

Microalbuminúria em população não diabética como marcador precoce de nefropatia

Microalbuminuria in non diabetic population as an marker of nephropathy

Autores

Marcos Rodrigues¹

Cristiane Bitencourt Dias²

¹ Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira.

² Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 27/10/2015.

Data de aprovação: 27/10/2015.

Correspondência para:

Marcos Rodrigues.

Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira.

Rua Pedro de Toledo, nº 1800, V. Clementino, São Paulo, SP, Brasil.

CEP: 04039-004

E-mail: rodrigues1201@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160029

RESUMO

Introdução: Anos antes da evolução para diabetes mellitus tipo II, o paciente pode conviver com um período chamado pré-diabetes. A patogênese envolvida no pré-diabetes é a resistência à insulina. **Objetivo:** Discutir a frequência de microalbuminúria em população não diabética, porém com risco metabólico aumentado, e avaliar a existência de correlação da microalbuminúria com dados do metabolismo glicídico. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 132 pacientes não diabéticos que apresentassem um ou mais fatores de risco para alteração do metabolismo glicídico: hipertensão arterial; obesidade; parentes em primeiro grau com diabetes; indivíduos das etnias hispano-americanas, asiáticas e afro-americanas; mães de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) ou que apresentaram diabetes gestacional; dosagens séricas em jejum de HDL colesterol 250 mg/dL. **Resultados:** A frequência de microalbuminúria anormal para o método ocorreu em 16%, havendo presença de menores valores de HDL-colesterol e clearance de creatinina nessa mesma população. Considerando a amostra como um todo houve correlação positiva da microalbuminúria com a creatinina sérica e com o ácido úrico. **Conclusão:** Nosso estudo sugere que a microalbuminúria seja avaliada como marcador de nefropatia incipiente em população não diabética com risco metabólico aumentado.

Palavras-chave: albuminúria; *diabetes mellitus*; estado pré-diabético; insuficiência renal crônica.

INTRODUÇÃO

Anos antes da evolução para *diabetes mellitus* tipo II (DM2), o paciente pode

ABSTRACT

Introduction: Years before the progression to *diabetes mellitus* type II patients can get by with a pre-diabetes called period. The pathogenesis involved pre-diabetes is insulin resistance **Objective:** This paper discusses the frequency of microalbuminuria in non-diabetic population, but with increased metabolic risk, and attempts to assess whether there is any correlation of microalbuminuria with data from glucose metabolism. **Methods:** A total of 132 nondiabetic patients who presented one or more risk factors for changes in glucose metabolism were included in the study: arterial hypertension; obesity; first-degree relatives with diabetes; individuals of Hispanic-American, Asian and African-American ethnicities; mothers of newborns who are large for gestational age (LGA) or who had gestational diabetes; serum measurements in fasting HDL cholesterol 250 mg/dL. **Results:** The results showed a frequency of abnormal microalbuminuria for the method in 16% of this population, and the presence of lower levels of HDL-cholesterol and creatinine clearance in this population. There was a positive correlation between microalbuminuria and serum creatinine and uric acid. **Conclusion:** Our study suggests that microalbuminuria be evaluated as a marker of incipient nephropathy in non-diabetic population with increased metabolic risk.

Keywords: *diabetes mellitus*; prediabetic state; chronic kidney disease; albuminuria.

conviver com um período chamado pré-diabetes. A patogênese envolvida no pré-diabetes é a resistência à insulina.¹⁻³ Ela se caracteriza pela captação subnormal

de glicose pelas células em resposta à insulina, tornando necessária elevada produção deste hormônio pelo pâncreas para a manutenção dos níveis glicêmicos normais, o que gera o estado de hiperinsulinemia.¹⁻³ Uns dos testes usados para avaliação da resistência à insulina é o índice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), que avalia a insulina endógena e a glicemia, considerado um método acurado para essa avaliação.³⁻⁶

O pré-diabetes pode estar associado a um maior risco de complicações antes mesmo da evolução para DM2. Em estudo de Rosenbaum *et al.*,⁷ foi observada a presença de microalbuminúria em pacientes pré-diabéticos e essa microalbuminúria foi considerada um marcador de disfunção endotelial e não somente de nefropatia. Outro estudo mostrou que a microalbuminúria foi significativamente maior em indivíduos com pré-diabetes em relação a grupo com glicemia normal.⁸ A associação da microalbuminúria com resistência à insulina em não diabéticos também já foi demonstrada.^{9,10}

A patogênese da microalbuminúria em casos de pré-diabetes ainda não está estabelecida. Conjectura-se a ação da hiperglicemia provocando lesão renal ou efeito direto da resistência à insulina em diversos órgãos desencadeando lesão endotelial.¹¹ Estudo de microalbuminúria em população geral foi relacionado a mortes de causas cardiovasculares e não cardiovasculares, reforçando novamente que a microalbuminúria poderia ser um marcador de lesão endotelial.¹²

Em estudo realizado em nosso serviço, observou-se pré-diabetes em 68% de uma população com aumentado risco metabólico.¹³ Desta forma, além da preocupação com a prevenção do DM2, segue-se a necessidade de avaliar a eventual existência de lesão endotelial nessa população.

Assim, realizamos este estudo com o objetivo de mostrar a frequência de microalbuminúria em população não diabética e de risco metabólico elevado, além de avaliar uma provável correlação da microalbuminúria com dados do metabolismo glicídico.

MATERIAL E MÉTODO

SELEÇÃO DE PACIENTES

Realizou-se estudo transversal, no período de janeiro a dezembro de 2010, para pacientes atendidos consecutivamente no ambulatório do Serviço de

Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira, que preenchessem os critérios de inclusão e aceitassem participar do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo 132 pacientes que apresentaram um ou mais fatores de risco para alteração do metabolismo glicídico, a saber: hipertensão arterial sistêmica (HAS); índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 Kg/m²; parentesco em primeiro grau com diabéticos; indivíduos das etnias hispano-americanas, asiáticas e afro-americanas; mães de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) ou que apresentaram DM gestacional; dosagens séricas em jejum de HDL colesterol < 35 mg/dL e triglicérides > 250 mg/dL.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico prévio de DM ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina. Presença de hematúria ou infecção urinária à época da inclusão.

PARÂMETROS ANALISADOS

Foram avaliados os seguintes dados antropométricos e clínicos: peso, estatura, cintura abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ), pressão arterial (PA) e índice de massa corpórea (IMC) calculado pela relação do peso em Kg pela altura ao quadrado em metros (Kg/m²). A CA foi avaliada com o paciente de pé, colocando-se uma fita inelástica no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior e ao final da expiração e a CQ ao nível do trocânter maior.¹⁴ Foi considerada HAS níveis de PA $\geq 140 \times 90$ mmHg em duas ocasiões diferentes ou uso de medicamentos hipotensores, independente dos níveis pressóricos.¹⁵

Em relação aos parâmetros laboratoriais, os pacientes foram submetidos ao teste oral de tolerância a glicose (GTT) 2 h após a ingestão de 75 g de glicose, além de dosagens séricas de glicose e insulina após 8 h de jejum, a serem utilizadas para o cálculo do índice HOMA-IR (Glicemia jejum (mmol/L) \times Insulina jejum (um/L)/22.5; valores referenciais ≤ 3.4).⁴ Os níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e creatinina foram realizados após 12 horas de jejum por métodos padrões e para cálculo do clearance de creatinina

utilizou-se a fórmula MDRD simplificada.¹⁶ A análise da microalbuminúria foi feita em amostra de urina de 24 horas pelo método quimioluminescência (valor de normalidade $\leq 20 \mu\text{g}/\text{minuto}$).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA PRÉ-DIABETES

Foram considerados como critérios para o diagnóstico de pré-diabetes uma única medida da glicemia de jejum com valores entre 100 a 125 mg/dL ou GTT ≥ 140 e ≤ 199 mg/dL.¹⁷

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados das variáveis numéricas foram expressos em média \pm desvio padrão, ou mediana com variação de quartil para as amostras sem distribuição normal, e em porcentagem para as variáveis categóricas. As diferenças das variáveis numéricas entre dois grupos foram avaliadas com o uso do teste *t Student* ou teste de Mann-Whitney quando apropriado. Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado. As correlações foram obtidas pela análise de correlação de Pearson ou Spearman quando apropriado. Valores com significância foram considerados quando $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do mesmo hospital sob N^o0112/11 e os sujeitos de pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Foram avaliados 132 pacientes, sendo 78 (59,0%) do sexo feminino e 54 (40,9%) do sexo masculino, com média de idade de $62,5 \pm 12,5$ anos, cujos principais fatores de risco metabólico foram: HAS em 70%, hipertrigliceridemia em 38,7% e obesidade em 39,6%, com média de circunferência abdominal de $100,5 \pm 12,8$ cm e mediana de IMC de 29,0 (26,0-33,3) kg/m^2 . Destacamos ainda que estes pacientes apresentaram glicemia de jejum de 100,0 (93,0-108,0) mg/dL, GTT de 138,0 (105,0-161,5) mg/dL, colesterol total de $201,8 \pm 40,5$ mg/dL, triglicerídeos de 136,0 (85,0-186,5) mg/dL, ácido úrico de $6,2 \pm 1,6$ mg/dL e microalbuminúria de 6,9 (4,1 - 13,6) $\mu\text{g}/\text{min}$.

Dos pacientes analisados, 21 (16%) apresentaram microalbuminúria $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$, considerado anormal para o método. Comparando o grupo com microalbuminúria normal ($n = 111$) em relação ao com microalbuminúria anormal ($n = 21$), observamos que os grupos analisados eram semelhantes em

relação à idade ($62,2 \pm 11,9$ vs. $64,2 \pm 15,6$ anos, respectivamente), IMC (29,0 (26,2-34,3) vs. 29,4 (25,7-33,0) kg/m^2 , respectivamente), frequência de HAS e dislipidemia (69,3 vs. 71,4 % e 66,6 vs. 66,6, respectivamente), glicemia de jejum 100,0 (93,0- 108,0) vs. 104,5 (99,5-112,5) mg/dL, respectivamente) e GTT (134,0 (105,0-160,0) vs. 143,0 (116,0-190,0) mg/dL, respectivamente), porém os pacientes com microalbuminúria normal possuíam maior nível sérico de HDL-colesterol ($50,9 \pm 13,0$ vs. $44,2 \pm 10,8$ mg/dL, $p = 0,03$, respectivamente), menores valores de creatinina sérica (0,9 (0,8-1,0) vs. 1,0 (0,9-1,4) mg/dL, $p = 0,01$, respectivamente) e maior *clearance* de creatinina ($72,7 \pm 18,1$ vs. $62,8 \pm 24,1$ mL/min/1,73m², $p = 0,03$, respectivamente) (Tabela 1).

Foi calculado o índice de HOMA-IR em 76 pacientes com mediana de 2,1 (1,0-3,8). Comparando esse índice nos pacientes com microalbuminúria normal ($n = 65$ que realizaram o índice) com os pacientes com microalbuminúria anormal ($n = 11$ que realizaram o índice), não observamos diferença estatística (2,0 (0,9-4,5) vs. 2,7 (2,1-3,2), respectivamente) (Tabela 1).

Separando os pacientes a partir do metabolismo glicídico, obtivemos 58 (44%) pacientes com valores normais de glicemia de jejum e GTT e 74 (56%) com pré-diabetes. A comparação da microalbuminúria entre estes pacientes demonstrou maiores valores de microalbuminúria no grupo pré-diabetes em relação ao euglicêmico, 7,5 (4,6-15,6) vs. 5,6 (3,4-9,2) $\mu\text{g}/\text{min}$, $p = 0,03$, respectivamente.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre microalbuminúria com glicemia ou GTT ou HOMA-IR ou entre dados antropométricos, também não houve correlação com dados de colesterol e triglicerídeos, entretanto, houve correlação positiva entre microalbuminúria e creatinina sérica ($r = 0,6$, $p < 0,0001$), Figura 1; e correlação positiva com nível sérico de ácido úrico ($r = 0,3$, $p < 0,001$), Figura 2.

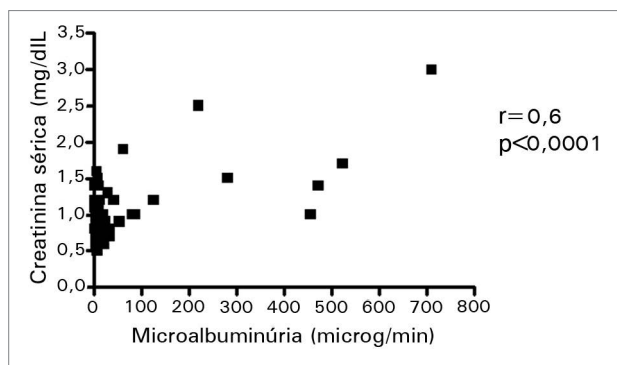
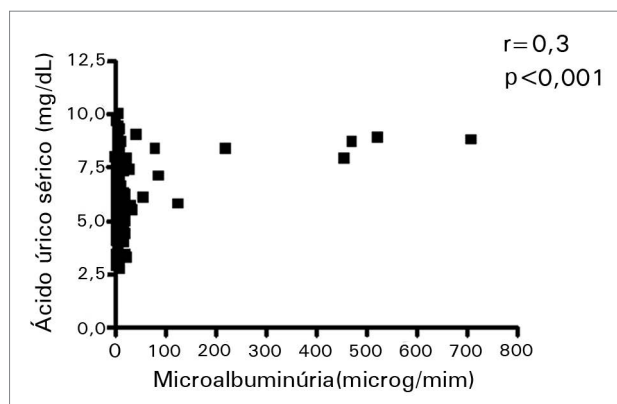
DISCUSSÃO

A microalbuminúria pode ser considerada um fator de risco cardiovascular independente dos fatores aterogênicos convencionais, como a pressão arterial, metabolismo glicídico, dislipidemia e o tabagismo, aumentando em 2,3 vezes o risco de eventos cardiovasculares.¹⁸ Sua definição de normalidade é baseada em pacientes com DM com níveis de

TABELA 1 COMPARAÇÃO DE DADOS ENTRE PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA NORMAL E ANORMAL

	Paciente com microalbuminúria normal (n = 111)	Paciente com microalbuminúria anormal (n = 21)	p
Idade (anos)	62,2 ± 11,9	64,2 ± 15,6	ns
IMC (kg/m ²)	29,0 (26,2-34,3)	29,4 (25,7-33,0)	ns
CA (cm)	100,6 ± 13,2	100,2 ± 10,9	ns
CQ (cm)	104,0 (99,0-115,0)	104,0 (98,5-110,0)	ns
Fatores de risco (n)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	ns
HAS (%)	69,3	71,4	ns
Dislipidemia (%)	66,6	66,6	ns
Glicemia de jejum (mg/dL)	100,0 (93,0-108,0)	104,5 (99,5-112,5)	ns
GTT (mg/dL)	134,0 (105,0-160,0)	143,0 (116,0-190,0)	ns
Colesterol total (mg/dL)	202,0 ± 40,9	201,1 ± 39,2	ns
HDL-colesterol (mg/dL)	50,9 ± 13,0	44,2 ± 10,8	0,03
LDL-colesterol (mg/dL)	124,3±36,6	122,9 ± 36,6	ns
Triglicérides (mg/dL)	135,0 (81,5-186,5)	136,0 (102,0-192,5)	ns
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,4)	0,01
Clearance de creatinina pelo MDRD (mL/min/1,73m ²)	72,7 ± 18,1	62,8 ± 24,1	0,03
HOMA-IR	2,0 (0,9-4,5)#	2,7 (2,1-3,2)*	ns
Ácido úrico (mg/dL)	6,1 ± 1,5	6,8 ± 1,7	ns
Microalbuminúria (µg/min)	5,8 (3,8-9,0)	55,0 (26,5-250,1)	< 0,001

IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência quadril, GTT: teste oral de tolerância à glicose, HAS: hipertensão arterial sistêmica. Ns: não significante. # n = 65, * n = 11.

Figura 1. Correlação da microalbuminúria com creatinina sérica**Figura 2.** Correlação da microalbuminúria com ácido úrico sérico

microalbuminúria capazes de prever sua evolução para nefropatia diabética. Na população dita saudável, 3 a 15% tem microalbuminúria $\geq 15 \mu\text{g}/\text{min}$, deixando dúvidas dos valores patológicos da microalbuminúria para população não diabética.^{18,19}

Em nosso estudo com pacientes livre de diabetes, porém, com risco metabólico aumentado, demonstrou-se que microalbuminúria anormal para o método ocorreu em 16% dos casos. Esses pacientes apresentavam maior creatinina sérica e menores níveis de HDL-colesterol. Além disso, encontrou-se correlação positiva da microalbuminúria com a creatinina sérica e com os níveis de ácido úrico.

Nossos achados de HDL-colesterol baixo nos pacientes com microalbuminúria anormal e que ao mesmo tempo tinham creatinina sérica mais elevada poderiam estar relacionados à patogênese de um nefropatia incipiente. Nível de HDL-colesterol elevado tem se mostrado protetor para doença arterial coronariana em vários estudos,^{20,21} sem uma avaliação de ser um fator de proteção contra o desenvolvimento de nefropatia, embora estudos tenham demonstrado que os indivíduos sem nefropatia têm níveis de HDL-colesterol mais elevados do que aqueles com nefropatia.²²⁻²⁷

Dados histopatológicos, epidemiológicos e evidências experimentais sugerem que a dislipidemia pode iniciar a lesão glomerular e contribuir para a progressão da doença renal.²⁸ Vários estudos demonstraram relação entre lipoproteínas plasmáticas e disfunção renal em diabéticos tipo 2 com microalbuminúria, nos quais encontrou-se associação positiva entre a microalbuminúria e a concentração plasmática de lipoproteínas contendo apolipoproteína E.²⁹ Outra análise realizada numa subpopulação do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), com o objetivo de determinar a associação entre lipídios plasmáticos e a perda de função renal, concluiu que os níveis de triglicérides e HDL-colesterol, mas não de LDL-colesterol, foram preditivos de risco aumentado de disfunção renal.³⁰ Os mecanismos que implicam a dislipidemia na progressão da doença glomerular seriam semelhantes aos envolvidos na aterosclerose.

Na última década, o ácido úrico tem sido reintroduzido como um mediador potencial de disfunção endotelial e doença renal. Níveis séricos de ácido úrico são correlacionados com resultados cardiovasculares negativos na população em geral.³¹ Estudos em animais implicam ácido úrico como causa de disfunção e inflamação endotelial e como um fator na progressão da doença renal.³² Estudo prospectivo com 1743 homens coreanos ao longo de cinco anos, mostrou, por meio de análise multivariada, que o ácido úrico sérico elevado seria um fator de risco independente para o desenvolvimento de microalbuminúria.³³ Não há uma explicação fisiopatológica para a correlação de microalbuminúria e níveis séricos de ácido úrico por ora, a não ser a própria perda de *clearance* de creatinina que leva a menor eliminação renal dessa substância.

Nosso estudo não mostrou correlação da microalbuminúria com glicemia de jejum, GTT ou HOMA-IR, porém os pacientes pré-diabéticos tiveram maiores valores de microalbuminúria em relação aos euglicêmicos. Dados sobre resistência à insulina e microalbuminúria ainda são escassos e duvidosos. Em um subgrupo de pacientes não diabéticos com hipertrigliceridemia foi encontrada uma excelente relação do HOMA-IR e microalbuminúria.³⁴ Nosso estudo pode ter falhado em mostrar relações com HOMA-IR em virtude do pequeno número de pacientes estudados.

Em conclusão, este estudo de pacientes não diabéticos demonstrou que aqueles com microalbuminúria normal possuíam maior nível sérico de HDL-colesterol, menores valores de creatinina sérica e maior *clearance* de creatinina, comparados aos com microalbuminúria anormal. Os pacientes com pré-diabetes tiveram maiores valores de microalbuminúria em relação ao euglicêmicos. A microalbuminúria ainda é o melhor marcador de nefropatia diabética, e pode estar associada ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, no entanto, esses dados são controversos para população não diabética. Entram em discussão também valores de normalidade da albuminúria para diferentes populações. Com esse estudo, sugerimos que a microalbuminúria em pacientes pré-diabéticos ou com risco metabólico seja avaliada como marcador de nefropatia incipiente. Entretanto, essas informações devem ser analisadas levando-se em consideração que nosso estudo foi realizado com número reduzido de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Cesaretti ML, Kohlmann Junior O. Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:190-7.
2. Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes* 2002;51:439-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.2.439>
3. Vasques AC, Rosado LE, Cássia GAlfenas Rd, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:32-9. PMID: 18345394 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000100006>
4. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/BF00280883>
5. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro Rde C, Franceschini Sdo C, Geloneze B, et al. Predictive ability of anthropometric and body composition indicators in the identification of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:72-9.
6. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:208-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200007>
7. Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR; Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Independent impact of glycemia and blood pressure in albuminuria on high-risk subjects for metabolic syndrome. *Clin Nephrol* 2004;61:369-76.
8. Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S. Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol Mon* 2013;5:741-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.5812/numonthly.7646>
9. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1626-34.

10. Wasada T, Katsumori K, Saeki A, Saito S, Omori Y. Urinary albumin excretion rate is related to insulin resistance in normotensive subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;34:157-62. PMID: 9069567 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(96\)01348-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(96)01348-4)
11. Friedman AN, Marrero D, Ma Y, Ackermann R, Narayan KM, Barrett-Connor E, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Value of urinary albumin-to-creatinine ratio as a predictor of type 2 diabetes in pre-diabetic individuals. *Diabetes Care* 2008;31:2344-8. DOI:<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0148>
12. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al.; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000031732.78052.81>
13. Matos LN, Giorelli Gde V, Saado A, Dias CB. Prevalence of prediabetes in patients with metabolic risk. *São Paulo Med J* 2011;129:300-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802011000500004>
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007;8:1-19.
15. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. *Rev Hipertens* 2010;13:6-66.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61. DOI:<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-S011>
18. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5. PMID: 15210602 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000133312.96477.48>
19. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.8.1992>
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
21. Genest J Jr. Genetics and prevention: a new look at high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiol Rev* 2002;10:61-71. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/00045415-200201000-00011>
22. Vannini P, Ciavarella A, Flammini M, Bargossi AM, Forlani G, Borgnino LC, et al. Lipid abnormalities in insulin-dependent diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Care* 1984;7:151-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.7.2.151>
23. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasmas concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988;31:142-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00276846>
24. Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1989;298:487-90. PMID: 2495077 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6672.487>
25. Lahdenperä S, Groop PH, Tilly-Kiesi M, Kuusi T, Elliott TG, Viberti GC, et al. LDL subclasses in IDDM patients: relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;37:681-8. PMID: 7958539 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00417692>
26. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2071-7. DOI:<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.12.2071>
27. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:817-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00164.x>
28. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:92-6. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.92
29. Takemura T, Yoshioka K, Aya N, Murakami K, Matumoto A, Itakura H, et al. Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int* 1993;43:918-27. PMID: 8479130 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.129>
30. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58:293-301. PMID: 10886574 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x>
31. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000034910.58454.FD>
32. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42. PMID: 15840020 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
33. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest* 2014;44:4-12. PMID: 24111493 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12180>
34. Lin CY, Chen MF, Lin LY, Liao CS, Lee YT, Su TC. Insulin resistance is the major determinant for microalbuminuria in severe hypertriglyceridemia: implication for high-risk stratification. *Intern Med* 2008;47:1091-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0696>