie je jednoduchá, pretože inzulínovú senzitivitu ovplyvňujú viaceré iné faktory, napríklad stupeň a typ obezity a lipidémia (18). V európskej Hoorn Study sa zistila silná súvislosť mikroalbuminúrie s hypertenziou, nie však so syndrómom inzulínovej rezistencie (19). Podobne v inej štúdiu pri porovnaní neliečených hypertonikov s mikroalbuminúriou a bez mikroalbuminúrie sa nezistila asociácia medzi mikroalbuminúriou a inzulínovou senzitivitou, čo autori interpretujú v tom zmysle, že mikroalbuminúria nie je u hypertonikov determinantou inzulínovej rezistencie, pokiaľ sa dôkladne zohľadní stupeň obezity (20).

V štúdiu PREVEND zomrelo počas trojročného sledovania 516 osôb. Dvojnásobný vzostup albuminúrie sa spájal tak s kardiovaskulárnou (relatívne riziko RR 1,29), ako aj nekardiovaskulárnou úmrtnosťou (RR 1,12). Albuminúria viac predpovedala úmrtnosť na kardiovaskulárne choroby nezávisle od vplyvu rizikových faktorov a tento vzťah bol už zreteľný pri normálnych hodnotách albuminúrie (13).

Analýza údajov zo štúdie LIFE ukázala v súbore nediabetikov s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory, že desaťnásobne vyššia albuminúria bola asociovaná so zvýšením kardiovaskulárnej úmrtnosti o 98 %, výskytu mozgovej príhody o 51 % a akútneho infarktu myokardu o 45 %. Podobné výsledky sa zistili v podskupine diabetikov, len pri infarkte myokardu bol trend slabší (21).

V Copenhagen City Heart Study sledovali 2 762 osôb a počas obdobia ôsmich rokov u 109 osôb novo zistili koronárnu chorobu srdca a 276 osôb zomrelo. Analýza ukázala, že zvýšené riziká koronárnej choroby srdca (RR 2,0) a smrti (RR 1,9) boli už pri nočnej albuminúrii nad 4,8 $\mu\text{g}/\text{min}$, nezávisle od glomerulovej filtrácie, hypertenzie a diabetu (22).

Diabetes mellitus. Prvé štúdie zo začiatku 90. rokov poukázali na vyššiu úmrtnosť mikroalbuminurických diabetikov 2. typu v porovnaní s normoalbuminurickými diabetikmi 2. typu (23, 24). V sedemročnej prospektívnej štúdiu sa v súbore diabetikov 2. typu zistilo, že mikroalbuminúria je rizikovým faktorom (RR 3,94) celkovej úmrtnosti a úmrtnosti na chorobu koronárnych artérií (RR 7,4) (25). Pri hodnotení súboru pacientov, kto-

rí podstúpili koronarografiu sa zistilo, že mikroalbuminúria a hyperinzulinémia nalačno progresívne stúpajú so závažnosťou choroby koronárnych artérií a majú rovnaké stredné riziko (RR 2,2) pre túto kardiovaskulárnu chorobu (26). Relatívne riziko kardiovaskulárnej úmrtnosti diabetikov 2. typu združené s mikroalbuminúriou sa však zreteľne odlišuje v závislosti od toho, či je hladina von Willebrandovho faktora v plazme zvýšená alebo normálna, a či je prítomná alebo neprítomná retinopatia (27).

Do deväťročnej prospektívnej štúdie bolo zaradených 328 diabetikov 2. typu a po deviatich rokoch zomrelo 113 diabetikov. Priemerná ročná zmena albuminúrie bola 9,4 %, von Willebrandovho faktora 8,1 %, CRP 3,8 %, VCAM 5,2 % a E-selektínu 2,3 %. Analýza výsledkov poukazuje na vzájomné vzťahy medzi zvýšenou albuminúriou, endotelovou dysfunkciou a chronickým zápalom, ktoré sa vyvíjajú paralelne a sú silno a nezávisle asociované s rizikom smrti (28).

Cieľom post hoc analýzy údajov zo štúdie HOPE bolo odhadnúť riziko kardiovaskulárnych príhod u vysokorizikových diabetikov a nediabetikov s albuminúriou. Mikroalbuminúria sa zachytila u 32,6 % diabetikov a u 14,8 % nediabetikov. Pri mikroalbuminúrii sa zistilo významne vyššie riziko kardiovaskulárnych príhod (RR 1,83), úmrtia (RR 2,09) a hospitalizácie pre zlyhanie srdca (RR 3,23). Vyhodnotenie údajov ukázalo, že kardiovaskulárne riziko sa zvyšuje so zvyšujúcou sa albuminúriou a začína ešte pod dolnou hranicou mikroalbuminúrie (29).

Mikroalbuminúria predpovedá riziko zvýšenej kardiovaskulárnej chorobnosti a úmrtnosti u diabetikov, pacientov s metabolickým syndrómom a nediabetikov. Medzi mikroalbuminúriou a kardiovaskulárnou chorobou nie je pravdepodobne kauzálny vzťah, ale ide skôr o následok spoločných základných determinant. Skrining albuminúrie zistí jedincov s viacerými modifikovateľnými rizikovými faktormi. Nález mikroalbuminúrie upozorní lekára, aby pátral po týchto faktoroch a následnou liečbou upravil zistené abnormality a dosiahol tak zníženie výskytu diabetických komplikácií a kardiovaskulárnych príhod.

Literatúra

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in IDDM. *Lancet* 1982;i:1430–1432.
2. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl. 2):64–78.
3. Warram JH, Krolewski AS. Use of the albumin/creatinine ratio in patient care and clinical studies. In: Mogensen CE (ed). *The kidney and hypertension* in diabetes mellitus. Fourth edition Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers 1998:85–96.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4–S36.
5. Pontuch P. *Diabetická nefropatie*. Praha: Grada Publishing 2003:140.
6. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219–226.
7. 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;329:977–986.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998;317:703–713.
9. Groop PH, Elliott T, Ekstrand, et al. Multiple lipoprotein abnormalities in type 1 diabetic patients with renal disease. *Diabetes* 1996;45:974–979.
10. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278–285.
11. Pontuch P, Lištiaková D, Černá K, et al. Výskyt mikroalbuminúrie, klinickej proteinúrie a artériovej hypertenzie u diabetikov 2. typu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2004;4:41–48.
12. Calvino J, Calvo C, Romero R, et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;34:996–1001.
13. Hillege H, Fidler V, Diercks G, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
14. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1998;16:1325–1333.
15. Campese V, Bianchi S, Bigazzi R, et al. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999;56(Suppl. 71):S10–S13.
16. Mykkänen L, Zaccaro D, Wagenknecht L, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in non-diabetic subjects. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998;47:793–800.
17. Agewall S, Fagerberg B, Ativall S, et al. Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men. *J Int Med* 1995;237:195–203.
18. Toft I, Bona K, Jenssen, et al. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998;32:115–122.
19. Jager A, Kostenze PJ, Nijpels G, et al. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension but not with the insulin resistance syndrome: The Hoorn study. *Diabetologia* 1998;41:694–700.
20. Toft I, Bona K, Eikrem J, et al. Microalbuminuria in hypertension is not a determinant of insulin resistance. *Kidney Int* 2002;61:1445–1452.

-
21. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906.
 22. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension and diabetes. *Circulation* 2004;110:32–35.
 23. Neil A, Hawkins M, Potok M, et al. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:996–1003.
 24. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303–1309.
 25. Mattock M, Barnes D, Viberti GC, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998;47:1786–1792.
 26. Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short R. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am J Kidney Dis* 1999;34:918–925.
 27. Jager A, van Hinsbergh V, Konstense P, et al. Prognostic implications of retinopathy and a high plasma von Willebrand factor concentration in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:529–536.
 28. Stehouwer C, Gall MA, Twisk J, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1157–1165.
 29. Gerstein H, Mann J, Qilong Y, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.