

Correlazione tra insorgenza di proteinuria precoce e decorso clinico del rene trapiantato. Esperienza di un singolo centro

B. Infante, G. Stallone, A. Schena, S. Di Paolo, G. Grandaliano, F.P. Schena

Dipartimento Emergenza Trapianti D'Organo, DETO, Divisione di Nefrologia, Università degli Studi di Bari - Policlinico, Bari

Correlation between the onset of early proteinuria and the outcome of renal transplantation. Experience of a single centre

Background. Proteinuria is associated with an increased risk of renal failure. In chronic kidney transplant failure it is associated with poorer graft outcome.

Materials and methods. In our Unit 405 renal transplants were performed between April 1992 and December 2001. We analysed 1) the main causes of post-transplant proteinuria and 2) the prognostic significance for graft outcome in patients with a minimum follow-up of 6 months.

Results. Early proteinuria was associated with a higher incidence of chronic allograft nephropathy (CAN) and de novo/recurrent nephropathies. Graft outcome was poorer in patients with early persistent proteinuria.

Conclusions. Proteinuria after renal transplantation increases the risk of graft failure. We can, therefore, hypothesize that a graft biopsy is the best way to reveal the causes of proteinuria so that therapeutic interventions, which have been shown to reduce proteinuria, can be applied immediately. (G Ital Nefrol 2002; 19: 446-50)

KEY WORDS: Proteinuria, Renal transplantation, Chronic allograft nephropathy, Graft outcome

PAROLE CHIAVE: Proteinuria, Trapianto di rene, Nefropatia cronica del trapianto, Decorso clinico del trapianto

Introduzione

Con l'aumento del numero dei trapianti, lo sviluppo di insufficienza renale cronica (IRC) è diventata la principale causa di malattia del trapianto (1). La patogenesi sembra essere multifattoriale e legata a fattori immunologici e non immunologici (2). Pertanto, il termine Rigetto Cronico è ormai sostituito da Nefropatia Cronica del Trapianto.

Diversi Autori hanno tentato di individuare i differenti parametri associati allo sviluppo di IRC del trapianto (3, 4) identificando come uno dei principali fattori di rischio, lo sviluppo di proteinuria glomerulare che può comunque essere secondaria a fenomeni di rigetto acuto, glomerulonefriti de novo o recidivate (5).

La proteinuria è infatti una delle principali manifestazioni di patologia renale e può di per sé complicare le varie nefropatie parenchimali (6). Rappresenta un segno di specifico danno renale ed è considerata un noto marcatore di

danno da iperfiltrazione (7). Una proteinuria elevata è infatti considerata un fattore predittivo di peggiore sopravvivenza della funzione renale nella maggior parte delle nefropatie (8). Inoltre, qualunque sia la sua causa, la proteinuria è in grado da sola di esercitare un effetto deteriorante in corso di malattia renale (8, 9).

Lo sviluppo di proteinuria post trapianto riconosce una genesi multifattoriale che include la nefropatia cronica del trapianto, il rigetto acuto, la tossicità da Ciclosporina e le glomerulonefriti de novo o recidivate (10-13).

Il ruolo dei fattori immunologici e non immunologici per lo sviluppo della proteinuria post-trapianto non è ancora del tutto conosciuto. La biopsia renale è il modo migliore per individuare le cause di proteinuria (14) anche se, spesso, non porta ad una diagnosi definitiva a causa dell'origine multifattoriale della proteinuria stessa e per la possibile sovrapposizione di diversi quadri istologici causati da vari fattori nell'organo trapiantato (15).

Lo sviluppo di proteinuria è il risultato dell'alterazione della permeabilità selettiva del glomerulo dovuta a due meccanismi principali:

1. Selettività di dimensioni, ossia la capacità del glomerulo di impedire il passaggio di macromolecole nello spazio del Bowman;

2. Selettività di carica, la capacità della membrana di impedire il passaggio di molecole con carica negativa rispetto a quelle di uguale dimensione cariche positivamente (16).

Pertanto, una significativa riduzione della distribuzione del numero di cariche anioniche nella membrana basale si accompagna a livelli di proteinuria post trapianto > 1g/24 ore (17), così come l'integrità delle cellule epiteliali della membrana basale appare importante per la preservazione della selettività di dimensioni (18).

Mediante tecniche di misurazione della clearance di destrano e destransolfato è stato possibile caratterizzare la permeabilità selettiva glomerulare in pazienti portatori di trapianto renale con diversi livelli di proteinuria (19, 20). In pazienti con proteinuria < 1 g/24 ore l'unica anomalia rilevabile sembrava essere un difetto di selettività di carica, mentre l'alterata selettività di dimensioni era presente in pazienti con proteinuria nel range nefrosico. Dal punto di vista istopatologico, tale alterazione correla con lo sviluppo di glomerulopatia del trapianto, di frequente riscontrato in pazienti con insufficienza renale cronica del trapianto, indicativa di prognosi infausta (21).

Gli obiettivi principali di questo lavoro sono pertanto: 1) l'individuazione delle principali cause di comparsa di proteinuria post-trapianto; 2) valore prognostico di tale marcatore sulla funzione dell'organo trapiantato.

Materiali e metodi

Nel nostro Centro dall'aprile 1992 al dicembre 2001 sono stati eseguiti 405 trapianti di rene (321 da donatore cadavere, 84 da donatore vivente).

L'analisi qui riportata include pazienti con almeno 6

mesi di follow-up e con presenza di proteinuria precoce > 0.3 g/24 ore in non meno di due controlli consecutivi. Durante il periodo di osservazione i pazienti erano sottoposti a diversi protocolli terapeutici immunosoppressivi.

Intendiamo per proteinuria precoce la comparsa di tale anomalia entro i primi 6 mesi post trapianto. In base ai livelli quantitativi di proteinuria, abbiamo individuato due possibilità (presente/assente) e quattro gruppi: 1) assenza di proteinuria; 2) proteinuria lieve, compresa fra 0.3 e 1 g/24 ore; 3) proteinuria moderata, compresa fra 1 e 3 g/24 ore; 4) proteinuria grave, o nefrosica, superiore a 3 g/24 ore.

Per caratterizzare le eventuali cause coinvolte nella patogenesi dello sviluppo di proteinuria, sono stati confrontati, nelle diverse categorie, età e sesso del donatore, età e sesso del ricevente, numero di HLA-mismatches, tempo di ischemia fredda, episodi di rigetto acuto, ritardata ripresa funzionale del trapianto, creatininemia alla dimissione, ad uno, tre e cinque anni post-trapianto.

Per la statistica descrittiva sono state utilizzate la media e la deviazione standard, la probabilità di sopravvivenza dell'organo trapiantato è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meyer, una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Risultati

Dei 405 pazienti analizzati, 131 presentavano proteinuria precoce (32.3%). La proteinuria era lieve in 62 pazienti (15.3 %), moderata in 57 pazienti (14.1%) e severa in 12 pazienti (2.9%).

La Tabella I mostra che i vari gruppi non presentavano sostanziali differenze per caratteristiche dei donatori e dei riceventi, per tempi di ischemia fredda, numero di HLA mismatches. È interessante notare che i casi di ritardata ripresa funzionale dell'organo trapiantato erano maggiormente frequenti nel gruppo di pazienti con proteinuria lieve, mentre la percentuale di rigetti acuti risultava più alta nel gruppo di pazienti con proteinuria moderata, seb-

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI PROTEINURIA

	No proteinuria (< 0.3 g/24 ore)	Proteinuria lieve (<1 g/24 ore)	Proteinuria moderata (1-3 g/24 ore)	Proteinuria severa (>3 g/24 ore)
N. pazienti	274	62	57	12
Sesso donatore M/F	150/24	33/29	39/18	4/8
Sesso ricevente M/F	180/94	41/21	42/15	10/2
Media età donatore (anni)	40.28 ± 18.33	45.04 ± 14.88	45.78 ± 16.93	40.16 ± 10.06
Media età ricevente (anni)	43.93 ± 13.68	42 ± 11.56	34.68 ± 13.60	34.76 ± 11.32
Tempo medio d'ischemia fredda (ore)	12.96 ± 5.39	10.13 ± 6.10	8.05 ± 6.98	6.75 ± 4.5
Media HLA MM	3.16 ± 0.81	2.95 ± 0.78	2.88 ± 0.63	3.08 ± 0.29
Rigetto Acuto (%)	2.5	9.6	12.2	0
Ritardata ripresa funzionale (%)	27.7	43.5	26.3	8.3

TABELLA II - CORRELAZIONE FRA PROTEINURIA E CREATININEMIA ALLA DIMISSIONE, A 1, 3 E 5 ANNI POST TRAPIANTO. * P<0.05

	No proteinuria (< 0.3 g/24 ore)	Proteinuria lieve (<1 g/24 ore)	Proteinuria moderata (1-3 g/24 ore)	Proteinuria severa (>3 g/24 ore)
sCr dimissione (mg/dl)	3.5 ± 1	1.88 ± 0.68	1.72 ± 1.08	1.52 ± 0.42
sCr 1 anno (mg/dl)	1.4 ± 0.50	1.63 ± 0.47	1.63 ± 0.55	1.52 ± 0.47
sCr 3 anni (mg/dl)	1.5 ± 0.52	1.59 ± 0.45	1.6 ± 0.59	2.08 ± 1.45
sCr 5 anni (mg/dl)	1.31 ± 0.27	1.41 ± 0.34	1.2 ± 0.47	2.15 ± 1.48*

TABELLA III - PREVALENZA DI NEFROPATIE, RIENTRO IN DIALISI ED EXITUS NEI DIVERSI GRUPPI DI PAZIENTI

	No proteinuria (< 0.3 g/24 ore)	Proteinuria lieve (<1 g/24 ore)	Proteinuria moderata (1-3 g/24 ore)	Proteinuria severa (>3 g/24 ore)
Nefropatia cronica del trapianto N. casi (%)	10 (3.6)	4 (6.4)	22 (38.6)	4 (33.3)
Nefropatia de novo N. casi (%)	1 (0.3) (GNE)	1 (1.6) (IgAN)	4 (7) (2 GNM, 1 GNLM, 1 GSF)	2 (16.6) (GNM)
Recidiva nefropatia di base N. casi (%)	1 (0.3) (Polimiosite)	2 (3.2) (IgAN)	4 (7) (2 IgAN, 1 SEU, 1 GNMP)	3 (25) (GSF)
Emodialisi N. casi (%)	25 (9.1)	0	18 (31.6)	5 (41.6)
Exitus N. casi (%)	17 (6.2)	0	2 (3.5)	0

Abbreviazioni: GNE (glomerulonefrite extracapillare); IgAN (IgA nefropatia); GNM (glomerulonefrite membranosa); GNMP (glomerulonefrite membrano-proliferativa); GNLM (glomerulonefrite a lesioni minirife); GSF (glomerulosclerosi focale); SEU (sindrome emolitico-uremica)

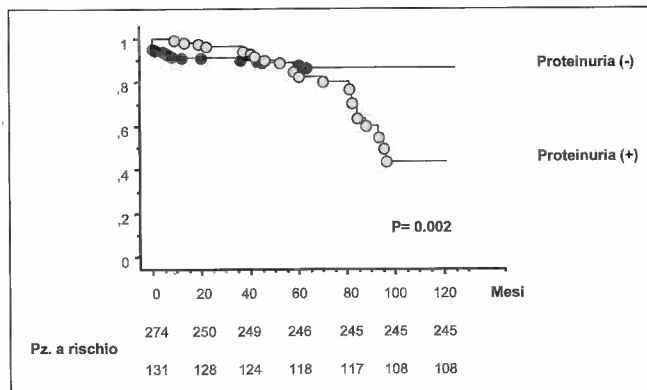


Fig. 1 - Curva di sopravvivenza dell'organo trapiantato. Comparazione tra paziente senza proteinuria vs paziente con proteinuria.

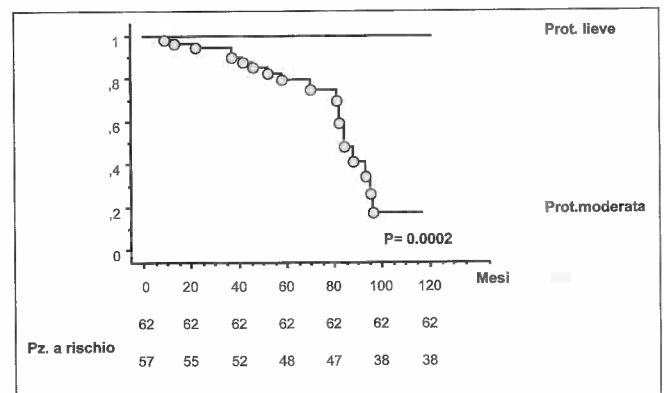


Fig. 2 - Curva di sopravvivenza dell'organo trapiantato. Comparazione tra paziente con proteinuria lieve vs paziente con proteinuria moderata.

bene per la notevole disomogeneità delle 4 categorie considerate, tale differenza non risultasse statisticamente significativa (Tab. I).

L'andamento della creatininemia considerata alla dimissione, ad 1, 3 e 5 anni post trapianto mostra un netto peggioramento nei pazienti con proteinuria nefrosica (Tab. II).

Nei quattro differenti gruppi abbiamo inoltre analizzato la frequenza delle nefropatie, del rientro in dialisi e dell'exitus, dovuto per il 90% a complicanze cardiovascolari (Tab. III). È interessante notare la maggior prevalenza

di nefropatia cronica del trapianto nei pazienti con proteinuria di grado moderato (38.6%) e severo (33.3%). Fra le nefropatie de novo la più frequente appare la glomerulonefrite membranosa mentre, in accordo con i dati della letteratura, le recidive più frequenti sono rappresentate dalla glomerulosclerosi focale e dalla nefropatia a depositi mesangiali di IgA.

Abbiamo, infine, valutato il decorso clinico dell'organo trapiantato confrontando il totale dei pazienti senza e con proteinuria (Fig. 1) e pazienti con proteinuria lieve versus

pazienti con proteinuria moderata (Fig. 2). Le curve di sopravvivenza ottenute mostrano un decorso clinico nettamente peggiore nei pazienti con proteinuria rispetto a quelli con assenza di proteinuria ($p = 0.002$). Nell'ambito del gruppo di pazienti proteinurici, eliminando i 12 casi di proteinuria nefrosica, si nota un rapido deterioramento della funzione renale nei pazienti con proteinuria moderata rispetto ai pazienti con proteinuria lieve ($p = 0.0002$) (Fig. 2).

Discussione

Precedenti studi hanno dimostrato che le principali cause di perdita dell'organo trapiantato sono la nefropatia cronica del trapianto (22), la ritardata ripresa funzionale ed il danno immunologico (insorgenza di rigetto acuto), associati con un aumentato rischio di sviluppo di proteinuria (23); tale associazione potrebbe essere correlata al danno da iperfiltrazione mediato dalla perdita di massa renale. L'iperfiltrazione è infatti considerata un'importante causa di insufficienza renale (24-26) e la proteinuria risulta essere un marcatore importante nell'ambito di tale disordine. Si può quindi affermare che sia fattori immunologici (rigetto acuto) che non immunologici (iperfiltrazione) siano coinvolti nei meccanismi patogenetici di sviluppo della proteinuria post trapianto (27).

È importante sottolineare che la proteinuria si associa negativamente con la funzione renale sia nei reni nativi, sia nei reni trapiantati e sembra avere anche influenza negativa sulla sopravvivenza del paziente incrementando significativamente il rischio di morte cardiovascolare e non (22). Un'alta incidenza di malattie cardiovascolari è infatti una ben nota complicanza nella popolazione trapiantata (28). È infatti altamente probabile che, dal punto di vista istologico, anche fenomeni di aterosclerosi giochino un ruolo importante nella genesi della nefropatia cronica del trapianto (29).

Molti Autori suggeriscono che la proteinuria possa essere direttamente responsabile dello sviluppo di danno renale, attraverso diversi meccanismi che includono una diretta tossicità tubulare e mesangiale (30). Come un singolo rene già esposto ad altri insulti, il rene trapiantato potrebbe, pertanto, essere particolarmente sensibile a questo tipo di danno; in tal senso, non sorprende il crescente interesse per la riduzione della proteinuria post trapianto attraverso l'utilizzo di ACE inibitori (31, 32) e/o calcio antagonisti (33, 34).

In particolare, gli ACE inibitori, determinerebbero, nei casi di proteinuria lieve, una riduzione dei livelli agendo sulla permeabilità selettiva alle cariche, mentre nei casi di proteinuria severa, una riduzione dei livelli mediante un'azione sulla permeabilità selettiva per dimensioni (35). Inoltre, è stato ipotizzato che un'aumentata perdita transcapillare di albumina sia la manifestazione di danno

vascolare (36, 37), motivo per cui la terapia con ACE inibitori non soltanto riduce la proteinuria, ma anche il rischio di morte cardiovascolare (38).

In accordo con i dati della letteratura, i risultati del nostro studio mostrano che l'insorgenza di proteinuria precoce post trapianto può essere considerata un fattore prognostico sfavorevole per l'outcome dell'organo trapiantato (39-41). Infatti, abbiamo osservato che questo effetto sembra essere indipendente dalla contemporanea funzione renale, valutata attraverso la misurazione dei livelli sierici di creatinina (Tab. II).

Possiamo, quindi, concludere che la comparsa precoce di proteinuria può essere considerata un fattore predittivo di ridotta funzione dell'organo trapiantato. La biopsia renale è un utile strumento per identificare ed ancor più discernere tra le diverse cause che portano alla comparsa di tale disordine. Infine, un'importante mezzo per tentare di migliorare la sopravvivenza del trapianto è la riduzione della proteinuria mediante trattamenti farmacologici adeguati e soprattutto precoci. Trials clinici in tal senso sono in corso ed una prima analisi ad interim sembra offrire risultati incoraggianti.

Riassunto

Premessa. La proteinuria si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di insufficienza renale ed a un peggior decorso clinico della funzione dell'organo.

Materiali e metodi. Fra l'aprile del 1992 e dicembre 2001 nel nostro centro sono stati eseguiti 405 trapianti. In questa popolazione di pazienti abbiamo analizzato: 1) le cause principali di proteinuria post-trapianto e 2) il suo valore prognostico per il decorso clinico del trapianto in pazienti con follow-up minimo di 6 mesi.

Risultati. La proteinuria precoce si associava ad una più alta frequenza di nefropatia cronica del trapianto e nefropatie (de novo e recidive); il decorso clinico del trapianto appariva peggiore nei pazienti con proteinuria precoce persistente.

Conclusioni. La proteinuria precoce post-trapianto aumenta il rischio di insufficienza renale del trapianto. Va sottolineato che una biopsia dell'organo trapiantato è il mezzo migliore per ricercare le cause di proteinuria e che gli interventi terapeutici adatti alla riduzione della stessa devono essere adottati precocemente.

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Barbara Infante

Dipartimento Emergenza Trapianti D'Organo - DETO

Divisione di Nefrologia - Università degli Studi di Bari

Policlinico

Piazza G. Cesare, 11

70124 Bari

Bibliografia

1. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1491-9.
2. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266-79.
3. Barnas U, Schmidt A, Haas M, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 82-5.
4. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factor. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
5. First RM, Vaidya PN, Maryniak RK, et al. Proteinuria following transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 607-12.
6. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In: *The kidney*. Brenner BM, ed. Philadelphia: WB Saunders 1996: 1137.
7. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the pregressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
8. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765-71.
9. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure—as casual components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-8.
10. First MR, Vaidya PN, Maryniak Rk, et al. Proteinuria following transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984, 38: 607-12.
11. Bear RA, Aprile M, Sweet J, et al. Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, prognostic importance. *Transplant Proc* 1988, 20: 1235.
12. Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, et al. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35-41.
13. Castela Am, Grino JM, Seron D, et al. Pathological differential diagnostics of proteinuria and late failure after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 110.
14. Croker BP, Salomon DR. Pathology of the renal allograft. In: *Renal pathology*. Tisher CC, Brenner BM, eds. Philadelphia: JB Lippincott 1989; 1518.
15. Tullius SG, Heemann U, Hancock WW, et al. Long-term kidney isografts develop functional and morphologic changes that mimic those of chronic allograft rejection. *Ann Surg* 1994, 220: 425-30.
16. Barnas U, Mayer G. Glomerular proteinuria in renal transplant patients: Mechanisms and treatment. *Kidney Int* 1997; 52: S78-80.
17. Chakrabarti S, Diocee M, Henry S, et al. Loss of anionic sites on the glomerular basement membrane in transplant glomerulopathy. *Nephron* 1994; 66: 136-9.
18. Daniels BS, Deen WM, Mayer G, et al. Glomerular permeability barrier in the rat: Functional assessment by *in vitro* methods. *J Clin Invest* 1993; 92: 929-36.
19. Oberbauer R, Haas M, Regele H, et al. Glomerular permeselectivity in proteinuric patients after kidney transplantation. *J Clin Invest* 1995; 96: 22-9.
20. Borchhardt KA, Yilmaz N, Haas M, et al. Renal function and glomerular permeselectivity late after living related donor transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 47-51.
21. Habib R, Broyer M. Clinical significance of allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 1993; 44: S95-8.
22. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438-44.
23. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Falcon TG, et al. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 1999, 67: 561-8.
24. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 66-71.
25. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late graft loss. *Kidney Int* 1995, 46: 1470-7.
26. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1450-6.
27. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
28. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, et al. Ischemic heart disease, major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-8.
29. Volmer E, Bosse A, Bogeholz J, et al. Apolipoproteins and immunohistological differentiation of cells in the arterial wall of kidneys in transplant arteriopathy. *Path Res Pract* 1991; 187: 957-61.
30. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765-71.
31. Oppenheimer F, Flores R, Cofan F, et al. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in renal transplantation with proteinuria. *Transplant Proc* 1995; 27: 2235.
32. Barnas U, Schmidt A, Haas M, et al. The effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on excretory kidney function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1822-7.
33. van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, et al. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995; 25: 77-82.
34. Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, et al. Management of moderate to severe hypertension and proteinuria by nifedipine retard and perindopril after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1995; 44: 299-305.
35. Morelli E, Loon N, Myer TW, et al. Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1990; 39: 76-82.
36. Nannipieri M, Rizzo L, Rapuano A, et al. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 1.
37. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologica* 1986; 29: 282-8.
38. HOPE study group. Effects of amipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-60.
39. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, et al. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham Study. *Am Heart J* 1984; 5: 1347-52.
40. Damsgaard EM, Roland A, Jorgensen OD, et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-303.
41. Damsgaard EM, Roland A, Jorgensen OD, et al. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in early diabetic patients and on-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993; 36: 1030-6.

Giunto in Redazione il 3.6.2002
Accettato il 20.8.2002