

## فراوانی نسبی میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت مجتمع بیمارستانی امام خمینی در سال ۸۱-۱۳۸۰

منوچهر نخجوانی\* : دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولی عصر، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران  
فرید آزموه اردلان: متخصص آسیب شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
آرمان مازوجی: متخصص آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** دفع مقادیر جزئی آلبومین در ادرار (میکروآلبومینوری) با ابتلای به نارسایی کلیه در آینده و مرگ و میر به علل قلبی - عروقی رابطه دارد. کشف و درمان زودهنگام میکروآلبومینوری در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت نارسایی کلیه در دیابت حائز اهمیت فراوان است. هدف این تحقیق بررسی شیوع نسبی میکروآلبومینوری در گروههای سنی و جنسی مختلف بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) است.

**روشها:** یکصد و بیست و سه بیمار جهت مطالعه انتخاب شدند و آلبومین ادراری در نمونه های ادرار ۱۲ ساعته آنان که با روش استاندارد جمع آوری شده بود، به روش ایمونوتوربیدیمتری اندازه گیری شد. فراوانی میکروآلبومینوری (دفع  $30 \text{ mg}$  تا  $300 \text{ mg}$  آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) در گروههای مختلف سنی و جنسی با توجه به مدت تشخیص دیابت، میزان پالایش گلومرولی (GFR)، HbA1c و شاخص توده بدن (BMI) و فشارخونهای سیستولی و دیاستولی تعیین گردید.

**یافته ها:** از میان بیماران، ۲۰/۳٪ میکروآلبومینوری، ۶۱/۱٪ نرموآلبومینوری و ۱۰/۶٪ ماکروآلبومینوری داشتند. بین میانگین سنی افراد مبتلا به میکروآلبومینوری (۵۸/۵ سال) و افراد نرموآلبومینوریک (۵۰/۳ سال) از لحاظ آماری تفاوت معنی داری موجود بود. نسبت مرد به زن در بیماران میکروآلبومینوریک بیشتر از نسبت مشابه در بیماران نرموآلبومینوریک و در بیماران ماکروآلبومینوریک بیشتر از بیماران میکروآلبومینوریک بود. مقادیر GFR، HbA1c و فشارخونهای سیستولی و دیاستولی در بین بیماران نرموآلبومینوریک، میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک تفاوت معنی داری نداشت. میانگین مدت ابتلا به دیابت در افراد نرموآلبومینوریک (۹/۳ سال) در مقایسه با افراد میکروآلبومینوریک (۱۱/۵ سال) دارای تفاوت معنی دار بود. علی رغم نتایج بسیاری از مطالعات دیگر، بین BMI و دفع آلبومین ادراری در سه گروه بیماران تفاوت معنی دار اما معکوسی دیده شد. **نتیجه گیری:** کارکرد کلیه در بیماران دیابتی نوع ۲ به موازات افزایش سن آنها و به نسبت طول مدت ابتلا به دیابت به طور پیش رونده ای دچار نقصان می گردد و این عارضه در آقایان بیش از خانمها دیده می شود.

**کلیدواژه ها:** نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومینوری، ایمونوتوربیدیمتری

\* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲-۳، نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹، پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac

## مقدمه

دیابت قندی شامل گروهی از اختلالات متابولیک است که همگی آنها در ایجاد هیپرگلیسمی مشترک هستند و در ضمن باعث تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه‌ای در بسیاری از اعضای بدن می‌گردند که از یک سو بار سنگینی را روی فرد بیمار و از سوی دیگر با توجه به میزان بروز بالای بیماری، بر روی نظام‌های مراقبت از سلامت افراد تحمیل می‌کند. ارزیابی علائم اولیه نفروپاتی دیابتی که از مهمترین علل مرگ و میر بیماران دیابتی به شمار می‌رود از آنجا حائز اهمیت است که تغییرات آسیب‌شناختی (pathologic) با اقدامات پیش‌گیرانه به موقع حتی برگشت‌پذیر هستند (۱-۳).

از این رو طی چند سال گذشته پژوهشگران در پی یافتن شاخص‌هایی برای پیشگویی نفروپاتی دیابتی بوده‌اند (۴-۷) و امروزه کاملاً واضح است که دفع مقادیر اندک آلبومین از ادرار یعنی  $20-200 \mu\text{g}/\text{min}$  (معادل تقریباً  $30-300 \text{mg}/\text{day}$ ) نشانگر (marker) حساس و قابل اعتمادی برای این منظور است (۴، ۵، ۸) و هدف اصلی این پژوهش نیز بررسی فراوانی نسبی میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی بوده است. سایر اهدافی که در این پژوهش مورد توجه قرار گرفته‌اند شامل ارتباط میکروآلبومینوری با میزان HbA1c، پاکسازی (clearance) کراتینین، طول مدت ابتلا به دیابت، شاخص توده بدن (body mass index)، پرفشاری خون (hypertension) و سن و جنس بیماران است. آخرین کتب مرجع و مقالات از کشورهای گوناگون ارقام متفاوتی را نشان می‌دهند و شیوع میکروآلبومینوری در دیابتی‌های نوع ۲ اغلب در حدود ۱۰-۲۰٪ (۴، ۵) گزارش گردیده است.

## روشها

پژوهش حاضر از نوع توصیفی غیر مداخله‌ای است. جمعیت هدف که منظور همان جمعیتی است که می‌خواهیم نتایج حاصل از مطالعه را به آن تعمیم دهیم، شامل بیماران دیابتی سرپایی نوع ۲ مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی می‌باشند. نحوه نمونه‌گیری از نوع

غیر تصادفی ساده بوده است یعنی برای انتخاب بیماران محدودیت خاصی از نظر سنی یا جنسی یا ترکیب جمعیتی از لحاظ اجتماعی و اقتصادی و نژادی قائل نشده‌ایم.

معیار ورود بیماران در مطالعه بر اساس تشخیص و انتخاب آنها به‌عنوان بیماران دیابتی سرپایی نوع ۲ توسط استادان بخش غدد بیمارستان امام خمینی (ره) بوده است و معیارهای حذف بیماران از جمله مطالعه عواملی غیر از دیابت هستند که می‌توانند باعث پروتئینوری شوند (۶) نظیر فعالیت سنگین بدنی، دهیدراتاسیون، خونریزی، بیماریهای تبار و کمبود نمک و... که در واقع همگی آنها به نوعی باعث ایسکمی نسبی کلیه خواهند شد. از آنجایی که این مطالعه از نوع مورد-شاهدی (Case-control) است و با در نظر گرفتن مطالعات قبلی که شیوع میکروآلبومینوری را به‌طور متوسط % 20-30 برآورد کرده‌اند، با کمک متخصصان آمار تعداد ۱۲۰ بیمار جهت انجام مطالعه انتخاب گردیدند. مکان و زمان انجام مطالعه ذیل درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی از تاریخ مهر ماه ۱۳۸۰ تا اردیبهشت ۱۳۸۱ می‌باشد. داده‌هایی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند گروهی با تهیه پرسشنامه‌های مخصوص و گروهی با توجه به نتایج آزمایشهای انجام شده روی بیماران جمع‌آوری گردیده‌اند.

برای سنجش متغیر اصلی یعنی آلبومین ادراری از کیت ایمونوتوربیدیمتری که توسط شرکت DAKO متعلق به کشور دانمارک تهیه می‌شود، استفاده شده است. روش کار با آن به‌طور خلاصه تهیه یک استاندارد با رقت  $1/212$  از کالیبراتور پروتئینی موجود در کیت است که سپس آنرا به عنوان استاندارد اصلی به دستگاه اتوالیزر plus MIRA-2 می‌دهیم و دستگاه به‌طور خودکار از آن ۶ رقت متوالی دیگر تهیه و منحنی OD (optical density) آنها را بر حسب غلظت رسم می‌نماید و در حافظه نگاه می‌دارد. سپس با دادن نمونه‌های بیماران می‌تواند با توجه به OD آنها، غلظت را برای ما بیان کند.

برای انجام کنترل کیفی این فرآیند در آزمایشگاه با استفاده از آلبومین محلول کنترلی با غلظتی در حدود میکروآلبومینوری تهیه می‌شد و با رسم نمودار Levey-Jening طی ۱۶ هفته انجام آزمایش به بررسی دقت کار

ساله (۴۵ mg/day) بود و بقیه ۶۹/۱٪ بیماران دارای میزان آلبومینوری نرمال بودند.

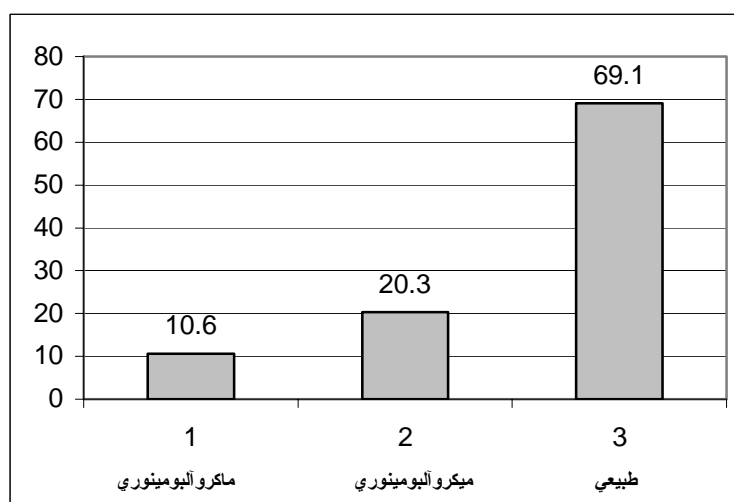
میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله در افراد نرموآلبومینوریک و میکروآلبومینوریک به ترتیب ۷/۵٪ و ۱۰/۲٪ بود. میانگین پاکسازی کراتینین در افراد نرموآلبومینوریک، میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک به ترتیب ۷۸، ۹۳ و ۷۴ میلی‌لیتر در دقیقه بود. میانگین طول زمان ابتلا به دیابت در افراد میکروآلبومینوریک ۱۱/۵ سال و در افراد نرموآلبومینوریک ۹/۳ سال بود.

میانگین سنی بیماران در سه گروه افراد نرموآلبومینوریک، میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک به ترتیب ۵۰/۳ و ۵۸/۶ و ۵۴/۶ سال بود. میانگین شاخص توده بدن (BMI) در افراد نرموآلبومینوریک، میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک به ترتیب ۲۹/۷، ۲۷/۵ و ۲۵ بود. میانگین فشار خون سیستولی / دیاستولی در سه گروه بیماران نرموآلبومینوریک، میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک به ترتیب ۷۹/۱۲۸، ۸۲/۱۴۰ و ۸۷/۱۴۲ به دست آمد. در افراد نرموآلبومینوریک ۸۷/۱٪ را زنان و ۱۲/۹٪ را مردان شامل می‌شدند. در افراد میکروآلبومینوریک ۶۸٪ را زنان ۳۲٪ را مردان و در افراد ماکروآلبومینوریک ۶۱/۵٪ را زنان و ۳۸/۵٪ را مردان تشکیل می‌دادند.

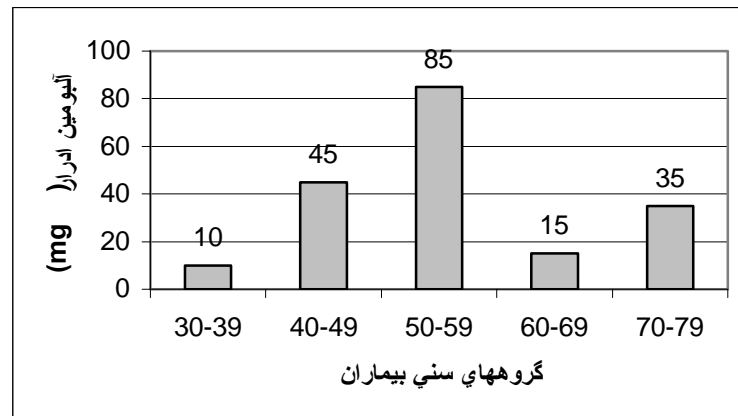
پرداخته می‌شد. نمونه‌های ادرار بیماران پس از دادن توضیح شفاهی و کتبی به آنها، طی یک نوبت ۱۲ ساعته از ۷ شب تا ۷ صبح درون ظرف پلاستیکی دهانه گشاد با استفاده از ماده نگهدارنده اسید بوریک جمع‌آوری شد و تا زمان آزمایش در محیط خنک نگهداری گردید و سپس جهت انجام کار یک نمونه به حجم ۱۰ درجه سانتیگراد از آن گرفته شد و پس از ۵ دقیقه سانتریفوژ با دور ۲۵۰۰ در دقیقه از ادرار شفاف لوله برای آزمایش استفاده شد. از بیماران نمونه خون جهت سنجش کراتینین خون و کراتینین ادرار نیز گرفته می‌شد. سنجش کراتینین براساس واکنش جافه از نوع کیتیک بود و برای کنترل کیفی آن از نمودار Levey-Jening استفاده گردید.

### یافته‌ها

بیشتر افراد مراجعه کننده در گروه سنی ۴۰-۶۰ سال قرار داشتند و کمترین گروه مراجعه کننده بین ۷۰-۸۰ ساله بودند (به ترتیب ۶۳٪ در برابر ۴/۹٪) از بیماران مورد بررسی که مجموعاً ۱۲۳ نفر بودند، ۸۰/۵٪ مؤنث و ۱۹/۵٪ مذکر بودند. فراوانی نسبی میکروآلبومینوری در بیماران ۲۰/۳٪ بود و بالاترین مقادیر دفع آلبومین در همین حدود در بیماران بین ۵۰-۵۹ ساله (۸۵mg/day) و سپس ۴۰-۴۹



شکل ۱- فراوانی نسبی وضعیت دفع آلبومین در ۱۲۳ بیمار دیابتی نوع ۲



شکل ۲- میانگین میزان دفع آلبومین در گروه‌های سنی مختلف

و برای مقایسه دقیق‌تر فراوانی نسبی باید در کنار انتخاب دقیق بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، تفاوت‌های ژنتیکی و نژادی (۹) در جمعیت مورد مطالعه، طول مدت ابتلا به دیابت، همراهی سایر عوارض دیابت به‌ویژه رتینوپاتی (که در بعضی مطالعات همراهی مستقلی را با شیوع فراوان‌تر میکروآلبومینوری نشان داده است) (۱۰)، نوع درمان‌های دریافت شده وضعیت چربی‌های خون (۱۱) پرفشاری خون (۱۲،۱۳) یا هر عامل دیگری که با آسیب کلیوی و پروتئینوری ارتباط غیروابسته‌ای نشان می‌دهد را مد نظر قرار داد. البته برای مقایسه آمارها حتماً به تفاوت‌های تکنیکی در مورد نحوه جمع‌آوری نمونه و نوع آزمایش انجام شده و حساسیت و ویژگی آن نیز توجه کرد. درصد هموگلوبین  $A_{1c}$  در افراد میکروآلبومینوریک بیشتر از افراد نرموآلبومینوریک است اما از آنجایی که طی این پژوهش رأساً اقدام به اندازه‌گیری این پارامتر نشده، بلکه به آزمایش‌های قبلی بیماران تکیه شده است و نیز به‌خاطر اینکه فقط ارقام مربوط به تعداد نسبتاً کمی (۴۲ نفر) قابل اطمینان و دسترسی بودند، مقایسه نسبت  $HbA_{1c}$  این دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. میزان پاکسازی کراتینین در افراد ماکروآلبومینوریک از دو گروه قبلی کمتر بود اما جالب آن است که این میزان در افراد میکروآلبومینوریک حتی بالاتر می‌باشد. البته این نتایج دور از انتظار نیستند و در مطالعات قبلی (۶) نیز نتایج مشابهی به‌دست آمده‌اند. در توجیه این پدیده باید گفت که در سال‌های نخست ابتلا به دیابت و همان ایامی که درگیری

## بحث

توزیع سنی بیماران مراجعه‌کننده ارقام قابل قبولی به‌دست داده‌اند چرا که اولاً بررسی محدود به بیماران دیابتی نوع ۲ است و لذا انتظار حضور بیماران جوان را نداریم و ثانیاً افراد بالای ۷۰ سال به احتمال بالایی دچار عوارض پیشرفته دیابت هستند و نه تنها جزو بیماران سرپایی دیابتی محسوب نمی‌شوند، بلکه به‌علت ناتوانی و از کار افتادگی کمتر و به درمانگاه دیابت مراجعه می‌کنند. علت فراوانی آشکار میزان مراجعه‌کننده نسبت به مردان به‌خوبی روشن نگردید، اگر چه می‌دانیم که سرعت پیشرفت به سمت بیماری کلیوی مرحله پایانی (ESRD) بعد از شروع نفروپاتی در مردان بیشتر از زنان است و به احتمال زیاد مردان درصد بالاتری از بیماران دیالیزی و پیوندی به علت دیابت را شامل می‌شوند؛ به همین دلیل نیز احتمالاً در گروه بیماران دیابتی سرپایی تعداد نسبتاً کمتری را تشکیل می‌دهند. از سوی دیگر شاید بتوان به نوعی نتیجه گرفت که مردان مبتلا به دیابت از نظر مراقبت‌های سلامت و پیگیری بیماری خود به دلایلی که جای بحث بیشتری دارند نسبت به زنان دیابتی در سطح پایین‌تری هستند.

رقم ۲۰/۳٪ که به‌عنوان فراوانی نسبی میکروآلبومینوری در بیماران این مطالعه بدست آمده است، در واقع نمی‌تواند با اصرار زیادی حتی در جمعیت هدف نیز مورد تأیید و یا احیاناً مورد تردید قرار گیرد. آمارهای گزارش شده حتی به دفعات متوالی از یک کشور نیز با یکدیگر متفاوت هستند

<sup>1</sup> End-stage renal disease

کلیه و پروتئینوری آشکار در مردان در مقایسه با زنان به وضوح چشمگیرتر است.

**پیشنهادها:** اقدامات پیشگیرانه در مورد نفریاتی دیابتی باید انجام گیرند. با توجه به نقش سبب‌شناختی (etiologic) اختلال کارکرد اندوتلیال عروق کلیه و التهاب مزمن که با اندازه‌گیری شاخص‌های آنها نظیر فاکتور فون ویلبراند و C-Reactive protein و... در دست تحقیق هستند (۹، ۱۸)، می‌توان با شناسایی اختصاصی‌تر و دقیق‌تر این عوامل به استفاده از داروهای ضد التهاب در پیشگیری یا ممانعت از پیشرفت ضایعات موجود فکر کرد. البته در این صورت همواره باید به نقش منفی این دارو بر ریزگردش (microcirculation) عروق کلیوی نیز توجه کافی مبذول گردد. در مورد اقدامات پیشگیرانه ذکر این نکته خالی از اهمیت نیست که چون با افزایش دفع آلبومین ادرار از ۲۰ mg/day به ۳۰ mg/day کاهش ناگهانی بارزی در GFR مشاهده می‌گردد (۱۹)، بهتر است که آستانه تشخیص موارد مثبت و شروع اقدامات پیش‌گیرانه را از ۳۰ mg/day به ۲۰ mg/day کاهش دهیم. با توجه به حساسیت و ویژگی قابل قبول نوارهای آزمون Micral (۲۰) که توانایی ارزیابی نیمه کمی آلبومین ادرار را دارند، توصیه می‌گردد با استفاده از این نوارها برنامه غربالگری بیماران دیابتی مبتلا به میکروآلبومینوری در دستور کار کلیه مراکز بهداشتی - درمانی کشور قرار گیرد. با شناسایی بیماران می‌توان آنها را برای بررسی‌ها و مراقبت‌های بیشتر و بهتر به مراکز درمانی مجهزتر ارجاع نمود و به این ترتیب شاید بتوان با کاستن از سرعت پیشرفت این دسته از بیماران به سمت ESRD، هم در امر مراقبت از آنها به پیشرفتهایی دست یافت و هم از بار هزینه‌های بعدی تحمیل شده به نظام سلامت کم کرد.

بدون علامت کلیه وجود دارد، دوره‌ای از بیش‌پالایش (hyperfiltration) جبرانی در کلیه‌ها دیده می‌شود که می‌تواند مربوط به بیماری باشد که پاکسازی و در واقع GFR (Glomerular Filtration Rate) بالاتری دارند در واقع کاهش GFR از موقعی دیده خواهد شد که بیمار وارد مرحله ماکروآلبومینوری و پروتئینوری آشکار شود (۱). در هر حال آنالیز آماری ارقام مربوط به پاکسازی کراتینین در سه گروه بیماران مذکور فاقد تفاوت معنی‌دار بود. بین طول مدت ابتلا به دیابت و میکروآلبومینوری ارتباط معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) وجود داشت. در واقع می‌توان نتیجه گرفت که هر چه از زمان پیدایش دیابت می‌گذرد، میزان آسیب کلیوی نیز بیشتر می‌شود. میزان دفع پروتئین ادرار در بیماران مسن‌تر به‌طور قابل توجهی بیشتر از افراد جوان‌تر است و این یافته با مطالعات قبلی که بین ازدیاد سن و افزایش دفع آلبومین ادرار رابطه مثبتی یافته‌اند (۱۴)، همخوانی دارد. آنالیز آماری مقادیر BMI رابطه‌ای معنی‌دار ولی معکوس بین آلبومین ادراری و BMI را نشان داد. لازم به ذکر است که این یافته کاملاً مخالف بسیاری از بررسی‌ها و مطالعات قبلی است (۱۵-۱۷).

اعداد خام فشار خون سیستولی و دیاستولی مؤید بالاتر بودن آنها به ترتیب در افراد میکروآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک هستند اما در آزمونهای آماری، این تفاوتها معنی‌دار نبودند. در مورد توزیع جنسی بیماران نیز چنانچه دیده می‌شود اگر چه در گروه اول میزان زنان به وضوح بسیار بیشتر از مردان است، هر چه به سمت نارسایی کلیه در بیماران پیش می‌رویم و بر شدت آلبومینوری افزوده می‌شود، این تفاوت به نفع افزایش نسبی درصد مردان تغییر می‌کند. از این‌رو می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که پیشرفت نسبی به سمت نارسایی مزمن

## مآخذ

1. Stewart C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press; 1992.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL, Schmitt B (editors). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Pennsylvania: WB Saunders company; 1999.
3. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Baltimore: Mosby; 1996.
4. Cecil RL, Bennett JC, Goldman L (editors). *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.
6. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19th edition. Pennsylvania: WB Saunders; 1996.
7. Bishop ML. *Clinical Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
8. Mogensen CEO. Prediction of clinical diabetic Nephropathy in NIDDM patients. *Diabetes* 1990; 36: 761-7.
9. Islam N. Ethnic differences in correlates of microalbuminuria in NIDDM: the role of acute phase response. *Diabetes Care* 1998; 21: 385-8.
10. Gilbert RE. Early nephropathy predicts vision-threatening retinal disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of American Society of Nephrology*.1998; 9: 85-9.
11. Smulders YM. Can reduction in hypertriglyceridemia slow progression of microalbuminuria in patients with NIDDM? *European Journal of Clinical Investigation* 1997; 27: 997-1002.
12. Sochett EB. Ambulatory blood pressure monitoring in IDDM adolescents with and without microalbuminuria. *Journal of Diabetes Complications* 1998; 12: 18-23.
13. Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control and renal involvement - longitudinal studies in white NIDDM patients. *American Journal of Hypertension* 1997; 9(pt 2): 1895-973.
14. Selloy JV. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA* 1990; 11: 1954-60
15. Tai TY, Chuang LM, Tseng CH, Wu HP, Chen MS, Lin BJ. Microalbuminuria and diabetic complications in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients: a prospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1990; 9: 59-63.
16. Molnar M, Wittman L. Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Medical Science Monitor* 2000; 6: 929-36.
17. Unigbe E. Microalbuminuria and associated factors in newly diagnosed diabetics. *Nigerian Postgraduate Medical Journal* 2001; 8: 187-92.
18. Stehouwer CD. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1157-62.
19. Rachmani R. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 49: 187-94.
20. Neuman RG, Bonomini LV, Braunstein SN. Evaluation of new rapid office test for microalbuminuria and its comparison to fully quantitative radioimmunoassay. *Diabetes Care* 1990; 13: 1069-73.