

Mikroalbuminuri och insulinresistens: samband med diabetisk nefropati och kardiovaskulär sjukdom

Carol Forsblom och Agneta Ekstrand

Mikroalbuminuri är ett tecken på ökad risk för både mikro- och makrovaskulära komplikationer hos såväl typ 1- som typ 2-diabetiker. Mikroalbuminuri är hos typ 1-diabetiker ett tecken på begynnande diabetesnefropati medan den hos typ 2-diabetiker snarare tyder på ökad risk för kardiovaskulära komplikationer. Även hos typ 1-diabetiker med mikroalbuminuri är risken för hjärt- och kärlsjukdomar mångfalt ökad vid jämförelse med dem som har normal albuminutsöndring i urinen. Även hos icke-diabetiker har ett klart samband mellan olika kardiovaskulära komplikationer och mikroalbuminuri påvisats. Orsakerna till mikroalbuminuri är många. Hyperglykemi och högt blodtryck är klart förknippade med utvecklingen av mikroalbuminuri. Det finns även starka belägg för genetiska orsaker, bl.a. har insulinresistens visats hos alla patientgrupper med mikroalbuminuri.

Cirka 30 procent av patienter med typ 1-diabetes (1) och mindre än 20 procent av patienter med typ 2-diabetes (2) utvecklar diabetesnefropati. Diabetesnefropati medför för diabetikern en avsevärt ökad mortalitet och morbiditet främst i kardiovaskulära sjukdomar (3, 4). Mikroalbuminuri föregår utvecklingen av diabetesnefropati hos patienter med typ 1-diabetes och kan förekomma redan fem år efter insjuknandet (5). Hos typ 2-diabetiker påvisas mikroalbuminuri ofta redan vid diagnosen och har hos dessa patienter påvisats vara en starkare prediktor för kardiovaskulär sjukdom än för diabetesnefropati (6).

Definition

Mikroalbuminuri definieras som en albuminutsöndring av (UAE) 20–200 µg/min eller 30–300 mg/24 h albumin (7). Mikroalbuminuri bör påvisas i minst två av tre mätningar eftersom albuminutsöndringen kan variera upp till 40 procent (8). Oftast bestäms albuminutsöndringen i uppsamlat natturin, men engångsprov och uppsam-

lat ettdygnsurin har också använts. Urinvägsinfektion, feber, fysisk ansträngning och hjärtsvikt ökar albuminutsöndringen. Hyperglykemi ökar också albuminutsöndringen, och övergående mikroalbuminuri kan därmed förekomma även vid diabetesdebuten (9).

Prevalens

I en europeisk multicenterstudie påvisades mikroalbuminuri efter 1–5 år hos 18 procent av typ 1-diabetiker (5). I en studie med 957 danska patienter var prevalensen 22 procent (10). Incidensen av mikroalbuminuri och diabetesnefropati är som högst 15 år efter diabetesdebuten och avtar därefter (1). Hos typ 2-diabetiker varierar prevalensen med den etniska bakgrunden. Prevalensen av mikroalbuminuri hos typ 2-diabetiker varierar mellan 8 och 46 procent i europeiska befolkningar (2, 6, 11–13) medan den hos t.ex. Pima-indianerna i Arizona är ca 50 procent (14). Åldern vid insjuknandet, diabetesdurationen och olika mätmetoder kan ge upphov till den stora variatio-

nen i rapporterad prevalens. Dessutom är förekomsten av icke-diabetisk njursjukdom också stor hos typ 2-diabetiker (15). Mikroalbuminuri förekommer ofta redan vid diagnosen av typ 2-diabetes (16).

Betydelse av mikroalbuminuri

Hos patienter med typ 1-diabetes har mikroalbuminuri visats kunna förutsäga utveckling av diabetesnefropati med stor sannolikhet. Mellan 75 och 100 procent av patienter med mikroalbuminuri utvecklar nefropati inom 6–14 år (17–19). Diabetesdurationen vid uppkomsten av mikroalbuminuri har visat sig ha betydelse för patientens prognos. Om sjukdomsdurationen är över 20 år när mikroalbuminuri utvecklas, är risken för nefropati avsevärt mindre (eget material 28 procent) (20, 21). Typ 1-diabetiker med nefropati löper ökad risk för makro-

FÖRFATTARNA

Carol Forsblom är medicine kandidat från Helsingfors universitet 1992. För närvarande fungerar han som forskare.

Agneta Ekstrand är docent i intern medicin och specialist i nefrologi. För närvarande arbetar hon som specialläkare i nefrologi vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

vaskulära komplikationer jämfört med typ 1-diabetiker som inte utvecklat nefropati. I en dansk studie utvecklade 40 procent av patienter med nefropati koronarsjukdom jämfört med 5 procent av patienter utan nefropati (4). Även patienter med mikroalbuminuri som inte utvecklat diabetesnefropati har en ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet jämfört med patienter med normoalbuminuri (3, 4, 22).

Mycket talar för att mikroalbuminuri har en annan betydelse vid typ 2-diabetes än vid typ 1-diabetes. Visserligen är mikroalbuminuri även här en riskfaktor för diabetesnefropati (23), men framför allt är det ett tecken på en generaliserad endotelskada och kan därför förutspå kardiovaskulär sjukdom (24). I Mogensens klassiska studie utvecklade 22 procent av 76 mikroalbuminura typ 2-diabetiker diabetesnefropati inom nio år. Nefropatietiologin hos typ 2-diabetiker är dock heterogen. I en dansk biopsistudie var 23 procent av proteinurin hos typ 2-diabetiker av icke-diabetiskt ursprung. Om nefropatin var förknippad med diabetisk retinopati tydde det på diabetesnefropati (15).

Mikroalbuminuri hos typ 2-diabetiker ökar mortalitetsrisken två- till trefalt främst beroende på den ökade kardiovaskulära mortaliteten (6, 23, 25). Redan en minimalt ökad albuminutsöndring var jämte ålder, blodtryck och manligt kön den starkaste riskfaktorn för koronarsjukdom hos typ 2-diabetiker i en engelsk studie (24). Den ökade kardiovaskulära morbiditeten och mortaliteten vid typ 2-diabetes tillskrivs ofta insulinresistenssyndromet (det metabola syndromet) till vilket också mikroalbuminuri numera måste anses höra (26).

Orsaker till mikroalbuminuri

Hyperglykemi är en kraftigt bidragande orsak till utvecklingen av mikroalbuminuri. Sämre sockerbalans med höga HbA_{1c}-värden har i många studier visats hos de patienter som utvecklar mikroalbuminuri jämfört med patienter som inte utvecklar nefropati (27). Olika teorier om varför hyperglykemi förorsakar mikroalbuminuri har framkastats. Bland annat har ökad ansamling av AGE (advanced glyca-

tion end products) (28), ökad metabolism av glukos via polyolvägen (ansamling av sorbitol) (29), förändring i basalmembranens heparansulfatproteoglykan visats (30). Andra orsaker och faktorer som påverkar progression av mikroalbuminuri är högt systemiskt och intraglomerulärt tryck (31). Mikroalbuminuri kunde även avspegla en allmän, diffus ökad vaskulär permeabilitet samt endotelskada (30, 32).

Mikroalbuminuri och insulin känslighet vid typ 1-diabetes

Insulinresistens har associerats med ökad risk för diabetesnefropati. Föräldrar till typ 1-diabetiker som utvecklar nefropati har en större förekomst av sjukdomar karakteriserade av insulinresistens än föräldrar till diabetiker som inte utvecklat nefropati. Såväl ökad förekomst av kardiovaskulära sjukdomar (33) och hypertension (34) som typ 2-diabetes (35) har rapporterats. Speciellt förekomsten av någon av dessa sjukdomar hos fadern verkar utgöra en risk (33, 35). De patienter som har diabetesnefropati i släkten löper också en ökad risk att själva utveckla nefropati (36). Central obesitet med högt förhållande mellan omkretsen vid midjan och höften (midje-höftmättet) har även associerats med ökad förekomst av diabeteskomplikationer (37). Midje-höftmättet är en stark prediktor för insulinresistens, hyperinsulinemi och glukosintolerans (38, 39). Associationen mellan högt midje-höftmättet och nefropati har visats, men enbart hos män (40).

Yip et al. undersökte insulinresistens med insulinklamp hos typ 1-diabetiker med mikroalbuminuri och normoalbuminuri (41). Patienter med mikroalbuminuri (UAE 56,2 µg/min) var klart mera insulinresistenta än patienter med normoalbuminuri (UAE 8,8 µg/min) (glukosupptag 7,9 vs 9,0 mg/kg min). Mikroalbuminura patienter hade även högre insulindos, systoliskt blodtryck och mindre gynnsam lipidprofil än normoalbuminura patienter. Eftersom patienterna var mikroalbuminura redan när de undersöktes, kan man dock inte avgöra om insulinresistensen eller mikroalbuminurin utvecklades först. Yip et al. har seder-

mera även visat fynd som tyder på ökad insulinresistens hos släktingar till typ 1-diabetiker som utvecklar mikroalbuminuri: högre fasteinsulinvärden, högre apolipoprotein-B, högre kolesterol samt tendens till såväl högre blodtryck som kroppsmasseindex och triglycerider (42). Detta kunde indirekt betyda att insulinresistens verkligen föregår mikroalbuminuri och är genetiskt betingad hos dessa patienter.

Vi undersökte insulin känsligheten hos typ 1-diabetiker utan komplikationer och uppföljde patienterna årligen. Inom tre år hade 7 av 16 patienter utvecklat mikroalbuminuri. De patienter som utvecklade mikroalbuminuri var mer insulinresistenta redan vid de preliminära undersökningarna (glukosupptag 7,5 vs 12,6 mg/kg fettfri kroppsvikt och min) än de som förblev normoalbuminura under uppföljningen. Dessa patienter hade även en något högre insulindos och en klart högre förekomst av typ 2-diabetes i släkten (43). Hos dessa patienter föregick således insulinresistens utvecklingen av mikroalbuminuri.

Mikroalbuminuri kunde vara ett tecken på generell vaskulär dysfunktion (30). Vid endotelskada ökar plasmakoncentrationen av t.ex. von Willebrands faktor (44). Ökade koncentrationer av von Willebrands faktor har också påvisats redan före mikroalbuminuri (45).

Mikroalbuminuri och insulinresistens vid typ 2-diabetes

Vi har genom undersökningar med insulinklampmetoden visat att mikroalbuminuri och hypertension är associerade med insulinresistens hos typ 2-diabetiker (46). Den metabola störningen fanns främst i den icke-oxidativa glukosmetabolismen (46), som till största delen består av lagring av glukos som glykogen i muskel (47). Sedermera har flera studier i andra populationer bekräftat resultatet (48–50). Den specifika störningen i glykogensyntesen har också påvisats *in vitro* i fibroblastodlingar (51). I en dansk studie fann man ingen skillnad i insulin känslighet mellan mikro- och normoalbuminura typ 2-diabetiker (52). Det motstridiga resultatet kunde förklaras

genom alltför långt gående matchning. Patienterna i de två grupperna var bl.a. matchade för midje-höftmåttet, vilket "genetiskt" är synnerligen kraftigt associerat med insulinkänslighet (39).

Åldern vid insjuknandet, sjukdomsdurationen och etniska skillnader har en stor betydelse då man bedömer den prognostiska betydelsen av mikroalbuminuri. Bland PimaIndianerna är incidensen av fatal hjärt- och kärlsjukdom låg (0,9 fall/1 000 personår) jämfört med skandinaviska populationer (53). Vidare insjuknar PimaIndianerna i typ 2-diabetes redan vid 30–40 års ålder medan debuten i Skandinavien i medeltal sker ca 15 år senare (54). PimaIndianerna utvecklar således vid yngre ålder diabetesnefropati och en situation som påminner om den som ses vid typ 1-diabetes uppstår.

Patogenetiskt sett är inte typ 2-diabetes heller en enda sjukdom utan snarare ett syndrom med flera tänkbara etiologier. Det är möjligt att man i framtiden kommer att se skillnader i komplikationsfrekvensen mellan de olika undertyperna av typ 2-diabetes (55, 56). Insulinkänsliga typ 2-diabetiker kunde teoretiskt ha färre makrovaskulära komplikationer och en lägre mortalitet, men samtidigt p.g.a. detta en längre diabetesduration. De makrovaskulära komplikationerna (nefropati, retinopati och neuropati) ökar däremot med diabetesdurationen (57). Därför är det av stort intresse att förbättrad insulinkänslighet är associerad med en minskning av albuminutsöndringen. Metformin förbättrar insulinkänsligheten hos typ 2-diabetiker. Den har däremot ingen verkan på blodtrycket (58). I en engelsk studie minskade metformin (som en bieffekt) albuminutsöndringen hos mikroalbuminuriska icke-diabetiker med nedsatt glukostolerans, utan inverkan på vare sig sockerbalans eller blodtryck (59). Denna verkan kunde således vara medierad genom en förbättrad insulinkänslighet. Det finns en stark korrelation mellan fysisk kondition och insulinkänslighet (60). Även om en kraftig fysisk ansträngning tillfälligt ökar albuminutsöndringen i urinen (61), minskar regelbunden motion albuminutsöndringen (62). Ett mått på konditionen är den maximala syreupptagningsförmågan ($VO_2\text{max}$). Eide-

mak et al. studerade icke-diabetiker med begynnande njursvikt och fann att den insulinresistens dessa patienter hade till största delen var förknippad med sänkt $VO_2\text{max}$. De fann också en positiv korrelation mellan insulinkänslighet och syreupptagningsförmåga (63). Motion kunde hos dessa patienter således användas för att förbättra insulinkänsligheten och även minska risken för kardiovaskulär sjukdom.

Mikroalbuminuri och insulinresistens hos icke-diabetiker

Mikroalbuminuri förekommer hos 2–9 procent av europeiska icke-diabetiker (64, 65). I andra etniska grupper kan prevalensen vara högre (66, 67). I Botniastudien definierades mikroalbuminuri som en albuminutsöndring i urinen 15–200 $\mu\text{g}/\text{min}$ under en oral 120 min. sockerbelastning. Prevalensen av mikroalbuminuri hos icke-diabetiker i Botniastudien var 7 procent, utan nämnvärd könsskillnad (icke-publicerade resultat).

Hos icke-diabetiker utgör mikroalbuminuri främst en riskfaktor för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (66, 68). Till stor del beror detta på associationer mellan mikroalbuminuri och komponenter av insulinresistenssyndromet (høgt blodtryck, dyslipidemi, abdominell obesitet m.m.) (66, 69). Fasteinsulinkoncentrationer har använts som ett "surrogatmått" för insulinkänslighet särskilt bland icke-diabetiker (70). Mikroalbuminuri i kombination med hyperinsulinemi, d.v.s. insulinresistent mikroalbuminuri, framhäver ytterligare mikroalbuminurins betydelse som riskfaktor för koronarsjukdom (71). I Botniastudien var mikroalbuminuri hos icke-diabetiska släktingar till typ 2-diabetiker associerad med högre systoliskt blodtryck och fasteblodglukos samt lägre HDL-kolesterol- och apolipoprotein-A1-koncentrationer. Genom klampstudier kunde vi också direkt påvisa att mikroalbuminuri var associerat med insulinresistens (72). Detta har senare i en svensk studie även visats hos hypertensiva icke-diabetiska män (73). I Botniastudien hade de mikroalbuminuriska och normoalbuminuriska pa-

tienterna matchats för ålder och kroppsmasseindex (BMI) medan däremot mikroalbuminuri, i den svenska studien, framför allt var associerad med obesitet. Därför försvann skillnaderna efter en korrigering för BMI. Obesitet och insulinresistens kan dock mycket väl vara manifestationer av samma metabola störning, och således är det inte alls säkert att man borde behandla obesitet som en "störande omgivningsfaktor".

Det finns studier som tyder på att mikroalbuminuri rent av skulle vara predisponerande för diabetes eller en del av det prediabetiska skedet (74). I en finländsk population av 891 äldre icke-diabetiker var mikroalbuminuri vanligare hos dem som utvecklade diabetes än de som förblev friska efter en 3,5 års uppföljning (44 vs 30 %). Mikroalbuminuri förebådade diabetes oberoende av blodtrycket i en logistisk regressionsanalys men inte längre efter korrigering för fasteinsulin och fasteglukos vid basalläget. (75) Mikroalbuminuri var i denna studie associerad med samt föregångare till ett insulinresistent tillstånd, diabetes. I en annan studie förutspådde insulinresistens uppkomsten av mikroalbuminuri hos normoalbuminuriska typ 2-diabetiker (49). Man kan fråga sig vilket som här är hönan och vilket ägget?

Avslutning

Mikroalbuminurins orsaker och betydelse i olika patientgrupper är komplexa. Det vore viktigt att i ett tidigt skede urskilja riskgrupperna, eftersom mikroalbuminuri är ett tecken på begynnande njurskada eller generell kärlskada med ökad mortalitet som påföljd. Screeningen av patienter med familjemedlemmar med sjukdomar som innebär ökad insulinresistens borde intensifieras; en tidig intervention kan ofta påverka förloppet av både nefropati och kärlsjukdom. Hos diabetiker är en strikt sockerbalans och omsorgsfull blodtrycksbehandling behandlings hörnstenar.

Men borde man också sköta insulinresistens? Man har direkt kunnat påvisa att åtminstone akut hyperinsulinemi ökar den vaskulära permeabiliteten för albumin (76). Detsamma kunde gälla för den kroniska hyperinsu-

linemi som ofta är associerad med t.ex. typ 2-diabetes. Associationen mellan hyperinsulinemi och ateroskleros (vaskulär dysfunktion) är tämligen klar, men fortsättningsvis saknas dock klara bevis på att en minskad hyperinsulinemi även skulle minska graden av ateroskleros. Flera studier har visat att man genom olika läkemedelsinterventioner kan minska patienters insulinresistens och förbättra deras glukostolerans. På lång sikt kunde det vara intressant att se om man på detta sätt även kunde minska diabeteskomplikationerna.

Carol Forsblom
Agneta Ekstrand
Helsingfors universitets-
centralsjukhus
Medicinska kliniken
Kaserngatan 11-13
00130 Helsingfors

Referenser

- 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.
- Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 1982;21:730-738.
- Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-1654.
- Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30:144-148.
- Stephenson JM, Fuller JH, EURO-DIAB IDDM Complications Study Group, WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diab Compl* 1994;8:166-173.
- Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Medicine* 1988;5:126-134.
- Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1986;9:85-95.
- Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 1984;3:101-103.
- Groop L, Mäkipernaa A, Stenman S, DeFronzo RA, Teppo AM. Urinary excretion of kappa light chains in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990;37:1120-1125.
- Parving HH, Hommel E, Mathiesen E et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988;296:156-160.
- Damsgaard EM, Mogensen CE. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Med* 1986;3:430-435.
- Gatling W, Knight C, Mullee MA, Hill RD. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabetic Medicine* 1988;5:343-347.
- Marshall SM, Alberti KGMM. Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Quarterly J Med* 1989;70:61-71.
- Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia* 1989;32:870-876.
- Parving HH, Gall MA, Sködt P et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:758-762.
- Uusitupa M, Siitonen O, Penttilä I, Aro A, Pyörälä K. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1987;10:191-194.
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;i:1430-1432.
- Mathiesen ER, Oxenböll B, Johansen K, Svendsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;26:406-410.
- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
- Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop L. Low predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *Br Med J* 1992;305:1051-1053.
- Almdal T, Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes Care* 1994;17:120-125.
- Messent JWC, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992;41:836-839.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
- Mattock MB, Keen H, Viberti GC et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31:82-87.
- Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1984;1:17-19.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Banting lecture* 1988. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-1720.
- Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Lilly Lecture* 1993. *Diabetes* 1994;43:836-841.
- Dvornik D. Aldose reductase inhibition: An approach to the prevention of diabetic complications. New York, McGraw-Hill 1987.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219-226.
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375-380.
- Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:379-398.
- Earle K, Walker J, Hill C, Viberti GC. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1992;326:673-677.
- Krolewski AS, Canessa M, Warram JH et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:140-145.
- Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Grönhammar-Riska C, Groop PH. Clustering of NIDDM in parents of IDDM patients with diabetic nephropathy. Submitted 1997.
- Sequist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-1164.
- Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol*

- demiology 1984;119: 71-80.
38. Kissebah AH, Peiris AN, Evans DJ. Mechanisms associating body fat distribution to glucose intolerance and diabetes mellitus: window with a view. *Acta Med Scand Suppl.*1988;723:79-89.
 39. Banerji MA, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive? *Diabetes* 1995;44:141-146.
 40. Stuhldreher WL, Becker DJ, Drash AL et al. The association of waist/hip ratio with diabetes complications in an adult IDDM population. *J Clin Epidemiol* 1994;47:447-456.
 41. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti GC. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342:883-887.
 42. Yip J, Mattock M, Sethi M, Morocutti A, Viberti GC. Insulin resistance in family members of insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;341:369-370.
 43. Ekstrand A, Grönhaugen-Riska C, Groop PH. Insulin resistance precedes microalbuminuria in IDDM. XXXIInd Congress of the European Renal Association 1995;s.115.
 44. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-323.
 45. Stehouwer CDA, Fischer HRA, van Kuijk AWR, Polak BCP, Donker AJM. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44:561-564.
 46. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:642-647.
 47. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990;322:223-228.
 48. Niskanen L, Laakso M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Metabolism* 1993;42:1541-1545.
 49. Nosadini R, Manzato E, Solini A et al. Peripheral, rather than hepatic, insulin resistance and atherogenic lipoprotein phenotype predict cardiovascular complications in NIDDM. *Eur J Clin Invest* 1994;24:258-266.
 50. Nosadini R, Solini A, Velussi M et al. Impaired insulin-induced glucose uptake by extrahepatic tissue is hallmark of NIDDM patients who have or will develop hypertension and microalbuminuria. *Diabetes* 1994;43:491-499.
 51. Solini A, Nosadini R. Insulin resistance is an in vivo and in vitro hallmark of NIDDM patients with hypertension and/or microalbuminuria. *Diabetes* 1996;45(suppl.2):4A.
 52. Nielsen S, Schmitz O, Ørskov H, Mogensen CE. Similar insulin sensitivity in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995;18:834-842.
 53. Nelson RG, Sievers ML, Knowler WC et al. Low incidence of fatal coronary heart disease in Pima Indians despite high prevalence of non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1990;81:987-995.
 54. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990;6:1-27.
 55. Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19:915-919.
 56. Forsblom C, Isomaa B, Henricsson M et al. Diabetic nephropathy and retinopathy in MODY3 patients. European Nephropathy Study Group (EDNSG) Annual Meeting. Bratislava, Slovakia, 1997.
 57. The 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* 1993;329:977-986.
 58. Dorella M, Giusto M, da Tos V et al. Improvement of insulin sensitivity by metformin treatment does not lower blood pressure of nonobese insulin-resistant hypertensive patients with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:1568-1574.
 59. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:621-629.
 60. Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A, Reaven GM. Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983;32:408-411.
 61. Viberti GC, Jarrett RJ, McCartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978;14:293-300.
 62. Calle-Pascual AL, Martin-Alvarez PJ, Reyes C, Calle JR. Regular physical activity and reduced occurrence of microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolisme* 1993;19:304-309.
 63. Eidemak I, Feldt-Rasmussen B, Kantstrup IL, Nielsen SL, Schmitz O, Strandgaard S. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia* 1995;38:565-572.
 64. Winocour PH, Harland JOE, Millar JP, Laker MF, Alberti KGMM. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis* 1992;93:71-81.
 65. Gould MM, Mohamed-Ali V, Goubet SA, Yudkin JS, Haines AP. Microalbuminuria: associations with height and sex in non-diabetic subjects. *Br Med J* 1993;306:240-242.
 66. Haffner SM, Stern MP, Koslowski Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factor in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990;10:727-731.
 67. Woo J, Cockram CS, Swaminathan R, Lau E, Chan A, Cheung R. Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Int J Cardiol* 1992;37:345-350.
 68. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530-533.
 69. Basdevant A, Cassuto D, Gibault T, Raison J, Guy-Grand B. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1994;18:806-811.
 70. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance. *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
 71. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;91:831-837.
 72. Forsblom CM, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Taskinen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:363-369.
 73. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S et al. Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men. *J Intern Med* 1995;237:195-203.
 74. Haffner SM, Gonzales C, Valdez RA et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993;36:1002-1006.
 75. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994;43:552-557.
 76. Nestler JE, Barlaschini CO, Tetrault GA, Fratkin MJ, Clore JN, Blackard WG. Increased transcapillary escape rate of albumin in nondiabetic men in response to hyperinsulinemia. *Diabetes* 1990;39:1212-1217.