

## DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

### MICROALBUMINURIA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

*Burton D Rose, MD y David K McCulloch MD*

El aumento de la expulsión de proteínas es el primer indicio clínico de la existencia de una nefropatía diabética.<sup>1</sup> Sin embargo, la varilla medidora de la orina es un marcador relativamente insensible para detectar la proteinuria, ya que no da positivo hasta que la expulsión de proteínas no sobrepasa el margen de 300 a 500 mg/d (el límite superior de lo considerado normal es menos de 150 mg y la mayoría de los individuos expulsan menos de 100 mg). El empleo de una prueba específica para la albúmina es una técnica mucho más sensible. El índice normal de expulsión de albúmina es inferior a 20 mg/d (15  $\mu$ g/min); los valores persistentes entre 30 y 300 mg/d (de 20 a 200  $\mu$  g/min) en un paciente diabético se les califica como microalbuminuria y por lo general indican nefropatía diabética (a menos que exista alguna enfermedad renal coexistente).<sup>1</sup> Los valores por encima de los 300 mg/d (200  $\mu$  g/min) se consideran indicadores de una proteinuria manifiesta.

#### *Detección de microalbuminuria*

La recogida de orina durante 24 h es la regla dorada para detectar la microalbuminuria.<sup>2,3</sup> No obstante, se ha sugerido

que el pesquaje puede lograrse de modo más sencillo mediante una recogida cronometrada de la orina o una muestra recogida muy temprano en la mañana a fin de minimizar cambios en su volumen que ocurren durante el día.<sup>3</sup> La microalbuminuria es improbable si el índice de expulsión de albúmina está por debajo de 20  $\mu$  g/min en una recogida cronometrada o si la concentración de albúmina en la orina es inferior a los valores comprendidos entre 20 y 30 mg/L en una muestra aleatoria. Valores superiores (particularmente aquéllos por encima de este margen) pueden representar resultados positivos falsos por lo que deberán confirmarse con una recogida de orina durante 24 h<sup>2</sup> o con mediciones repartidas de muestras de orina temprano en la mañana.<sup>3</sup> La fiebre, la ejercitación, los ataques cardíacos y el deficiente control glucémico están entre los factores que provocan microalbuminuria transitoria.<sup>3</sup>

Un problema que existe con la medición de la concentración de la albúmina como tal o su cálculo con el uso de una varilla medidora sensible es que pueden aparecer resultados negativos y positivos

---

\*Tomado de: Up to date: mayo, 1998.

falsos ya que la concentración de albúmina (y no la cantidad de albúmina expulsada) se determina también con el volumen de orina.<sup>4</sup> Como se apuntaba anteriormente, el efecto de confusión del volumen de orina puede minimizarse si se realizan mediciones repetidas en muestras tomadas temprano en la mañana.<sup>3</sup> Puede evitarse por completo por medio del cálculo de la proporción albúmina-creatinina en una muestra de orina no cronometrada. Un valor superior a 30 mg/g (0,03 mg/mg) sugiere que la expulsión de albúmina está por encima de 30 mg/d y por lo tanto, es probable que exista microalbuminuria.<sup>5</sup> (Con las unidades estándar, los valores comparables son 2,25 a 3,4 mg de albúmina por mol de creatinina).

En un informe anterior, se obtuvieron recogidas de orina durante 24 h y muestras aleatorias de orina evacuada de una sola vez que provenían de 14 individuos normales, 13 con diabetes tipo 1 y 12 con la del tipo 2.<sup>6</sup> Se observó una estrecha relación entre 2 mediciones y la variabilidad entre los pacientes fue muy pequeña. Una proporción aleatoria albúmina-creatinina por encima de 30 mg/g tuvo una sensibilidad del 100 % para detectar la microalbuminuria. Otro estudio de 95 pacientes con diabetes tipo 2 reveló una correlación igualmente alta entre la expulsión de albúmina en orina durante 24 h y la concentración de albúmina en orina y la proporción albúmina-creatinina en la primera orina de la mañana. Esto resultó válido en pacientes con microalbuminuria o con macroalbuminuria.<sup>7</sup> Pero aun así, preferimos emplear la proporción de albúmina-creatinina ya que no requiere de recogidas temprano en la mañana o a cierta hora, brinda un resultado cuantitativo que correlaciona con los valores de la orina durante 24 h a lo largo de un amplio espectro de la proteinuria y su realización no es costosa.

Recientemente se ha recomendado el empleo de esta proporción albúmina-creatinina como estrategia de pesquisaje preferente en todos los pacientes diabéticos.<sup>3</sup> No obstante, existen 2 importantes salvedades que deben considerarse para mantener la fiabilidad de esta prueba.

- Los ejercicios vigorosos pueden provocar un incremento temporal de la expulsión de albúmina.<sup>8</sup> Como resultado de ello, los pacientes deben abstenerse de realizar ejercicios fuertes en las 24 h previas a la prueba.
- El desnivel de la relación entre la muestra de orina tomada al azar *in situ* y la recogida de orina durante 24 h varía con el transcurrir del día.<sup>9</sup> La mejor correlación se da cuando las muestras se toman a media mañana aunque también a media tarde son relativamente precisas.

## **CORRELACIÓN CON LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Las biopsias renales de pacientes diabéticos con microalbuminuria pueden arrojar desde resultados histológicos relativamente normales (muy a menudo en pacientes que expulsan menos de 45 mg de albúmina por día) hasta claros indicios de una nefropatía diabética,<sup>10</sup> los cuales son más probables en pacientes con una microalbuminuria más marcada y en aquellos que presentan o bien hipertensión o bien reducción de la eliminación de creatinina.<sup>10,11</sup> El seguimiento de los pacientes con microalbuminuria a largo plazo ha demostrado que el ritmo de progresión varía según el tipo y la duración de la diabetes.

*Diabetes tipo 1:* La probabilidad de que se produzca una progresión hacia una nefropatía manifiesta a partir de la microalbuminuria (definida como medición positiva del medidor de orina en cuanto a

la proteína) se determina en parte por el tipo y la duración de la diabetes. En el tipo 1 aparecen signos de afectación renal clínicamente evidentes por lo general entre 10 y 15 años después del surgimiento de la diabetes; los pacientes con proteinuria durante 20 años sólo presentan el 1 % de probabilidades de riesgo de desarrollo de una enfermedad renal palpable.

La microalbuminuria es la señal clínica más temprana de la nefropatía diabética. Entre los pacientes con diabetes tipo 1 que presentan microalbuminuria, menos del 50 % corren el riesgo de contraer esta enfermedad.<sup>13</sup> Además, aquellos pacientes que pasan al estado de macroalbuminuria no tienen un riesgo tan grande de desarrollar una enfermedad renal en fase terminal como se informaba originalmente.<sup>14</sup>

Estas conclusiones dispares pueden deberse, en parte, al momento en que surge la microalbuminuria. La mayoría de los pacientes que la desarrollan en los 10 primeros años de padecer una diabetes tipo 1 son afectados posteriormente por la macroalbuminuria. En contraste con lo anterior, sólo la mitad aproximadamente de aquéllos con aparición tardía de la microalbuminuria desarrollan con posterioridad la macroalbuminuria.<sup>15</sup>

Una mayor atención al control de la hiperglucemia y la hipertensión (particularmente con inhibidores ECA) puede contribuir también al mejoramiento evidente en el curso de la enfermedad. Los pacientes que desarrollan macroalbuminuria probablemente tengan mayores valores Alc en hemoglobina (HbA1c) y una presión arterial más alta que los que no pasan a esta fase.<sup>16,17</sup> Por ejemplo, un estudio retrospectivo reciente midió la expulsión de albúmina y el control glucémico en 1 613 pacientes con diabetes tipo 1.<sup>17</sup> El riesgo de contraer microalbuminuria aumentó abruptamente al aparecer un valor del HbA1c

por encima del 8,1 %. El carácter retrospectivo de este informe no prueba la relación causa-efecto, pero los resultados son compatibles con la importante función del control glucémico.

Al parecer, el riesgo de desarrollar una nefropatía es menor (según un estudio sólo el 18 %) cuando la microalbuminuria aparece en la etapa tardía de la diabetes (tras más de 15 ó 20 años).<sup>18</sup> Algunos de estos pacientes tal vez tengan otras causas que provoquen la microalbuminuria como es una enfermedad renal hipertensiva. No sorprende que la incidencia de un padecimiento renal manifiesto sea también bajo -4 % tras 14 años y 9 a los 23 años- en pacientes sin microalbuminuria.<sup>13</sup> Además de la frecuente relación con la nefropatía diabética, la microalbuminuria se asocia también con el aumento de la presión arterial. Los pacientes con diabetes tipo 1 casi siempre son normotensivos si la expulsión de albúmina es normal o levemente elevada.<sup>10</sup> Por lo general, la presión sanguínea comienza a elevarse dentro del rango normal en el tercer año posterior a la aparición de la microalbuminuria.<sup>19</sup> La incidencia de la hipertensión en todos los pacientes con microalbuminuria es entre el 15 y el 25 % aproximadamente y se torna mucho mayor a medida que el paciente avanza hacia una nefropatía manifiesta.<sup>20</sup>

*Diabetes tipo 2.* El paso de la microalbuminuria a una nefropatía evidente en un período de 10 años ocurre en el 20 al 40 % de los pacientes blancos con diabetes mellitus tipo 2, pero sin ser insulino-dependientes.<sup>21,22</sup> Los factores de riesgo que contribuyen a esta progresión incluyen la hiperglucemia, la hipertensión y el tabaquismo.<sup>22</sup>

Otros estudios realizados en pacientes israelíes e indios Pima que padecen diabetes mellitus tipo 2 han revelado que entre 4 y 5 años el paciente pasa a una proteinuria evidente en el 37 al 42 % de

los casos.<sup>23,24</sup> Estos valores son similares a los de la diabetes tipo 1. Además de las posibles diferencias genéticas, los pacientes incluidos en estos estudios eran más jóvenes que en los estudios con pacientes de raza blanca y era casi seguro que la microalbuminuria se debía a la diabetes. En los pacientes de raza blanca de más edad, otras causas de la proteinuria (como es la nefrosclerosis benigna) que tienen menos probabilidades de dar paso a esta enfermedad, pudieran haber sido la razón del menor índice de desarrollo de una proteinuria manifiesta en estos pacientes. La observación hecha en pacientes fineses mayores (edad entre 65 y 74 años) de que la microalbuminuria precede con mucha frecuencia al surgimiento de la diabetes tipo 2 es compatible con esta hipótesis.<sup>25</sup>

El estudio de indios Pima también dio lugar a preguntas sobre el curso más benigno de la enfermedad renal que se había observado por lo general en la diabetes tipo 2. El seguimiento durante 4 años de un grupo de 34 pacientes con proteinuria abierta descubrió una pérdida promedio en el ritmo de filtración glomerular de 0,93 mL/min por mes, índice similar al observado en pacientes con diabetes tipo 1.<sup>23</sup>

*Mecanismo de la proteinuria.* La pared capilar glomerular limita la filtración de macromoléculas aniónicas como la albúmina según propiedades selectivas de tamaño y de carga. Los estudios de individuos diabéticos con microalbuminuria demuestran tanto un aumento en la cantidad de poros anchos (limitando la selectividad del tamaño) como una disminución de la coloración correspondiente al sulfato heparan (el principal componente de la barrera de carga).<sup>26,27</sup>

Estos defectos se hacen más prominentes con el avance hacia una proteinuria manifiesta.<sup>5</sup>

*Enfermedad cardiovascular.* Muchos estudios han sugerido que, parte de su relación con la enfermedad renal, la microalbuminuria también es un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular prematura tanto en el tipo 2 de la diabetes como en la hipertensión esencial.<sup>28-33</sup> Por ejemplo, como parte de un estudio 141 pacientes no proteinúricos, pero sí con diabetes tipo 2, fueron objeto de un seguimiento por espacio de 3,4 años como promedio.<sup>28</sup> La tasa de mortalidad fue del 28 % en los que padecían microalbuminuria en comparación con el 4 % entre los que tenían una expulsión normal de albúmina. Este aumento de riesgo no estuvo relacionado con otros factores de riesgo cardiovasculares.

La evidente asociación entre la microalbuminuria y la aterosclerosis puede derivarse de una disfunción generalizada de las paredes vasculares. Esta hipótesis es compatible con la observación de pacientes diabéticos con hipertensión esencial. Estos pacientes con microalbuminuria tenían mayores niveles de antígenos del factor von Willebrand (fvW) en plasma que los pacientes con una expulsión normal de albúmina; además, se correlacionaban significativamente los valores del fvW individual y de la expulsión de albúmina en orina.<sup>32</sup> El fvW ha sido vinculado a la trombosis oclusiva por lo que el aumento de los niveles de fvW en plasma pudiesen contribuir directamente a un mayor riesgo cardiovascular dentro de este contexto.

No se comprende en su totalidad los factores responsables de la disfunción endotelial en la diabetes. Un factor importante pueden ser las alteraciones inducidas por la hiperglucemia en la matriz extracelular como son la densidad disminuida de los proteoglicanos del sulfato heparan. Esta anomalía puede implicar

un aumento de la permeabilidad microvascular que resulte en la microalbuminuria a nivel de los glomérulos y quizás a una elevación de la deposición de lipoproteínas en los vasos periféricos.<sup>28</sup>

*Tratamiento.* La disponibilidad de una terapia aparentemente efectiva con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) ha dado lugar a la sugerencia de que los pacientes con ambos tipos de diabetes deben ser examinados cada año para detectar la microalbuminuria.<sup>34,35</sup> El pesquisaje puede postergarse hasta los 5 años después de aparecer la diabetes tipo 1 porque no es común que la microalbuminuria surja antes de ese tiempo.

*Diabetes tipo 1.* Al parecer, la microalbuminuria representa una fase de la nefropatía diabética en la cual el tratamiento es a menudo exitoso en cuanto a evitar la enfermedad renal progresiva.<sup>34</sup> El control estricto de la concentración de glucosa en plasma (particularmente si el valor de HbA1c es inferior al 8,5 %) puede estabilizar o reducir el grado de expulsión de proteínas en la diabetes tipo 1 en comparación con un aumento común de la proteinuria en pacientes con tratamiento convencional; sin embargo, esta diferencia puede que no sea evidente hasta pasados 2 años de normoglucesmia relativa.<sup>33,36</sup>

La importancia del control glucémico en la prevención secundaria se demostró en el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes. Entre los pacientes con microalbuminuria al comienzo de la prueba, la expulsión de albúmina aumentó como promedio en el 6,5 % al año en pacientes que recibieron un tratamiento de insulina convencional vs. ningún cambio en pacientes tratados con insulina de forma intensiva.<sup>37</sup> Este beneficio se asoció a un menor índice de progresión hacia la proteinuria manifiesta. Una prueba más reciente con

70 pacientes aquejados de microalbuminuria no mostró ventajas para el tratamiento intensivo.<sup>38</sup> En este informe, sin embargo, el valor medio de HbA1c fue de 8,9 % en los pacientes sometidos a tratamiento intensivo que puede no ser suficiente para constituir una protección contra la enfermedad renal progresiva.

La expulsión de albúmina puede asimismo disminuirse al igual que el paso hacia una proteinuria manifiesta mediante un control muy activo de la presión sanguínea, especialmente con un inhibidor de ECA que puede resultar beneficioso incluso en pacientes normotensivos. En 2 pruebas diferentes por ejemplo, 317 pacientes con diabetes tipo 1, microalbuminuria y presión arterial normal fueron asignados al azar a un tratamiento con captopril y otros con placebo.<sup>39,40</sup> El paso a una proteinuria se redujo acentuadamente a los 2 años de tratamiento con captopril (7,6 % vs. 23,1 %). En uno de estos estudios, la expulsión de albúmina decayó en el 9,6 % por año en pacientes que recibieron captopril y aumentó en el 14,2 % por año en los tratados con placebo.

Una prueba más reciente evaluó a 530 pacientes con diabetes tipo 1, presión normal y con microalbuminuria o normoalbuminuria. Se les suministró al azar lisinopril o placebo; la dosis inicial fue de 10 mg/d que podía aumentarse a 20 mg/d para alcanzar una presión diastólica de 75 mmHg.<sup>41</sup> Los individuos tratados con lisinopril tuvieron una presión diastólica menor (74 vs. 77 mmHg) que se mantuvo a lo largo del estudio. Luego de 2 años se llegó a 2 conclusiones principales:

- Entre los pacientes con microalbuminuria (expulsión mínima de albúmina de aproximadamente 60 mg/d), la expulsión de albúmina se redujo con el lisinopril y aumentó con el placebo. La

diferencia promedio entre tratamiento con placebo y con lisinopril fue de unos 50 mg/d.

- Entre los pacientes con una expulsión normal de albúmina (mínimo de 8 mg/d), hubo un ligero aumento con el decursar del tiempo con una diferencia media entre tratamientos de 1,4 mg/d ( $p = ns$ ).

La eficacia potencial de la terapia combinada intensiva ha sido evaluada en 13 pacientes con diabetes tipo 1 quienes tenían al inicio una filtración glomerular media de 58 mL/min y una expulsión promedio de albúmina de unos 300 mg/d (con 9 pacientes que presentaban microalbuminuria).<sup>42</sup> El tratamiento consistió en un régimen intenso de insulina (que disminuyó el valor de HbA<sub>1c</sub> de 8,7 a 6,5 %), dieta con restricción de proteínas y una terapia antihipertensiva con un inhibidor de ECA (que redujo la presión a 120/75). Al final de los 3 años, la filtración glomerular había aumentado a 84 mL/min y la expulsión de albúmina había caído a 92 mg/d. Por ello, un método combinado y agresivo puede ofrecer una protección óptima contra la progresión de la enfermedad.

No existe una evidencia clara de si otros medicamentos antihipertensivos son tan efectivos como los inhibidores ECA en la prevención de la proteinuria progresiva, pues los estudios realizados en pacientes con proteinuria manifiesta indican que sólo el diltiazén y el verapamil pudiesen tener una actividad antiproteinúrica tan marcada.

Recomendamos que los pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria persistente sean tratados con un control glucémico estricto. Debe administrarse un inhibidor ECA a los pacientes hipertensivos y a los normotensivos cuya expulsión de albúmina aumente a pesar de un estricto control glucémico. Es prematuro someter a tratamiento a pacientes normotensivos sin microalbuminuria.

*Diabetes tipo 2.* Es menos obvio el tratamiento óptimo en el caso de la diabetes 2, ya que es muy difícil lograr un control estricto y la microalbuminuria por sí sola puede que no constituya, como en la diabetes tipo 1, un factor pronosticador del avance de la enfermedad en pacientes de edad.<sup>21,22</sup>

Los inhibidores ECA sí disminuyen la expulsión de proteínas y pueden preservar la función renal. Por ejemplo, en un estudio de diabéticos tipo 2 normotensivos, la concentración de creatinina en plasma y el índice de expulsión de proteínas se mantuvieron estables tras un tratamiento de 5 años con un inhibidor ECA.<sup>24</sup> En contraste, los pacientes tratados presentaron un 13 % de incremento en la concentración de creatinina en plasma, se multiplicó en 2,5 veces la expulsión promedio de proteínas (de 123 a 310 mg/d) y un mayor índice de avance hacia una proteinuria manifiesta (42 % frente a un 12 % en el grupo tratado con inhibidores ECA) durante este período. Estas diferencias se mantuvieron en el seguimiento de 7 años.<sup>43</sup>

Un segundo estudio señalaba resultados similares en los diabéticos tipo 2 hipertensivos afectados por la microalbuminuria; en el transcurso de más de 3 años, la administración de un inhibidor ECA se relacionó con menores probabilidades del paso hacia una abierta proteinuria (7 % frente al 21 % en el grupo tratado con placebo) y a un menor ritmo de incremento de la concentración de creatinina en plasma.<sup>44</sup>

Los inhibidores de ECA tal vez aporten un beneficio adicional en este contexto al disminuir modestamente la concentración de lípidos en plasma. En el estudio hecho a individuos normotensivos que se señala más arriba, la concentración total del colesterol en plasma decayó de 245 a 232 mg/dL (6,4 a 6,0 mmol/L) tras 5 años de tratamiento con inhibidores ECA en

comparación con el aumento registrado de 246 a 259 mg/dL (6,4 a 6,7 mmol/L) en el grupo del placebo.<sup>45</sup> Hubo correlación entre los incrementos en los niveles de lípidos y la albuminuria en el grupo tratado con placebo, lo cual indica que algún factor perdido en la orina puede contribuir al metabolismo de los lípidos.

Recomendamos medir la proporción de albúmina-creatinina en pacientes con diabetes tipo 2 de cada 6 a 12 meses. Actualmente no empleamos un inhibidor ECA en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria sola, ya que muchos de estos pacientes no pasan o pasan con relativa lentitud a desarrollar la enfermedad renal. Las indicacio-

nes para establecer un tratamiento con un inhibidor ECA comprenden un aumento progresivo de la expulsión de albúmina por encima del 20 % anual, la presencia de hipertensión (lo que es muy común); el paso hacia una abierta proteinuria, o la elevación de la concentración de creatinina en plasma.<sup>44</sup> La concentración de potasio en plasma tiene que monitorearse en esta última situación, ya que estos pacientes a menudo presentan hipercalemia por el hipoaldosteronismo hiporreninémico, trastorno que será agravado por la eliminación del estímulo para la secreción de aldosterona mediado por la angiotensina II tras la inhibición producida por la ECA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mogensen, CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990;39:761.
2. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:1357.
3. Mogensen, CE, Vestbo, E, Poulsen, PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572.
4. Schwab, SJ, Dunn, FL, Feinglos, MN. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. *Diabetes Care* 1992;15:1581.
5. Nakamura, Y, Myers, BD. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1988;37:1202.
6. Nathan, DM, Rosenbaum, C, Protasowicki, VD. Single-void samples can be used to estimate quantitative proteinuria. *Diabetes Care* 1987; 10:414.
7. Zelmanovitz, T, Gross, JL, Oliveira, JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:516.
8. Jefferson, JG, Greene, SA, Smith, MA, et al. Urine albumin to creatinine ratio-response to exercise in diabetes. *Arch Dis Child* 1985; 60: 305.
9. Ginsberg, JM, Chang, BS, Matarese, RA, Garella, S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543.
10. Fioretto, P, Steffes, MW, Mauer, SM. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994; 43:1358.
11. Chavers, BM, Bilous, RW, Ellis, EN, et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 966.
12. Krolewski, AS, Warram, JH, Rand, LI, Kahn, CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390.
13. Mogensen, CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31:673.
14. Messent, JW, Elliott, TG, Hill, RD, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41:836.
15. Warram, JH, Gearin, G, Laffel, L, Krolewski, AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stage of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/ creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:930.
16. Almdal, T, Norgaard, K, Feldt-Rasmussen, B, Deckert, T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes Care* 1994;17:120.
17. Krolewski, AS, Laffel LM, Krolewski, M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251.

18. Forsblom, CM, Groop, PH, Ekstrand, A, Groop, LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of long duration. *BMJ* 1992; 305:1051.
19. Mathiesen, ER, Ronn, B, Jensen, T, et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39:245.
20. Mogensen, CE, Hansen, KW, Pedersen, MM, Christensen, CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:13.
21. Mogensen, CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356.
22. Klein, R, Klein, BEK, Moss, SE, et al. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 916.
23. Nelson, DG, Bennett, PH, Beck, GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996; 335:1636.
24. Ravid, M, Savin, H, Jutrin, I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577.
25. Mykkanen, L, Haffner, SM, Kuusisto, J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43:552.
26. Scandling, JD, Myers, BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992; 41: 840.
27. Tamsma, JT, van den Born, J, Bruijn, JA, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: Decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37:313.
28. Mattock, MB Morrish, NJ, Viberti, G, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:736.
29. Stehouwer, CD, Nauta, JJ, Zeldenrust, GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:319.
30. Deckert, T, Kofoed- Enevoldsen, A, Norgaard, K, et al. Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992; 15:1181.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study ( UKPDS): X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and association with hypertension, hyperglycaemia, and hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1993; 36:1021.
32. Pedrinelli, R, Giampietro, O, Carmassi, F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344:14.
33. Feldt-Rasmussen, B, Mathiesen, ER, Deckert, T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1986; 2: 1300.
34. Bennett, PH, Haffner, S, Kasiske, BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:107.
35. Borch-Johnsen, K, Wenzel, H, Viberti, GC, Mogensen, CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes? *BMJ* 1993; 306: 1722.
36. Dahl-Jorgensen, K, Bjoro, T, Kierulf, P, et al. Long-term glyceic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41:920.
37. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47:1703.
38. Microalbuminuria Collaborative Study Group, UK. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin- dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 1995; 311: 973.
39. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39:587.
40. Viberti, G, Mogensen, CE, Groop, LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275.
41. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin- dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349:1787.
42. Manto, A, Cotroneo, P, Marra, G, et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. *Kidney Int* 1995; 47:231.

43. Ravid, M, Lang, R, Rachmani, R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286.
44. Lebovitz, HE, Wiegmann, TB, Cnaan, A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline proteinuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:S150.
45. Ravid, M, Neumann, L, Lishner, M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47:907.
46. Molitch, ME. ACE inhibitors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17:756.