

Profil Lipid pada Penderita Diabetes Mellitus tak Tergantung Insulin (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) yang Disertai Mikroalbuminuria

Oleh: I. G. Raka Widiana, Mochammad Sja'banl, dan Ahmad H. Asdie

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

I. G. Raka Widiana, Mochammad Sja'banl, and Ahmad H. Asdie - *Lipid profile in non-insulin dependent diabetes mellitus with microalbuminuria*

To determine whether non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients with microalbuminuria have significant abnormality in lipid profile which could result in increasing the cardiovascular risk, a cross sectional study had been conducted by matching in-patient and out-patient of the Department of Medicine, Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta between October 1990 to May 1992.

NIDDM patients with urinary albumin excretion rates (UAER) of 30 to 300 mg per 24 hours (microalbuminuria, incipient nephropathy) were matched for age and sex with NIDDM patients with UAER below 30 mg per 24 hours (control group). Venous blood samples were taken to determine blood sugar, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglyceride levels. Sex, age, duration of diabetes, relative body weight, retinopathy and neuropathy were also determined.

Four groups of 34 NIDDM with microalbuminuria (17 males and 17 females) were found, and 34 controls (17 males and 17 females) were studied. There were no significant difference in age, duration of diabetes, relative body weight and neuropathy. However, retinopathy was significantly higher in diabetic patient with microalbuminuria. No significant difference was found in LDL-cholesterol (122.58 ± 59.09 mg/dl vs. 113.55 ± 42.25 mg/dl, $p = 0.24$) and triglyceride (173.91 ± 89.06 mg/dl vs. 164.69 ± 69.69 mg/dl, $p = 0.31$), fasting blood sugar (202.55 ± 87.01 mg/dl vs. 230.61 ± 111.93 mg/dl, $p = 0.13$) and 2 hours after meal (253.91 ± 89.46 mg/dl vs. 284.38 ± 114.40 mg/dl, $p = 0.11$) in both groups. However HDL-cholesterol levels (35.94 ± 13.65 mg/dl vs. 4.3 ± 12.32 mg/dl, $p = 0.01$) was significantly lower and the ratio of total cholesterol/HDL-cholesterol (6.31 ± 3.08 vs. 4.1 ± 1.13 , $p = 0.00017$) was significantly higher in NIDDM patients with microalbuminuria compared to the control group.

It was conclude that the increased of total cholesterol levels and total/HDL-cholesterol ratio and the decrease of HDL-cholesterol levels were already present in NIDDM patients with microalbuminuria. This condition may increase the cardiovascular morbidity and mortality as well as renal in the future course of NIDDM patients with microalbuminuria.

Key Words: diabetes mellitus – lipid profile – cholesterol – HDL-cholesterol – cardiovascular risk factors

PENGANTAR

Angka kematian penderita diabetes mellitus dengan albuminuria jauh lebih tinggi daripada yang tidak mengalami albuminuria. Borsch-Johnsen *et al.* (1985) melaporkan bahwa mortalitas relatif penderita diabetes mellitus tergantung insulin (*insulin dependent diabetes mellitus*) dengan albuminuria adalah 100 dibanding 2 dengan yang tanpa albuminuria. Nelson *et al.* (1988) melaporkan bahwa mortalitas penderita diabetes mellitus tidak tergantung insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*) dengan proteinuria persisten 3,5 kali lebih besar daripada yang tanpa proteinuria. Penyebab kematian terutama oleh penyakit kardiovaskuler di samping penyebab lainnya seperti uremia akibat nefropati diabetika dan sepsis (Andersen *et al.*, 1983; Jensen *et al.*, 1988; Pranoto *et al.*, 1990). Suatu faktor prediktif terhadap kemungkinan terjadinya kematian akibat penyakit kardiovaskuler dan ginjal adalah adanya mikroalbuminuria pada penderita diabetes mellitus tersebut (Mogensen, 1987; Elliot *et al.*, 1992; Groop *et al.*, 1992) juga melaporkan bahwa beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskuler tersebut telah ada pada penderita diabetes mellitus tergantung insulin dengan albuminuria.

Suatu studi yang dilakukan oleh Armtzenius (1989) menunjukkan bahwa lesi-lesi arteria koronaria yang ditentukan dengan angiografi berkorelasi dengan kadar HDL-kolesterol serum penderita dan nilai ratio total kolesterol/*high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol. Demikian juga progresi aterosklerosis berhubungan dengan meningkatnya kadar kolesterol total. The Montreal Heart Institute Study (Campeau *et al.*, 1989) melaporkan bahwa pada penderita yang mengalami *bypass graft* dengan vena saphena yang diobservasi selama 10 tahun menunjukkan bahwa *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol dan apolipoprotein (apo) B merupakan prediktor paling bermakna dari aterosklerosis. Menurut Houston (1988) peningkatan yang kecil saja pada nilai ratio kolesterol total/HDL-kolesterol, atau LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, walaupun hanya dalam waktu 4 tahun dapat menyebabkan peningkatan angka kematian secara bermakna akibat penyakit jantung koroner.

Suatu studi menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan meningkatnya kadar kolesterol serum dengan terjadinya proteinuria pada penderita diabetes mellitus (Wincour *et al.*, 1987). Jensen *et al.* (1988) melaporkan bahwa penderita diabetes mellitus tipe I, kadar kolesterol serum, *very low density lipoprotein* (VLDL)-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserida dan fibrinogen akan meningkat dengan meningkatnya ekskresi albumin dalam urine. Pada penderita diabetes dengan proteinuria persisten ditemukan adanya penurunan kadar HDL-kolesterol serum dan peningkatan ratio LDL/HDL kolesterol dibandingkan dengan penderita dengan ekskresi albumin dalam urine normal (Watts *et al.*, 1988).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah penderita diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM) dengan mikroalbuminuria (nefropati insipien) memiliki abnormalitas profil lipid yang dapat meningkatkan risiko kardiovaskuler.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*cross sectional*) dengan penyeimbangan (*matching*) yang dilaksanakan di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta antara Oktober 1990 dan Mei 1992. Semua penderita NIDDM (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) dilakukan penapisan (*screening*) tingkat ekskresi albumin urine (TEAU) yang dikumpulkan selama 24 jam. Kelompok nefropati dipilih dari penderita dengan TEAU antara 30 sampai 300 mg per 24 jam dalam 2 dari 3 contoh urine yang dikumpulkan berturut-turut selama 6 bulan, atau bila lebih dari 3 contoh urine yang tersedia maka nilai rerata dari TEAU harus berkisar antara 30 sampai 300 mg per 24 jam. Sebagai kontrol diambil penderita NIDDM dengan TEAU kurang dari 30 mg per 24 jam dengan penyeimbangan umur dan jenis kelamin. Penderita baik kasus maupun kontrol dikeluarkan dari penelitian bila mengalami infeksi atau batu saluran kemih, gagal jantung kongestif, hipertensi berat (tekanan darah diastolik > 130 mmHg), ketosis dan penyakit ginjal primer.

Kelompok nefropati dan kontrol yang memenuhi kriteria di atas diambil contoh darah venanya untuk penentuan kadar glukosa (puasa dan 2 jam post prandial), kolesterol total, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol dan trigliserida. Di samping itu ditentukan juga jenis kelamin, umur, lama menderita diabetes mellitus, tinggi badan dan berat badan serta berat badan relatif, adanya retinopati diabetika (dengan pemeriksaan funduskopi) dan neuropati diabetika (pemeriksaan neurologik).

Contoh urine yang dikumpulkan selama 24 jam disimpan dalam almari es sebelum pemeriksaan dilaksanakan. TEAU dianalisis berdasarkan metode imunoturbidimetri (AMES). Kadar kolesterol total, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol dan trigliserida dianalisis dengan *Abbott Spectrum High Performance Diagnostic System*. Kadar glukosa darah ditentukan dengan metode enzimatik ortotoluidin.

Data penelitian ini disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku. Data kontinyu dari data berpasangan kedua kelompok dianalisis dengan *Student's t test*. Data diskret, seperti jenis kelamin, retinopati dan neuropati dianalisis dengan *Chi-square test* dengan batas kemaknaan kurang dari 0,05.

HASIL

Selama periode penelitian ditemukan 34 penderita NIDDM dengan mikroalbuminuria (17 laki-laki, 17 perempuan) dengan umur rerata $47,91 \pm 13,03$ tahun dan 34 kontrol (17 laki-laki, 17 perempuan) dengan umur rerata $47,41 \pm 13,67$ tahun. Tidak terdapat perbedaan bermakna di antara keduanya ($p = 0,44$). Beberapa variabel karakteristik klinik lain yang dianalisis adalah lama menderita diabetes mellitus, berat badan relatif, adanya retinopati dan neuropati diabetika. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada lama menderita diabetes ($5,92 \pm 4,64$ tahun vs. $4,16 \pm 3,68$ tahun, $p = 0,06$), berat badan relatif ($86,32 \pm 17,60\%$ vs. $86,76 \pm 22,59\%$, $p = 0,46$) dan neuropati

diabetika (18 vs. 13, $p = 0,30$) di antara kedua kelompok. Namun ditemukan perbedaan bermakna pada kekerapan retinopati diabetika (17 vs. 6, $p = 0,01$), khususnya tipe *background* (14 vs. 5, $p = 0,03$) (TABEL 1).

TABEL 1. - Karakteristik klinik kelompok diabetes mellitus tidak tergantung insulin dengan mikroalbuminuria (kasus) dan kelompok kontrol

Karakteristik	Kelompok Kasus	Kelompok Kontrol	Uji Statistik
Jumlah penderita	n = 34 (17 laki-laki, 17 perempuan)	n = 34 (17 laki-laki, 17 perempuan)	
Umur (tahun)	47,91 ± 13,03	47,41 ± 13,67	$p = 0,44$
Lama DM (tahun)	5,92 ± 4,64	4,16 ± 3,86	$p = 0,06$
Berat Badan relatif (%)	86,32 ± 17,60	86,76 ± 22,59	$p = 0,46$
Retinopati diabetik terdiri atas tipe:	17	6	$p = 0,01$
background	14	5	$p = 0,03$
proliferatif	3	1	$p = 0,61$
Neuropati diabetik	18	13	$p = 0,33$

Di antara variabel profil lipid yang diperiksa, tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar LDL-kolesterol serum ($122,58 \pm 59,09$ mg/dl v.s. $113,5 \pm 42,25$ mg/dl, $p = 0,24$) dan kadar trigliserida serum ($173,51 \pm 89,06$ mg/dl v.s. $164,69 \pm 69,69$ mg/dl, $p = 0,31$). Perbedaan yang nyata ditemukan pada kadar HDL-kolesterol serum ($35,94 \pm 13,65$ mg/dl v.s. $43,32 \pm 12,32$ mg/d, $p = 0,01$), sedangkan HDL-kolesterol NIDDM dengan mikroalbuminuria lebih rendah daripada yang tanpa mikroalbuminuria. Kadar kolesterol total pada NIDDM, dengan mikroalbuminuria lebih tinggi hampir bermakna daripada yang tanpa mikroalbuminuria ($200,11 \pm 58,35$ mg/dl v.s. $178,17 \pm 53,49$ mg/dl, $p = 0,06$). Bila dihitung rasio kolesterol total/HDL-kolesterol pada kedua kelompok, maka penderita NIDDM dengan mikroalbuminuria lebih tinggi secara bermakna daripada yang tanpa mikroalbuminuria ($6,31 \pm 3,08$ v.s. $4,10 \pm 1,13$, $p = 0,00017$) (TABEL 2).

TABEL 2. - Profil lipid dari kelompok penderita diabetes mellitus tidak tergantung insulin dengan mikroalbuminuria (kasus) dan kelompok kontrol

Lipid (<mg/dl)	Kelompok Kasus	Kelompok Kontrol	Uji Statistik
Kolesterol total	200,11 ± 58,35	178,17 ± 53,49	$p = 0,06$
HDL-kolesterol	35,94 ± 13,65	43,32 ± 12,32	$p = 0,01$
LDL-kolesterol	112,58 ± 59,09	113,55 ± 42,25	$p = 0,24$
Trigliserida	173,51 ± 89,06	164,69 ± 69,69	$p = 0,31$
Rasio kolesterol/HDL-kolesterol	6,31 ± 3,08	4,10 ± 1,13	$p = 0,00$

HDL = *high density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*.

Hasil analisis statistik terhadap kadar glukosa darah penderita di antara kedua kelompok baik puasa maupun 2 jam setelah sarapan (post prandial) tidak ditemukan perbedaan yang bermakna (TABEL 3).

TABEL 3. – Kadar glukosa darah kelompok penderita diabetes mellitus tidak tergantung insulin dengan mikroalbuminuria (kasus) dan kelompok kontrol

	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)		Uji Statistik
	Kelompok Kasus	Kelompok Kontrol	
Puasa	202,55 ± 87,01	230,61 ± 111,93	<i>p</i> = 0,13
2 jam pp	253,97 ± 89,46	284,38 ± 114,40	<i>p</i> = 0,11

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita NIDDM dengan mikroalbuminuria menunjukkan adanya abnormalitas profil lipid yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler. Abnormalitas tersebut meliputi penurunan kadar HDL-kolesterol, peninggian kadar kolesterol total, dan peninggian rasio kolesterol total/HDL-kolesterol, yang bila dibandingkan dengan kontrol, terdapat perbedaan yang bermakna. Kelainan ini mungkin berpengaruh terhadap tingginya mortalitas penderita NIDDM dengan nefropati diabetika yang terjadi di kemudian hari. Mikroalbuminuria merupakan faktor prediktif terhadap penderita diabetes mellitus untuk berkembang menjadi nefropati diabetika (Mogensen, 1987; Elliot *et al.*, 1992;).

Penelitian-penelitian sebelumnya terutama pada penderita diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM), menunjukkan juga adanya abnormalitas pada penderita yang mengalami mikroalbuminuria. Winocour *et al.* (1987) melaporkan bahwa penderita IDDM dengan proteinuria memiliki kadar HDL-kolesterol serum yang lebih rendah dan memiliki kecenderungan meningkatnya kadar kolesterol total dibandingkan dengan penderita IDDM yang tidak dengan proteinuria. Jones *et al.* (1989) juga melaporkan bahwa penderita IDDM dengan mikroalbuminuria memiliki kadar LDL-kolesterol yang lebih tinggi dan kadar HDL-kolesterol serum yang lebih rendah daripada penderita IDDM tanpa mikroalbuminuria. Kadar trigliserida, apolipoprotein B, dan fibrinogen juga lebih tinggi pada penderita yang mengalami mikroalbuminuria. Vanini *et al.* (1984) melaporkan bahwa penderita IDDM dengan albuminuria lebih dari 150 mikrogram per menit memiliki kadar total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserida dan apolipoprotein B yang lebih tinggi serta kadar HDL-kolesterol dan rasio HDL/LDL-kolesterol yang lebih rendah daripada kelompok IDDM dengan albuminuria kurang dari 20 mikrogram permenit dan kelompok penderita IDDM dengan albuminuria antara 20 sampai 150 mikrogram permenit. Watts *et al.* (1988) melaporkan bahwa penderita IDDM dengan mikroalbuminuria memiliki kadar HDL-kolesterol yang lebih rendah dan rasio LDL/HDL-kolesterol yang lebih tinggi daripada penderita IDDM dengan normoalbuminuria. Dilarporkan juga bahwa kadar kolesterol total, trigliserida, LDL-kolesterol, apolipoprotein A, dan apolipoprotein B tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok tersebut. Jensen *et al.* (1988) juga melaporkan hasil yang serupa. Dibandingkan kadar kolesterol total, *very low density lipoprotein* (VLDL) kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserida dan fibrinogen serta HDL-kolesterol, pada penderita IDDM yang dengan ekskresi albumin normal dengan yang nefropati insipien, dan yang nefropati klinis (*overt*). Ternyata kadar kolesterol total, VLDL-kolesterol, LDL kolesterol, trigliserida dan fibrinogen pada penderita

IDDM dengan nefropati insipien 11-14% lebih tinggi, dan yang dengan nefropati klinis 26-87% lebih tinggi, dibandingkan dengan yang ekskresi albumin urine normal. Kadar HDL-kolesterol tidak berbeda pada ketiga kelompok tersebut di atas. Groop *et al.* (1992) juga melaporkan bahwa penderita IDDM dengan mikroalbuminuria memiliki kadar kolesterol total, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, dan trigliserida yang lebih tinggi daripada penderita IDDM yang normoalbuminuria.

Perubahan profil lipid mempengaruhi lesi-lesi aterosklerosis pada arteria koronaria dan prognosis penderita yang telah mengalami *bypass graft* dengan vena saphena magna (Artzenius, 1989; Campeau *et al.*, 1989). Hal ini mungkin mempengaruhi mortalitas kardiovaskuler pada penderita tersebut. *Lipid Research Clinic study* (LRC) menunjukkan bahwa penderita wanita *post menopause* dengan kadar HDL-kolesterol kurang dari 50 mg/dl memiliki risiko kematian karena gangguan kardiovaskuler 3 kali lebih besar dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar HDL-kolesterol lebih dari 50 mg/dl (Rapaport, 1992). Houston (1988) menyatakan bahwa rasio kolesterol total/HDL-kolesterol lebih dari 4,5 berhubungan dengan risiko kardiovaskuler yang sangat tinggi dan peningkatan yang kecil saja pada rasio kolesterol total/HDL-kolesterol atau LDL-kolesterol/HDL-kolesterol dapat menyebabkan meningkatnya mortalitas penyakit jantung koroner walaupun dalam waktu hanya 4 tahun saja. Pada penelitian kami penderita NIDDM dengan mikroalbuminuria memiliki rerata kadar HDL-kolesterol 35,94 mg/dl, sedangkan yang tanpa mikroalbuminuria 43,32 mg/dl. Walaupun nilai keduanya kurang dari 50 mg/dl, namun secara statistik berbeda bermakna. Rasio kolesterol total/HDL-kolesterol berbeda pula. Penderita NIDDM tanpa mikroalbuminuria memiliki nilai rasio kolesterol total/HDL-kolesterol rerata kurang dari 4,5 yaitu 4,10; sedangkan penderita NIDDM dengan mikroalbuminuria lebih tinggi yaitu 6,31.

Mekanisme perubahan kadar lipoprotein oleh albuminuria masih belum jelas. Meningkatnya kadar VLDL-kolesterol dan LDL-kolesterol serta menurunnya kadar HDL-kolesterol serum pada penderita dengan albuminuria berat dapat diterangkan sebagian yaitu: dengan meningkatnya sintesis protein plasma nonspesifik oleh hati akibat hilangnya makromolekul melalui glomerulus seperti albumin (diameter 7,2 nm) dan HDL-kolesterol (diameter 10 nm), sedangkan diameter VLDL dan LDL dan LDL-kolesterol jauh lebih besar, maka kehilangannya lebih kecil (Felts & Mayerle, 1974).

KESIMPULAN

Pada kelompok penderita NIDDM yang disertai mikroalbuminuria dijumpai abnormalitas profil lipid darah berupa peninggian kadar kolesterol total, penurunan kadar HDL-kolesterol, dan peninggian ratio kolesterol total/HDL-kolesterol yang cukup bermakna dibandingkan dengan kelompok penderita yang tidak disertai mikroalbuminuria. Kadar trigliserida dan LDL-kolesterol pada penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

KEPUSTAKAAN

Andersen, A. R., Christiansen, J. S., Andersen, J. K., Keiner, S & Deckert, T. 1983 Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: An epidemiologic study. *Diabetologia* 25:496-501.

- Amtzenius, A. E. 1989 The Leiden Intervention Trial. *European Atherosclerosis Society*. The 25th Anniversary Meeting, Linköping.
- Borsch-Johnsen, K., Andersen, P. K. & Deckert, T. 1985 The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 28:590-6.
- Campeau, L., Enjalbert, M., Lesperance, J., Bourassa, G., Wacholder, S., Sniderman, A. & Kwiterovich, P. O. 1989 the Montreal Heart Institute Study. *European Atherosclerosis society* The 25th Anniversary Meeting, Linköping.
- Elliot, T., Messent, J., Hill, R., Keen, H. & Viberti, G. C. 1992 Microalbuminuria as a predictor of renal failure in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus (abstract A2). *European association for the Study of Diabetes, 27th Annual Meeting*, Dublin.
- Felts, J. M. & Mayerle, J. A. 1974 Urinary loss of plasma high density lipoprotein a possible cause of hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Circulation*. 50(Supp.3):263.
- Groop, P. H., Elliot, T., Viberti, G. C., Ekstrand, A., Franssila-Kallunli, A. & Taskinen, M. R. 1992 Clustering of risk factors for cardiovascular disease in inceptant an established nephropathy (abstract A 134). *European association for the Study of Diabetes, 27th annual Meeting*, Dublin.
- Houston, M. C. 1988 New insight a new approaches for the treatment of essential hypertension: Selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life, and subsets of hypertension. *Am. Heart Dis.* 117:911-51.
- Jensen, T., Stendler, S. 7 Deckert, T. 1988 Abnormalities in plasma concentration of lipoproteins and fibrinogen in Type I (insulin dependent) diabetes patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 31:142-5.
- Jones, S. I., Close, C. F., Mattock, M. B., Jarrett, R. J., Keen, H. & Viberti, G. C. 1989 Plasma lipids and coagulation factors in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br. Med. J.* 298:487-90.
- Mogensen, C. E. 1987 Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent and non insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrology* 2:729-43.
- Nelson, R. G., Pettitt, D. J., Carraher, M. J. Baird, H. R., & Knowler, W. C. 1988 Effects of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37:1499-504.
- Pranoto, A., Askandar-Tjokropawiro, Sutjahjo, A. & Hendromartono 1990 Ketahanan hidup dan mortalitas penderita nefropati diabetik. *Kongres Nasional VIII Persatuan Ahli Penyakit dalam Indonesia*. Jilid 1. hal. 448-63, Yogyakarta.
- Rapaport, E. 1992 Measuring only total cholesterol is not enough *MMWR*.
- Vannini, P., Ciavarella, A., Flammini, M., Bargossi, A., Forlani, G., Borgnino, L. C. & Orsoni, G. 1984 Lipids abnormalities in insulin-dependent diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Care* 7:151-4.
- Watts G. F., Naumova, R., Slavin, B. M., Morris, R. W., Houlston, R., Kubal, C. & Shaw, K. M. 1988 Serum lipids and lipoprotein in insulin-dependent diabetics patients with persistent microalbuminuria. *Diabetic Med.* 6:25-30.
- Winocour, P. H., Durrington, P. N., Ishola, M., Anderson, D. C. & Cohen, H. 1987 Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure and lipoprotein in insulin dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 294:1648-50.
-