

Perfil Lipídico, Microalbuminúria e Pressão Arterial Sistêmica em Pacientes com Diabetes Insulino-Dependente

Marília B. Gomes, Marcelo Ruiz Lucchetti, Helena Gazzola, Trude Dimetz, Vagner Ismerim Lobão, Jerzy Alfred Stum

Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Analisar a associação entre parâmetros do metabolismo lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicerídios), microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina (EUA) entre 20 e 200µg/min) e pressão arterial sistêmica.

Métodos - Estudo de 50 pacientes com diabetes insulino-dependente (DMID) (28 do sexo feminino e 22 do masculino) com idade de 21,9±7 anos e tempo de duração do diabetes de 6,8±5,8 anos, regularmente atendidos no ambulatório de diabetes. A taxa de EUA foi determinada por radioimunoensaio e as taxas de lipídios séricos determinadas por método colorimétrico.

Resultados - Do grupo total, 6 (12%) pacientes foram considerados como microalbuminúricos (duas taxas de EUA >20µg/min em três coletas de urina). A microalbuminúria não foi associada com nenhuma das frações lipídicas analisadas, mas associou-se com a pressão arterial sistólica (PAS) $p=0,003$. Na análise de regressão linear múltipla em stepwise com a EUA, como variável dependente, a única variável independente significativa foi a PAS ($R=0,42$ $r^2 = 0,18$ $p=0,002$). Apesar de não serem associadas com a microalbuminúria, observamos alterações do nível de colesterol e de LDL colesterol em 20%, do nível de HDL e triglicerídios em 4% nos diabéticos.

Conclusão - A microalbuminúria foi associada à PAS e a correlação entre essas variáveis explicou apenas 18% das observações do presente estudo. Entretanto, o número de pacientes jovens, com DMID, já com alterações das frações lipídicas justifica que esses pacientes tenham um acompanhamento criterioso em relação às variáveis EUA e pressão arterial sistêmica, alterações, que possivelmente seriam fatores de risco adicionais para a doença cardiovascular.

Palavras-chave: diabetes insulino-dependente, microalbuminúria, lipídios

Lipids, Microalbuminuria and Systemic Blood Pressure in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Purpose - To determine the association between lipids, microalbuminuria and systemic blood pressure. Urinary albumin excretion rate (AER) was determined in timed overnight urine samples by radioimmunoassay. Microalbuminuria was defined when two out of three urine samples had AER ranging 20-200µg/min. Lipids were determined by colorimetric methods (total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides).

Methods - Fifty patients with insulin dependent diabetes mellitus (28 females, 22 males) aged 21.9±7 years and with diabetes duration of 6.8±5.8 years attending the out-patients diabetes clinic were studied cross-sectionally.

Results - Microalbuminuria was present in 12% of our patients. A high systolic blood pressure (SBP) was found in microalbuminuric patients ($p=0.003$). No difference concerning serum lipids were found in comparison between normo and microalbuminuric patients, although 20% of all patients had increased cholesterol and LDL cholesterol and 4% had high HDL cholesterol and triglycerides levels. Stepwise multiple regression analysis showed that SBP was the only significant independent variable to influence AER ($r= 0.42$ $r^2 = 0.18$ $p=0.002$).

Conclusion - Although in our study, microalbuminuria was associated only with SBP, the independent alteration of lipids in young IDDM patients must be considered as a possible additional risk factor for cardiovascular disease.

Key-words: insulin-dependent diabetes mellitus, microalbuminuria, lipids

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº2), 85-89, 1997

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Apoio CNPq, processo nº 500332-89/4.

Correspondência: Marília B. Gomes - Estrada da Barra, 1006/502 - BI 3 - 22648-900 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 5/6/96

Aceito em 13/11/96

O diabetes insulino-dependente (DMID) é a endocrinopatia mais prevalente da infância e adolescência, sendo importante causa de morbidade e mortalidade em jovens. Estes dois eventos são conseqüentes à ocorrência das complicações agudas e à evolução para as complicações crônicas

cas. Neste último grupo, destacamos a doença vascular aterosclerótica que se manifesta principalmente como doença coronária, doença vascular cerebral e doença vascular de membros inferiores e a nefropatia diabética, que é a principal causa de terapia renal substitutiva nos países desenvolvidos¹. A possibilidade de detecção de níveis de albumina urinária acima do normal, mas ainda indetectáveis por métodos laboratoriais usuais (hoje denominada microalbuminúria), permitiu se estabelecer o conceito de nefropatia incipiente². Esta fase da história natural da nefropatia diabética é definida quando a taxa de excreção de albumina (EUA) é >20mg/min em duas ou três coletas de urina noturna ou de 24h realizadas em seis meses³. Atualmente, a microalbuminúria não só é considerada como um importante marcador de previsão para nefropatia diabética clínica, como também, para doença cardiovascular⁴. A inter-relação entre dislipidemia e microalbuminúria, apesar da escassez de dados na literatura, tanto no diabetes insulino-dependente como independente, tem assumido relevante importância pela elevada incidência de óbitos por doença cardiovascular nos pacientes com microalbuminúria, estabelecendo-se então a hipótese de uma possível relação causal entre esses eventos⁴. Recentemente, estudo em nosso meio demonstrou que a taxa de mortalidade da população diabética, internada em um hospital geral, foi 2,3 vezes maior que a população não diabética, sendo a principal causa de óbito a doença macrovascular⁵.

O objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre determinados parâmetros do metabolismo lipídico, pressão arterial (PA) sistêmica e microalbuminúria num grupo de pacientes com diabetes insulino-dependente.

Métodos

Foram estudados 50 pacientes com diabetes insulino-dependente, desde o diagnóstico (22 do sexo masculino, 28 do feminino), com idades de $21,9 \pm 7$ e intervalo de variação de 12-38 anos e duração do diabetes de $6,8 \pm 5,8$ e intervalo de variação de 0,4-31 anos, regularmente atendidos no ambulatório de Diabetes e Metabologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Os pacientes foram orientados por escrito para a realização de três coletas noturnas de urina, num intervalo de seis meses, com manutenção da dieta prescrita no ambulatório e da atividade física habitual durante esse período, e todos apresentando um controle clínico satisfatório do diabetes e não fazendo uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Após jejum de no mínimo 10h, foi realizada coleta de sangue venoso para análise das variáveis: colesterol total (valor de referência (VR): até 220mg/dl); triglicerídeos (VR; 40 - 160mg/dl); HDL - colesterol (VR: 35 - 55mg/dl); LDL - colesterol (VR: até 130mg/dl). Foi calculado também o índice colesterol/HDL, sendo que o colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald⁶. Para classificação dos pacientes, de acordo com o perfil lipídico, utilizamos os critérios do Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia⁷ e as

recomendações do ILIB para o diagnóstico e tratamento das dislipidemias na América Latina⁸.

As determinações citadas foram analisadas através de reações colorimétricas, com leitura pelo aparelho *Cobas-Mira Roche*. A taxa de EUA foi realizada por radioimunoensaio (DPC - Los Angeles - sensibilidade 0,3µg/ml) em urina coletada em período noturno em frascos sem preservativos, estéril (a urina com bacteriúria $>10^5/\text{mm}^3$ era desprezada), centrifugada e congelada a -20°C (por período <2 meses). O coeficiente de variação intra-ensaio e inter-ensaio foi respectivamente de 2,7% e 3,5%. Consideramos como resultado positivo dois valores de EUA $>20\mu\text{g}/\text{min}$. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2), utilizando-se nas curvas determinadas por Rolland-Cachera nos indivíduos com até 17 anos o percentil 95 para definição de sobrepeso^{9,10} e para com idade >18 anos utilizamos como definição de sobrepeso um IMC >25 , conforme recomendação da OMS e de estudo brasileiro¹¹. A PA sistêmica foi determinada com o paciente deitado após repouso de 5min, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio padronizado; a pressão arterial diastólica (PAD) foi determinada pelo desaparecimento dos sons de Korotkoff (fase 5). Foram feitas três medidas pelo mesmo observador utilizando-se a média das pressões arterial sistólica (PAS) e PAD para análise estatística. A presença de hipertensão arterial (HA) foi definida quando a PAS era $>140\text{mmHg}$ e/ou PAD $>90\text{mmHg}$ nos pacientes com idade >18 anos¹². Nos pacientes <18 anos, foi considerada HA quando a PAS e/ou PAD estivessem acima do percentil 95 para a idade e sexo¹³.

Na realização da análise da regressão linear em *stepwise*, a taxa de excreção de albumina foi transformada em base logarítmica de 10, devido à dispersão dos valores. Para comparação entre grupos, quando as variáveis não apresentavam distribuição normal, utilizamos o teste de Mann Whitney. Nas demais comparações, foram utilizados os testes de Student e o teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS (versão 5.0) e Epi Info (versão 6.00). Os dados são apresentados como média (desvio padrão-DP) ou mediana (amplitude de variação). Consideramos como significativo um valor de $p < 0,05$ e 95% o valor para intervalo de confiança (IC).

Resultados

Dos 50 pacientes estudados, 6 (12%) foram considerados microalbuminúricos apresentando maior EUA que os pacientes normoalbuminúricos $52,4\mu\text{g}/\text{min}$ [23,5 - 105,2] vs $8,1\mu\text{g}/\text{min}$ [2,7 - 25,8] $p < 0,0001$). A HA foi diagnosticada em dois (4%) pacientes; não havendo diferença entre normo e microalbuminúricos (2,2% vs 16,6% $p = \text{NS}$). Das demais variáveis descritas na tabela I, somente a PAS foi significativamente maior no grupo com microalbuminúria, quando em comparação ao grupo com normoalbuminúria (100,5 [85 - 146] mmHg vs 111,5 [100 - 153] mmHg $p = 0,003$). A população diabética foi dividida, de

Tabela I - Variáveis clínicas e laboratoriais nos pacientes com DMID normoalbuminúricos e microalbuminúricos

Variáveis	Normo-Albuminúricos (n=44)	Micro-Albuminúricos (n=6)	Valor de P
EUA (µg/min)	8,1 (2,7 - 25,8)	52,4(23,5 - 105,2)	0,0001
Idade(anos)	21,7±7,0	23,3±8,0	NS
Duração do diabetes (anos)	6,2±5,8	8,4±6,7	NS
IMC (Kg/m ²)	21,3±2,7	19,9±0,7	NS
PAS (mm Hg)	100,5 (85 - 146)	111,5 (100 - 153)	0,003
PAD (mm Hg)	67(53 - 88)	111,5 (100 - 153)	NS
Hipertensão (sim/não)	1/43	1/5	NS
HFHA (sim/não)	19/25	3/3	NS
Colesterol total (mg/dl)	149,5 (109 - 262)	150 (125 - 163)	NS
HDL - Colesterol (mg/dl)	47,3±8,6	48±6,6	NS
LDL - Colesterol (mg/dl)	93,9 (45,8 - 192)	75,5 (56,8 - 102)	NS
Triglicérides (mg/dl)	67 (35 - 194)	82 (47 - 208)	NS
Índice Colesterol total/HDL	3,4 (2 - 7)	3,1 (2,4 - 4)	NS

EUA- taxa de excreção urinária de albuminúria; IMC- índice de massa corpórea; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; HFHA- história familiar de hipertensão arterial; NS- não significante. Os dados são apresentados como média ± (DP) ou mediana (amplitudes de variação).

acordo com a faixa etária, em dois grupos: até 19 anos (n=23) e >19 anos (n=27) que foram classificados de acordo com o perfil lipídico com os critérios utilizados pelo Consenso Brasileiro de Dislipidemia⁷. No grupo com faixa etária <19 anos, 7 (30,4%) pacientes tinham colesterol >170 mg/dl, cinco (21,7%) LDL-colesterol >110mg/dl, um (4,3%) triglicérideo >130mg/dl, sendo que nenhum apresentou HDL colesterol <35mg/dl e índice colesterol total/HDL - colesterol >5. No grupo com faixa etária >19 anos, três (11,1%) pacientes apresentaram colesterol total >200mg/dl, cinco (18,5%) LDL-colesterol >130mg/dl, dois (7,4%) HDL-colesterol <35mg/dl, um (3,7%) triglicérides >200mg/dl e 2 (7,4%) índice colesterol total/HDL - colesterol >5. Não observamos diferença na mediana dessas variáveis, nem na frequência de pacientes com seus valores alterados entre os dois grupos (tab. II). As alterações do perfil lipídico não se mostraram associadas ao IMC, à presença de microalbuminúria e ao sexo.

Considerando-se a população diabética, 10 (20%)

pacientes IC [13,7 - 37,2%] apresentaram nível de colesterol total e de LDL-colesterol alterado, dois (4%) IC [0,7 - 12,6%] nível de HDL colesterol alterado e de triglicérideo.

Na regressão múltipla de *stepwise* realizada em todo o grupo diabético com PAS, PAD, IMC, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, índice colesterol/HDL, como variáveis independentes e EUA, como variável dependente, observamos que apenas a PAS foi significativa (r=0,42 r²=0,18 p=0,002).

Discussão

O presente trabalho se caracteriza como um estudo em corte transversal de uma população com DMID, atendida num Hospital Universitário, um dos centros assistenciais de referência do Estado do Rio de Janeiro. Desta maneira, os dados obtidos possivelmente não refletem as reais taxas de prevalência, principalmente no que se refere aos parâmetros do perfil lipídico analisados em DMID no Brasil.

Tabela II - Perfil lipídico e frequência de pacientes com valores alterados nas diferentes faixas etárias

Variáveis	Idade < 19 anos (N=23)	P > 19 anos (n=27)	
Colesterol total (mg/dl)	143 (109 - 262)	152 (109 - 221)	NS
% alterados	30,4	11,1	
HDL - Colesterol (mg/dl)	48(36 - 64)	44(28 - 64)	NS
% alterados	0	7,4%	
LDL-Colesterol (mg/dl)	81 (45,8 - 192)	94 (53,6 - 160,6)	NS
% alterados	21,7	18,5%	
Triglicérides (mg/dl)	72 (35-194)	68 (42 - 208)	NS
% alterados	4,3	3,7	
Índice Colesterol total/HDL	3,4 (1,9 - 4,9)	3,4 (2,4 - 7)	NS
% alterados	0	7,4%	
PAS > 140	1	1	NS
PAS > 90	0	1	NS

PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; NS- não significante. Os dados são apresentados como mediana (amplitude de variação).

Em nosso estudo observamos que 6 (12%) pacientes foram classificados como sendo microalbuminúricos semelhante ao já descrito em outros grupos populacionais². Das variáveis clínicas e laboratoriais analisadas, somente a PAS foi significativamente maior nos pacientes microalbuminúricos, quando em comparação aos normoalbuminúricos ($p=0,003$). Nossos dados, no que diz respeito à idade e IMC, não diferem da maioria dos relatados na literatura^{12,13}. Do grupo total, 6 (12%) pacientes poderiam ser considerados como tendo sobrepeso, todos eram normoalbuminúricos e com idade >18 anos. O motivo de não termos observado associação da microalbuminúria com a duração do diabetes, deve-se ao nosso desenho de estudo (corte transversal) e ao fato de que, aproximadamente, 50% de nossa amostra tinha duração do diabetes <5 anos. Ressaltamos, porém, que outros autores também obtiveram resultados semelhantes¹⁵.

Os pacientes microalbuminúricos apresentaram maior PAS que os normoalbuminúricos ($p=0,003$). A correlação entre PAS e taxa de EUA persistiu na população diabética geral, explicando apenas 18% das observações. Os dados da literatura são controversos em relação à associação entre PA sistêmica auscultatória e microalbuminúria^{12,14,16}. Alguns autores descrevem esses achados¹⁶ e outros acham que a PA sistêmica auscultatória não seria capaz de diferenciar pacientes com ou sem microalbuminúria, o que apenas seria possível com a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)^{12,14}. Adotando a mesma metodologia de aferição clínica da PA do Estudo do Rio de Janeiro¹⁷, observamos que 2 (4%) pacientes poderiam ser considerados como hipertensos (tab. II), um microalbuminúrico e outro normoalbuminúrico. Neste último paciente, porém, não podemos excluir o fenômeno da *white coat hypertension* descrito em pacientes com hipertensão essencial leve e/ou moderada, cujo significado clínico ainda não está estabelecido¹⁴. Apesar das diferentes médias de idade, podemos observar que a média de PAS e PAD da população diabética estudada foi semelhante à descrita no Estudo do Rio de Janeiro¹⁸. Estudo na Dinamarca demonstrou que o aumento da prevalência de HA em pacientes DMID em comparação à população geral (14,7% vs 3,9%) era conseqüente à presença de nefropatia incipiente e clínica e que a população geral e pacientes diabéticos com normoalbuminúria não diferiam quanto a esta variável¹⁹. No presente estudo, a predisposição genética à HA essencial também não foi diferente entre os grupos, fato também de discussão na literatura^{20,21}. Enfatizamos porém, que essa informação foi relatada pelos pacientes não tendo havido aferição da PA nos parentes de 1º grau dos pacientes. Apesar de nossos dados demonstrarem que a maioria dos pacientes diabéticos com microalbuminúria apresentava níveis tensionais dentro da faixa de normalidade, os mesmos não nos permitem inferir sobre a relação temporal entre PA sistêmica e microalbuminúria.

Como a maior parte de nossa população era de pacientes com IMC normal, não detectamos correlação entre essa variável e PAS o que é concordante com outros estudos^{12,14}.

Não observamos associação entre microalbuminúria e alterações do perfil lipídico, o que está de acordo com os estudos em corte transversal já descritos na literatura²²⁻²⁴. Os trabalhos que descrevem uma associação, o fazem principalmente com colesterol e/ou LDL colesterol, mas em população com DMID de maior faixa etária, tempo de duração do diabetes e IMC, o que poderia influenciar os dados obtidos^{15,24}. Recentemente, estudo prospectivo em pacientes normoalbuminúricos demonstrou que os níveis de LDL colesterol, apesar de estarem ainda dentro da normalidade eram inicialmente mais elevados nos pacientes com normoalbuminúria que evoluíram para microalbuminúria¹². A hipercolesterolemia também é descrita como um importante preditor de evolução para insuficiência renal terminal e óbito em pacientes com DMID e nefropatia diabética²⁵. Esses dados possivelmente ratificam os achados em estudos experimentais que demonstraram a importância do aumento do colesterol na patogênese da microalbuminúria e nefropatia, sugerindo várias semelhanças entre aterosclerose e glomerulosclerose²⁶. É importante enfatizarmos que na maioria dos estudos clínicos, as alterações significativas do perfil lipídico em pacientes com DMID só são observadas no grupo com macroalbuminúria^{20,21,23}.

Analisando em conjunto todos os relatos da literatura e o presente trabalho alguns questionamentos são merecedores de uma discussão crítica. Apesar de não termos observado associação entre as variáveis do perfil lipídico e microalbuminúria, o número reduzido de pacientes com microalbuminúria no nosso estudo pode ter influenciado nossos resultados. Entretanto, considerando-se o percentual de alterações do metabolismo lipídico observado em indivíduos jovens, semelhante ao descrito na população latino americana em DMID de maior faixa etária⁸ e em outros grupos populacionais²⁷; considerando-se a possibilidade dessas alterações terem efeito sinérgico, com a presença da microalbuminúria, no aumento do risco relativo para a doença cardiovascular, concluímos que o paciente com DMID jovem deve ser merecedor de medidas preventivas clínicas e laboratoriais diferenciadas. Sugerimos, que desde o diagnóstico do diabetes, além de todos os exames necessários para o acompanhamento da doença, esses pacientes sejam submetidos à análise do perfil lipídico, da taxa de excreção de albumina e da medida de PA criteriosa. Desta maneira, o acompanhamento prospectivo, a longo prazo, destes pacientes permitir-nos-á estabelecer quais os limites mínimos destas variáveis que resultarão em diminuição do risco relativo de evolução para doença cardiovascular, como também permitirá determinar a importância da predisposição genética em todo este processo.

Referências

1. Stephenson J, Fuller JH - Microvascular and acute complications in IDDM patients. The Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-85.
2. Krolewski AS, Warram JH - Natural history of diabetic nephropathy. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 446-59.
3. Benneth PH, Haffner S, Kasiske BL et al - Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-12.
4. Messent JWC, Elliot TG, Hill RD, Jarret RJ, Keen H, Viberti GC - Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a 23 year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-9.
5. Cunha EP, Marques EP, Gomes MB - Perfil de pacientes diabéticos internados em Hospital Universitário no Rio de Janeiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1992; 39: 111-15.
6. Friedwald WT, Levy RJ, Frederickson DS - Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
7. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61 (supl 1): 1-13.
8. Ramirez JA, Bertolami MC, Diament J et al - Recomendações do ILIB para o diagnóstico e tratamento das dislipidemias na América Latina. *LIPID Digest* 1994; 2: 1-22.
9. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guilhou-Bataille M, Patois E, Péguignot-Guggenbuhl F, Fautraud V - Adiposity indices in children. *Am J Nutr* 1982; 36: 178-84.
10. Himes J, Detz WH - Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 307-16.
11. Coutinho DC, Leão MM, Recine E, Schieri R - Condições Nutricionais da População Brasileira: Adultos e Idosos. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição 1991; 1-40.
12. Coonrod BA, Ellis D, Beckert DJ et al - Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1376-83.
13. Task Force on Blood Pressure Control in Children - Report of the second task force on blood pressure control in children - 1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
14. Hansen KW, Christensen CK, Andersen PH, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE - Ambulatory Blood Pressure in Microalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Kidney International* 1992; 41: 847-54.
15. Stephenson JM, Fuller JH - Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *Diabetes and its Complications* 1994; 8: 166-73.
16. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 495-501.
17. Brandão AA, Pozzan R, Brandão AP - Hipertensão em adolescentes. *Hiperativo* 1994; 1: 59-68.
18. Ferreira RCO - Avaliação clínica de crianças e adolescentes com diferentes comportamentos da pressão arterial e massa corporal. A importância do acompanhamento longitudinal. (Tese Mestrado em Medicina); Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1994: 27-30.
19. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Johnsen KB, Saalen H, Deckert T - Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33: 407-10.
20. Jensen JS, Mathiesen ER, Norgaard K et al - Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 619-24.
21. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH et al - Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-5.
22. Guillausseau PJ, Peunet J, Chanson P et al - Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care* 1992; 15: 976-9.
23. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Best JD - Increased plasma apolipoprotein (a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1991; 40: 787-90.
24. Yip J, Mattock MB, Morocutt A, Sethi M, Trevisan R, Viberti GC - Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; 342: 883-7.
25. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb R - Hypercholesterolemia. A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney International* 1994; 45(suppl 45): S125-S31.
26. Diamond JR - Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney International* 1991; 39(suppl 31): S25-S34.
27. Laakso M - Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 408-22.