

Endokrinoloji

Diabetin Dejeneratif Komplikasyonlarının Prediktörü (Ön Habercisi): Mikroalbuminüri

Dr.Şükrü YENİCE*
Dr.Osman MÜFTÜOĞLU*
Dr.Nisbet YILMAZ**
Dr.Saliha YALÇIN**

İnsülinin keşfi ile (Banting-Best 1920) diabetliler daha uzun bir yaşam süresine kavuştuklarından hastalığın dejeneratif komplikasyonları ve bunlara bağlı klinik faktörler önem kazanmaya başlamış, dejeneratif komplikasyonların çok erken dönemlerde belirlenip önlenmesi konu ile ilgili hekimlerin başlıca amacı haline gelmiştir. Dejeneratif komplikasyonların içinde morbidite ve mortalitesi hayli yüksek olan diabetik nefropatinin erken dönemde teşhisi ile ilgili çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamıştır (1). Bu günkü bilgilerimize göre diabetik nefropati klinik olarak belirginleşmeden evvel böbreklerin yapısında ve fonksiyonlarında bazı değişiklikler görülmektedir (2). Bunlar mikroalbuminüri, glomeruler hiperfiltrasyon ve nefromegali'dir.

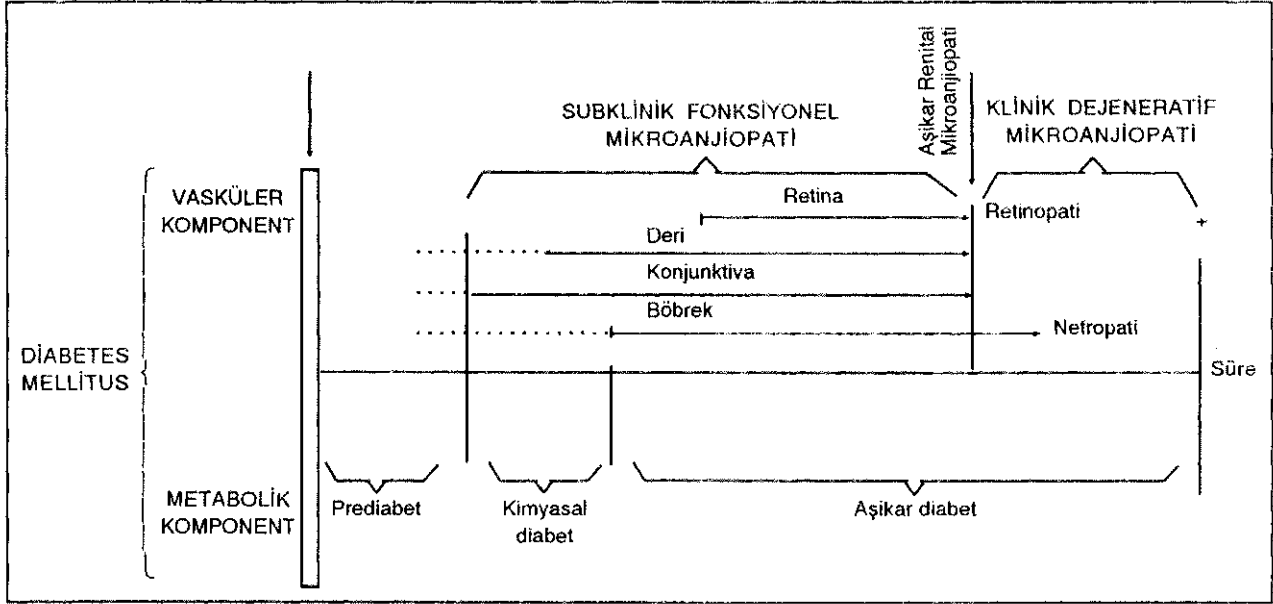
Mikroalbuminüri İdrarda albumin itrahının 24 saatlik normal miktarından fazla fakat rutin laboratuvar yöntemleriyle belirlenebilecek düzeyde olmadığı dönemdeki subklinik artışı ifade eder. Genel olarak normal sınırlardaki renal albumin itrahi için normal albumin ekskresyonu, bu sınırı aşan değerlerde ise mikroalbuminüri terimi kullanılmaktadır. Sağlıklı insanlarda 24 saatlik idrarda albumin itrahi 40 mg'ı geçmemektedir (3-7). Bu değer değişik yöntemlerdeki farklılık dikkate alınarak kabul edilebilen maksimum miktarı 150 mg/24 saattir (8,9). Değişik araştırmacılar insuline bağımlı diabetlilerde mikroalbuminüri sıklığının %16 ile %40 arasında bulmuşlardır. Bulunan oranların farklılığı araştırmada kullanılan yöntemler ile incelemeye alınan grupların sayı, yaş, cins, diabet tipi, diabet süresi bakımından farklı olmalarından ileri gelmektedir (10-15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda mikroalbuminürinin diabetlilerde nefropatinin yanısıra proliferatif retinopatinin ve aterosklerotik kalp hastalığının da ön habercisi olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (6,16-20). Ayrıca diabetik nöropatinin de mikroalbuminüri ile ilişkisi ortaya konmuştur (21,22). Mikroalbuminüri döneminde böbrek fonksiyonlarında rutinlaboratuvar yöntemleriyle herhangi bir bozukluk saptanmamaktadır. Mikroalbuminüri sınırının aşılması halinde ise aşikar proteinüri ile birlikte değişik dere-

celerde renal fonksiyon bozukluğu tesbit edilebilir (20,23,24). Mikroalbuminüri diabetin erken döneminde aralıklı olup metabolik kontrol sağlanmadığı takdirde sürekli hale gelir ve yıllık ortalama %25 kantitatif artış gösterir (2,25). Bu durumda mikroalbuminüri diabetik nefropatinin ilk habercisi olmaktadır. Mikroalbuminüri saptanan diabetlilerde mikroalbuminüri düzeyinin artışı ile diabetin metabolik kontrolü ve kan basıncı arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Metabolik kontrolün bozuk olduğu diabetlilerde mikroalbuminüri düzeyi artmakta ve giderek aşikar proteinüri yerleşmekte, albumin ekskresyonundaki artış ile paralel olarak da kan basıncı yükselmektedir (7,10,26,27). Ne var ki mikroalbuminürinin azalması ile böbrek yetmezliğinin önleneyeceği ve kardiyovasküler mortalitenin azalacağı hususu henüz tartışma konusudur (22). İnsulin tedavisi ile düzenli bir metabolik kontrolün sağlandığı diabetlilerde mikroalbuminüri düzeyinin giderek azaldığı görülmüştür (4,28-30). düşük proteinli beslenmenin de mikroalbuminüriyi azalttığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu durumun düşük proteinli diyetin glomeruler hiperfiltrasyonu azaltıcı etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2).

Glomeruler hipertiltrasyon ve nefromegali diabetik nefropatideki diğer erken değişikliklerdir. Glomeruler hipertiltrasyon hemen daima böbrek volümündeki bir artış ile birliktedir (30). Nefromegalide böbrek tubuluslarında hiperplazi ve hipertrofi, glomerullerde ise sadece hiperplazi vardır. Glomeruler hiperplazide glomeruler filtrasyon yüzeyi dolayısıyla glomeruler filtrasyon hızı (GFR) artar. GFR artışı ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki henüz tam aydınlatılamamış olmakla birlikte GFR artışının da mikroalbuminüri gibi diabetik nefropatinin prediktörü olduğu düşünülmektedir. Sıkı bir metabolik kontrol mikroalbuminüride olduğu gibi GFR artışını da azaltmaktadır (2,32-34).

Vasküler lezyonların diabet için karakteristiği diabetik mikroanjiopatidir. Klinik olarak diabetik mikroanjiopati fonksiyonel ve klinik dejeneratif mikroanjiopati olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel mikroanjiopati

* Ankara Numune Hastanesi I. Dahiliye Kliniği
**Ankara Numune Hastanesi
Metabolizma ve Endokrinoloji Kliniği, ANKARA



Şekil 1. Diabetin çeşitli safhalarında mikrovasküler hastalığın progresyonu.

hangi organı tutarsa tutsun mikrosirkulasyondaki perméabilite artışı ve vasküler tonus azalışı ile sonuçlanır. Mikroalbuminürik diabetlilerde elektron mikroskobu ile glomeruler ayakçı çıkıntılarının (foot process) genişliğinin normalden daha fazla olduğunun gösterilmesi de bunu kanıtlamaktadır (35). Glomeruler kapillerdeki bu fonksiyonel değişikliklerin dejeneratif vasküler değişiklikler başlamadan önce geliştiği düşünülmektedir (Şekil 1). Aynı değişiklikler retinal damarlarda da olmaktadır (36). Bu fonksiyonel dönemde mikrosirkulasyondaki perméabilite artışı GFR ve renal albumin ekskresyonundaki artışa, bu da mikroalbuminüriye yol açmaktadır (30,36).

Mikroalbuminüriyi daha iyi açıklayabilmek için proteinürinin fizyopatolojisine kısaca değinmekte yarar vardır. Nefron böbreğin fonksiyonel birimi olup iyi bir filtrasyon sistemi gibi görev yapar. Moleküllerin ana filtrasyon bariyeri olan glomeruler bazal membrandan geçmeleri molekülün büyüklüğüne ve elektrik yüküne bağlıdır. Büyük moleküller filtrasyon bariyerine takıldığı gibi negatif yüklü moleküller de pozitif yüklü moleküllere göre daha az filtrasyona uğrarlar. Bunun sebebi filtrasyon bariyerini oluşturan glomeruler bazal membrandaki elektrik yükü selektivitesinin esasını bu membrandaki sabit anyonik yerleşim ve epitelyal hücre örtüsünün oluşturmasıdır. Elektriksel yönden negatif yüklü filtrasyon bariyeri albumin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlar. Zira kapiller duvara fikse olmuş sialik asit gibi maddelerin oluşturduğu negatif yükler albumin gibi diğer negatif yüklü molekülleri itme eğilimindedirler (37,38). Glomeruler filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar glomeruler bazal membran elektrik yükünde azalmaya yol açar. Bu durum albumin gibi moleküllerin selektif hiperfiltrasyonu için uygun ortam hazırlar. Böylece kontrolsüz diabette mikrosirkulasyondaki dejeneratif değişiklikler sonucu

glomeruler kapillerdeki negatif yüklerin kaybı söz konusu olmakta, bunun takiben de albumin ekskresyonu giderek artarak mikroalbuminüri ile sonuçlanmaktadır. Kötu metabolik kontrol devam ettiği sürece de mikroalbuminüri yerini aşikar proteinüriye bırakmaktadır. Daha ileride GFR'de azalmaya başlar (8,39).

Diabetik nefropatinin erken döneminde mikrosirkulasyonda meydana gelen değişikliklerin oluşmasında anjiotansin ile prostaglandinin sekresyonu ve metabolizmasını düzenleyen vazoaaktif kontrol mekanizmalarındaki değişikliklerin ve hiperfibrinojeneminin de rolü vardır (5,39-41). Yetersiz metabolik kontrol hiperglisemiye bu da antiagregan etkili prostasiklinlerin sentezinde azalmaya yol açmaktadır (19). Buna ilaveten trombositlerde tromboksan A₂ sentezinde artmakta ve sonuçta trombositlerin agregasyon ve adezyonu belirginleşmektedir (42-44). Gerçektende diabetlilerde bir hiperkoagulabilite hali söz konusu olup fibrinoliz ile koagulasyon arasındaki denge fibrinoliz aleyhine bozulmuştur (45). Hiperkoagulabilite vasküler fonksiyon bozukluğu ile birlikte diabetlilerde trombus oluşumunu kolaylaştırır.

Diabetlilerde lipid metabolizmasının bozulması özellikle HDL kolesterol düzeyindeki azalma damar duvarında lipid birikiminin artmasına yol açarak ateroskleroz oluşumunu hızlandırır ve mikroanjyopatiji kolaylaştırır (37,46).

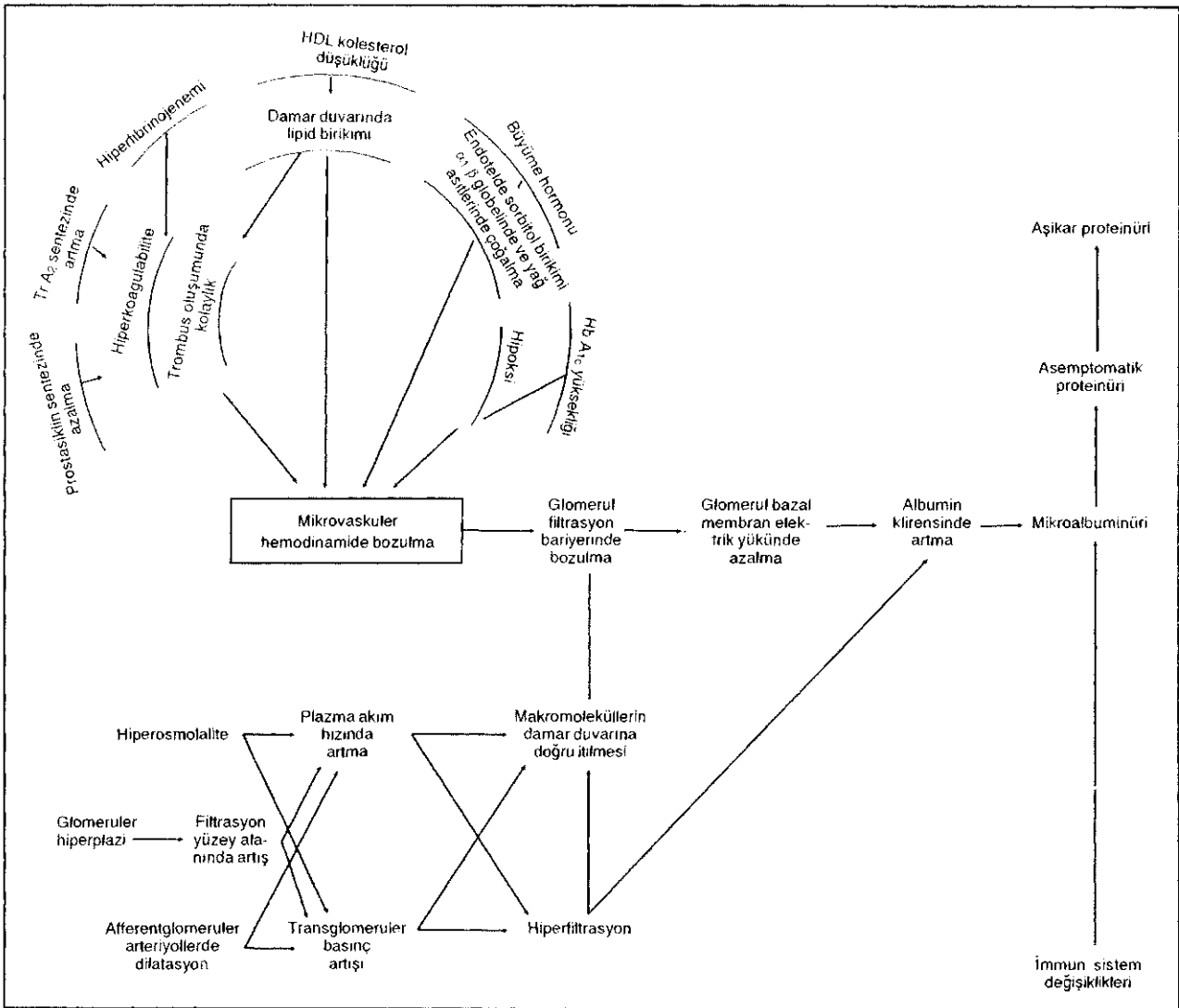
insülininin de ateroskleroz gelişimine katkısı vardır. Sato 1 yıl süre ile insülin verilen normal sıçanlarda yoğun ateroskleroz geliştiğini göstermiştir. Kontrol grubunda ise ateroskleroz gelişimi görülmemiştir (47). Nitekim insülinin küçük damar endotel proliferasyonu üzerindeki direkt etkisi de kanıtlanmıştır (48). insülinin kana verilmesi yerine oral preparatlarla sağlıklı insanlarda olduğu gibi enterohepatik siklusa girmesi sağana

rak bu tür etkilerinin giderilmesine çalışılmaktadır (49).

Diabette mikrosirkulasyonun bozulmasına hiperosmolalite ile normal hemoglobine göre oksijen afinitesi daha fazla olan glikozite hemoglobinin yol açtığı hipoksi de sebep olabilir (30). Zaten normotansif ve aşikar nefropati olmayan insüline bağımlı diabetlilerde glikolize hemoglobindeki artış da albumürininin major prediktörlerinden kabul edilir (50).

Diabetlilerde mikrovasküler hasara yol açan bir diğer faktör büyüme hormonudur. Büyüme hormonu insulin aktivitesini azaltarak alfa ve beta globulinlerde ve plazma serbest yağ asitlerinde artışa yol açarak etkili olabileceği gibi hiperglisemi ile birlikte endotel hücrelerinde sorbitol üretimini kolaylaştırmak sureti ile kollagen hidroksiprolinin artmasına yol açarak mikroanjiopati oluşmasına katkıda bulunabilir. Hipofizektomi ile kapiller frajilitenin kısmen de olsa düzelmesi bu görüşe destek olarak gösterilmektedir (27,51). Mikroanjiopati patogenezi için ileri sürülen görüşlerden

birisi de "plazmatik vaskulozis" hipotezidir. Bu hipoteze göre mikroanjiopatinin sebebi mikrosirkulasyondaki filtrasyon basıncının veya mikrovasküler dolaşımdaki permeabilitenin artışıdır. Yukarıda sözü edilen faktörlerle plazma proteinleri ekstravazasyona uğramakta, damar duvarında protein birikimi gelişmekte (plazmatik vaskulozis), sonuç olarak ta diabetik mikroanjiopati ortaya çıkmaktadır (30,52). Diabetik mikroanjiopatide başlangıç lezyonu kapiller bazal membran kalınlığındaki artmadır. Bazal membran kalınlaşması glomeruler kapillerlerde elektron mikroskopik tetkik ile diabetin başlangıcından ortalama 1.5 yıl sonra gösterilmektedir (53). Zamanla ışık mikroskobunda PAS+subendotelial depolanmalarda tesbit edilir. PAS+ depozitlerin ve bazal membran kalınlaşmasının bazal membran materyalinin aşırı üretimi sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (54). Vasküler duvarda biriken fibrinöz materyal bir süre sonra kollagen gibi boyanan aselluler amorf bir yapı halini almaktadır. Psödokollagen denen bu yapının plazmatik proteinlerin damar duvarından geçişi sonucu oluştuğu ileri sürül-



Şekil 2. Mikroalbuminüri fizyopatolojisinin özet şeması.

mekte ve plazmatik vaskulozis hipotezi için kanıt olarak kabul edilmektedir (52). Buna karşı görüşte olanlar glomeruler bazal membran kalınlaşmasından artışın diabetin başlangıcından ancak 1.5 yıl sonra görülebilir hale gelmesi nedeniyle diabetin erken devresindeki transglomeruler albumin pasajındaki artışın bu şekilde izah edilemeyeceğini ileri sürmektedirler ne varki 1 yıldan daha az süreli diabetlilerde hatta bazı prediabetik olgularda bile kapiller bazal membran kalınlaşması olabileceği bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (55,56). OGTT bozukluğu veya aşikar diabet bulunmayıp ta idiyopatik nefrotik sendrom ve azotemi nedeniyle tetkik edilirken diabetik glomeruloskleroz tespit edilen bazı ol-

gular saptanmış olup bu olguların potansiyel diyabetli olduğu bildirilmiştir (57).

Yukarıda diabetik mikroanjyopati ve dolayısıyla mikroalbuminuriye yol açıcı faktörler olarak gösterilen mekanizmalar dışında immun sistem ile ilgili değişikliklerin de albumin ekskresyon hızında artışa sebep olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim insuline bağımlı diabetiklerde T-lenfosit aktivasyonundaki artışın proteinüriyi başlatıcı faktörlerden biri olduğu bildirilmiş, serum C4 kompleman faktör seviyesi düşük olan diabetlilerde albumin ekskresyon hızının arttığı ileri sürülmüştür (58-60) (Şekil 2).

KAYNAKLAR

1. Stadler G, Schmidt R. Severe functional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in untreated diabetes mellitus during childhood. *Ann Paediatr* 1959;193:129-38.
2. Viberti GC, Bending JJ. Preventive approach to diabetic kidney disease. *Contr Nephrol* 1988; 61:91-100.
3. Bent-Hensen I, Feldt-Rasmussen E, Kverneland A, Decked T. Transcapillary escape rate and relative metabolic clearance of glycated and nonglycated albumin in type-I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30:2-4.
4. Beyer Mears A, Del Val M, Cruz E, Murray FT. Proteinuria associated with hypertension and diabetes mellitus. *Pharmacology* 1988;36:188-97.
5. Jensen T, Steneer S, Deckert T. Abnormalities in plasmas concentrations lipoproteins and fibrinogen in type-I (insulin-dependent), diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31:142-5.
6. Mogensen CE, Viostrup J, Ehlers N. Microalbuminuria predicts proliferative diabetic retinopathy. *Lancet* 1985; 1(8444): 1512-3.
7. Parving H-H, Noer I, Deckert T. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability. *Diabetologia* 1976; 12:161-6.
8. Mogensen CE, Osterby R, Andersen HJ. Early functional and morphological vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17:71.
9. Mullis P, Kochli HD, Zupping K, Schvarz HP. Intermittent microalbuminuria in children with type-I diabetes mellitus without clinical evidence of nephropathy. *J Pediatr* 1988; 147:385-8.
10. Berglund J, Linz P, Adamson U. Microalbuminuria in long term insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1987; 222:333-8.
11. Chlouverakis C. An immun assay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963 Nov; 2:913-6.
12. Skrha J, Preusicova S. Comparison of N-acetyl-b-glucosaminidase and albuminuria with clinical findings of microangiopathy in type-I diabetes mellitus. *Clinical Chimica Acta* 1985; 166:135-41.
13. Sachett E, Daneman D. Screening tests to detect microalbuminuria in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1988; 11 (5):244-8.
14. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW. Proteinuria in diabetes mellitus. Role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int* 1982; 21:714-20.
15. Malachi JMK, Cesar A, Carolyn SF, Fred W. Microalbuminuria in clinical practise. *Arch Intern Med.* 1991 Sep;151(9):1745-7.
16. Borch-Johnsen KJ, Anderson JK, Devkert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type-I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28:590-6.
17. Jarret RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, et al. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. *Diab Med* 1981; 1:17-9.
18. L'esperence A. Diabetic retinopathy. *MerClin N Amer* 1978; 624:767.
19. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, El Gaharl MR, Murrels T. Coronary heart disease and urinary albumin excretion in type-II (non-insulin dependent) diabetic patient. *Diabetologia* 1988;31:82-7.
20. Roberto M, Ottavio G, Guiseppe P, Giorgio O and Others. Microalbuminuria in type-I (Insulin-dependent), diabetic patients with and without retinopathy. *Acta Diabetol Lat* 1989 Apr-Jun 26(2):163-70.
21. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kid Int* 1987; 31:673-89.
22. Jennings P. Microalbuminuria in diabetic care *Scott Med J* 1990 Oct; 35(5):132-3 (35 Ref).
23. Eunice ML, Larson RE. Inunction of insulin and prostacyclin production in the rat. *diabetes* 1982; 31:454.
24. Viberti GC, Jarret RJ, Mahmut U, Hill RD. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in iffsulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 26:1430-2.
25. Wiseman MJ, Viberti GC, Mackintosh D, Jarret RJ. Glycemia, arterial pressure and microalbuminuria in type-I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 38:581-3.

26. Parving H-H, Oxenball B, Swendsen PA, Christiansen JS. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100:550-5.
27. Lundeeek K, Christiansen NJ, Jensen VA, Johansen K, Hansen AP, Orskov H, Osterby R. Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet*, 1970; 11: 131-3.
28. Parving H-H, Smidth UM, Frusberg B, Bonnevie N, Anderson AR. A prospective study and glomerular filtration rate, arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981; 20:457-61.
29. Morell B, Porr O, Bay U, Froesch R. Microalbuminuria and nerve conduction velocity in type-I diabetics during conventional therapy and during continuous i.v. Insulin infusion. *Acta Diabetol* 1981; 21:303-13.
30. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin P-E. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1:1190-2.
31. Rasch R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. *Diabetologia* 1980; 18:413-6.
32. Mc Kenna M. Albumin excretion rate is the preferred way to report microalbuminuria-a study in normal people. *Journal of Clinical Immunassay* 1987; 10:151-5.
33. Mogensen CE, Osterby R, Andersen HJG. Early functional and morphological vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17:71.
34. Wiseman MJ, Vibetri G, Mackintosh D, Jarret RJ. Glycemia, arterial pressure and microalbuminuria in type-I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28:581-3.
35. Ellis EN, Steffes MW, Chavers B, Mauer SM. Observations of glomerular epithelial cell structures in patients with type-I diabetes mellitus. *Kidney Int* 1987; 32:736-41.
36. Ditzel J. Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 1968; 17(6):388-95.
37. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *New Eng J Med* 1988; 298:826-33.
38. Gambaro G, Boggia B, Cicerello E, Mastrosimone S, Manzano G, Borsatti A, Crepaldi G. Abnormal erythrocyte charge in diabetes mellitus, link with microalbuminuria. *Diabetes* 1988; 37:745-8.
39. Mogensen CE. Progression in nephropathy in long term diabetes with proteinuria and effect of initial hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976:36.
40. Lutjens A, Velde AA, Veen EA. Glycosylation of human fibrinogen in vivo. *Diabetologia* 1985; 28:87-9.
41. Valdorf-Hansen F. Coagulability in diabetes. *Acta Med Scand (suppl)* 1967:147-57.
42. Cowell CT, Rogers S, Sillnk M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type-I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1981; 20:457-61.
43. Mauer SM, Steffes MW, Brown DM. The kidney in diabetes. *The Am J of Med* 1981; 70:603-12.
44. Ziboh VA, Mauris H, Lord J, Cagle WD, Lucky W. Increased biosynthesis of thromboxan A? by diabetic platelets. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:223.
45. Yalçın S, Kural T. Diabetik mikroanjyopati ve fibrinolitik aktivite. *Türk diabet yillığı*, 1979:247.
46. Winocour PH, Durrington PN, Ishoya M, Andersen DC, Cohen H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoprotein in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294:1648-51.
47. Sato Y, Shiarlshl S, Oshida T, ishiguro T, Sakomato N. Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyper insulinism in wistar rats. *Diabetes* 1989;38:91 -6.
48. Bar RS, Siddle K, Dolash S, Boes M, Drake M. Actions of insulin like growth factors I and II in cultured microvessel endothelial cells from bovine adipose tissue. *Metabolism* 1988; 37:714-20.
49. Gwinup G, Ellias AN, Domurat ES. Insulin and C peptid levels following oral administration of insulin in Intestinal-enzyme protected capsules (Abstract). *Clin Res* 1990;38:8A.
50. Watts GF, Harris R, Shaw KM. The determinants of early nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: A prospective study based on the urinary excretion of albumin. *Q J Med* 1991 Apr; 79(288):365-78.
51. Mc Millan DE. Plasma protein changes, blood viscosity and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1976; 25 (Suppl. 1-2): 858.
52. Lendrum AC. The hypertensive diabetic kidney as a model of the so called collagen diseases. *Canad Med Ass J* 1963 March; 2:442-52.
53. Osterby R. Early phase in the development in diabetic glomerulopathy. *Arhus Stiftsbogtrykkei*, 1975.
54. Spiro RG. Effect of diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane. *Diabetes* 1971; 20 (10): 641-8.
55. Ditzel J. Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* 1968; 17(6):388-95.
56. Gotz FC, Hartmann JF, Lazarow A. Electron microscopy of human glomerulus in early diabetes. *J Clin Invest* 1960; 39:991.
57. Robert AM, Alan L, Ramesh K. Diabetic glomerulosclerosis without concurrent diabetes mellitus. *South Med J* 1988 Dec; 81 (12):1573-7 (20 Ref).
58. Bending JJ, Lobo-yeo, Vergani D, Viberti G. Proteinuria and activated T-lymphocytes in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1988; 37:507-11.
59. Chiarelli F, Varrotti A, La Penna G, Morgese G. Low serum C4 concentrations in type-I diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1988; 147:197-8.
60. Vergani D, Johnston CB, Abdullah H, Barnett AH. Low serum C4 concentrations: An inherited predisposition to insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1983; 286:926-8.