

TİP İKİ DİYABETLİ OLGULARDA SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU VE MİKROALBUMİNÜRİ İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP of DIASTOLIC DYSFUNCTION AND MICROALBUMINURIA in TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Didem DERELİ
Harun YENİCE
Murat AKYURT
Ebru YÜKSEL ÖZBAL
Ziya GÜNAL

SUMMARY

AIM: The early stage relationship of diabetic nephropathy and cardiomyopathy, which are the microangiopathic complications of diabetes mellitus, were investigated in 80 non insulin dependent diabetic (NIDDM) patients and 40 matched healthy control subjects.

MATERIAL and METHOD: Three groups were made for this study: Forty diabetic patients (NIDDM) who had microalbuminuria made the first group, forty diabetic patients (NIDDM) who did not have microalbuminuria the was second group and forty healthy volunteers formed the control group. Onset of diabetes age was the same in Group 1 and 2. Fractional shortening, ejection fraction, left ventricular end diastolic posterior wall thickness, the ratios of early and atrial late peaks (E/A ratio) were measured by 2-D and Doppler echocardiography.

RESULTS: No differences were found in systolic function among the three groups. Left ventricular end diastolic posterior wall thickness was measured, it was significantly higher in Group 1 than in Group 2 and in Group 3, although all subjects had left ventricular end diastolic posterior wall thickness within the normal limits. Interventricular septum thickness was the same in all three groups. Unlike Group 2 and 3, there was left ventricular diastolic dysfunction in Group 1.

CONCLUSION: It is concluded that diastolic dysfunction and microalbuminuria occurred concurrently in the early stage of diabetes mellitus. Periodic echocardiographic controls in microalbuminuric diabetic patients are recommended.

(Key Words: Diabetic Nephropathy, Diabetic cardiopathy, Doppler Echocardiography.)

3. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.Z Günal Kli. Şefi,
Uz.Dr.H Yenice, Dr.M Akyurt, Dr.D Dereli)
Çocuk Kliniği (Dr.E Özbal)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Tepecik -İZMİR

Yazışma :Dr. Didem DERELİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarından olan nefropati ve diyabetik kardiyomiyopati'nin erken dönemde birbirleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmada üç grup oluşturuldu: Mikroalbuminüri olan Tip II diyabetli 40 olgu (1. Grup), mikroalbuminüri olmayan Tip II diyabetli 40 olgu (2. grup), mikroalbuminüri olmayan Tip II diyabetli 40 sağlıklı olgu (3. Grup). Grup 1 ve 2 arasında diyabet süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tüm olguların, iki boyutlu ve Doppler ekokardiografi ile fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu arka duvar kalınlığı, diyastol sonu ventriküler bölme kalınlığı pek erken diastolik pik (E), pik geç (atrial) diyastolik hız (A), erken ve geç piklerin oranı (E/A) oranları ölçüldü.

BULGULAR: Her üç grupta sistolik fonksiyonlar açısından fark yoktu. Sol ventrikül diyastol sonu arka duvar kalınlığı, tüm olgularda normal sınırlar içinde idi. Buna rağmen, Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'den anlamlı derecede yüksek değerler bulundu. diyastol sonu Ventriküler septum değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Grup 1'de sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanırken, Grup 2 ve 3'te yoktu.

SONUÇ: Diyabetik nefropatinin erken bulgusu olan mikroalbuminüri ile diyabetik kardiyomiyopatinin erken bulgusu olan sol ventrikül diyastolik bozukluğun birlikte gelişmektedir. Mikroalbuminüri saptanan her diyabetik olguda periyodik Doppler ekokardiografi kontrollerinin yapılması yararlı olacaktır.

(Anahtar Sözcükler: Diyabetik Nefropati, Diyabetik Kardiyopati, Doppler Ekokardiyografi.)

Diyabetes mellituslu olgularda, metabolik bozukluklara bağlı olarak meydana gelen miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına "Diyabetik kardiyomiyopati" denmektedir (1). Ancak, hipertansif, kapak bozukluğu, diyabetik kardiyomiyopatinin erken bulgusu olabilir (2,3). Bazı kaynaklarda (4-7) ise, erken dönemde sol ventrikül bozukluğu saptanamamıştır.

Sistolik fonksiyon bozukluğu diyabetik kardiyomiyopatinin geç bulgusudur. Diyabetik hastalardaki, ölüm riskinden koroner damar hastalığı kadar sorumludur (1,3). Diyabetik nefropati, diyabetik mikroanjiopatik komplikasyonlar arasındadır. Erken tanı ve tedavi ile hastanın ölüm riski önemli oranda azalır, yaşam kalitesi artar. Tedavinin geç başlaması, kaçınılmaz olarak kronik böbrek yetmezliğine doğru işleyen bir süreci başlatır. Diyabetik nefropatinin erken bulgusu, mikroalbuminüridir. Bu evrede saptanabilen hastaların tedavisi ile renal fonksiyonlar düzeltilmektedir (8,9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 1988 ile Ekim 1998 tarihleri arasında İzmir Tepecik SSK Eğitim Hastanesi 3.Dahiliye kliniğinde yapılmıştır. İncelemeye alınan, yaşları 40-50 arasındaki 286 Tip II DM'lü olgudan belirlenen koşullara uygun 80'i seçildi. Çalışmada üç grup oluşturuldu: Mikroalbuminüri olan Tip II diyabetli 40 olgu (1. Grup), mikroalbuminüri olmayan Tip II diyabetli 40 olgu (2. Grup) ve herhangi bir hastalığı saptanmayan 40 sağlıklı olgu (3. Grup).

1. Hastaların diyabet süreleri 5 ile 10 yıl arasında (ortalama 7,4 yıl) değişmekteydi.

2. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalar şeker regülasyonları için Oral antidiyabetik kullanan hastalar arasında seçildi. Mikroalbuminüri olup insülinoterapiye ikna edilenler uygun dozda insülin tedavisi ayarlanarak taburcu edildi.

2. Hastaların anamnezlerinde, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya anjini pektoris öyküsü yoktu. Hastalar, koroner gevşetici veya tansiyon ilacı almıyorlardı.

3. Olguların, sabah 10 dakikalık dinlenme sonrası, oturur durumda, sağ koldan, aynı tansiyon aleti ile 3 ayrı gün yapılan tansiyon ölçümlerinin ortalaması alındı. Bu ortalamanın 140/90 mm Hg'ı aştığı hastalar çalışmaya alınmadı.

4. Fizik muayenelerinde kalp damar sistemi normal olarak değerlendirilen ve iki boyutlu veya Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde güç kusuru veya kapak lezyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların telekardiyografileri normaldi ve EKG'lerinde koroner damar hastalığı veya enfarktüs bulgusu yoktu.

5. Olguların hemoglobin Alc (HbAlc) düzeyi Hitachi 911 otoanalizatöründe, Boehringer Mannheim HbAlc kiti kullanılarak ölçüldü. Kanında HbAlc değeri %8'den fazla olan olgular, çalışma dışı bırakıldı.

6. Hastaların çalışan rutin biyokimya, tam kan ve idrar tetkiklerinde böbrek hastalığını düşündürecek bir bulgu yoktu. Mikroalbuminüri saptanan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu bulunmuyordu.

7. Hastalarda mikroalbuminüri bakışı için 3 kez 20'şer gün ara ile Boehringer Mannheim firmasının Micral-test II stripleri ile sabah idrarında inceleme yapıldı. Üç kez olumlu sonuç alınanlar mikroalbuminürik, üç kez olumsuz sonuç alınanlar normoalbuminürik kabul edildi. Bir veya iki olumlu değeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra tüm hastaların ve kontrol grubunun 24 saatlik idrarı radyoimmunesey yöntemiyle (Pharmacia AB, Uppsala, Sweden) incelendi. Böylece 20 ile 200 mg/gün arasında değerler mikroalbuminüri olarak belirlendi.

Kontrol grubu olarak yaş ve cins uyumlu 40 sağlıklı şahıs alındı. Ortalama yaş $44,8 \pm 2,9$ idi. Kontrol grubundaki kişilerin ailelerinde diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik damar hastalığı bulunmamasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki her olguya oral glukoz tolerans testi yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan olgular çıkarıldı. Tüm kontrol gru-

bunun tansiyon arterlel ve EKG'leri normaldi.

Tüm olguların ekokardiyografik kayıtları alınmadan önce 20-30 dakika dinlenmeleri sağlandı. Daha sonra sol yana yatar durumda parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört ve iki boşluk konumlarında Toshiba Sonolayer SSA-270A ekokardiyografi cihazıyla 2,5 MHz elektronik prob kullanılarak değerlendirildi.

Önce M mode ve iki boyutlu ekokardiyogram incelemesi yapılarak sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları hacimleri (sırasıyla SVSSH, SVDSH) hesaplandı.

$$SVSSH = (SVSSÇ \times 7) / (SVSSÇ + 2,4),$$

$$SVDSH = (SVDSÇ \times 7) / (SVDSÇ + 2,4),$$

$$\text{Fraksiyonel kısalma (FK)} = (SVDSÇ - SVDSH) / SVDSH \times 100,$$

$$\text{Ejeksiyon fraksiyonu (EF)} = (SVSSH - SVSSH) / SVSSH \times 100$$

formüllerinden hesaplandı. Ventriküller arası ve sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlıkları ölçüldü. Daha sonra apikal dört boşluk görüntüsünden mitralkapak uçları seviyesinde pulsed wave Doppler tekniği ile alınan kayıtlara; pik erken diyastolik hız (E), pik geç (antiral) diyastolik hız (A), erken ve geç piklerin oranı (E/A) değerleri ölçüldü.

İstatiksel analizler: Bütün değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. İstatistiksel analizler (tek yönlü varyans analizi, Tukey-HSD test) bilgisayarda SPSS 6.0 for Windows ve Windows 97 Excell programları kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇ VE BULGULAR

Gruplarla ilgili karakteristik özellikler Tablo 1' de görülmektedir.

TABLO 1: GRUPLARIN ÖZELLİKLERİ

ÖLÇÜTLER	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
YAŞ (YIL)	44,3 \pm 2,5	44,3 \pm 2,7	44,8 \pm 2,9
DIABET SÜRESİ (YIL)	7,1 \pm 1,4	7,5 \pm 1,4	
ORTALAMA ALBUMİNÜRİ (mg/G)	119,9 \pm 28	13,3 \pm 3,6	12,7 \pm 3,4

TABLO 2: M-MOD EKOKARDİOGRAFİK SONUÇLARI

ÖLÇÜTLER	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
FK%	38,8±2,8	38±0,3	38,2±2,7
EF%	70,4±0,3	70,9±5	71,1±3,7
SVDSAD	9,6±1	8,6±1	8,1±0,9
DSİVS	8,8±1	8,8±1,2	8,7±1,2

FK: fraksiyonel kısalma; EF: ejeksiyon fraksiyonu; SVDSAD; sol ventrikül diyastol sonu arka duvar; DSİVS; diyastol sonu ventrikül arası bölme kalınlığı

TABLO 3: DOPPLER EKOKARDİOGRAFI SONUÇLARI

ÖLÇÜTLER	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
E,cm/sn	48,3±2,3	61,6±4,7	63,9±4,8
A,cm/sn	52,7±2,5	43,3±2,3	42,2±2,0
E/A oranı	0,9±0,07	1,41±0,1	1,53±0,1

Olguların yaşları karşılaştırıldığında her üç grup arasında, anlamlı ($p>0,05$) bir fark saptanmadı. Diyabet süreleri açısından da Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

Grupların sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıkları ve sistolik fonksiyonları Tablo 2'de görülmektedir.

Sistolik fonksiyon parametreleri olan FK ve EF değerleri açısından her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sol ventrikül diyastol sonu arka duvar kalınlıkları (AD) değerlendirildiğinde Grup 1 ile 2 arasındaki fark ve Grup 1 ile 3 arasındaki fark anlamlı ($p>0,05$) olarak saptanırken, Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark anlamsız ($p>0,05$) olarak değerlendirildi. Grupların ventrikül arası bölme kalınlıkları arasında anlamlı ($p>0,05$) fark yoktu.

Grupların E değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ile 2 arasındaki fark ve Grup 1 ile 3 arasındaki fark anlamlı ($p>0,05$) olarak saptanırken, Grup 2 ile 3 arasındaki fark ise anlamsız ($p>0,05$) olarak bulundu. Grupların A değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ile 2 arasındaki fark ve Grup 1 ile 3 arasındaki fark anlamlı ($p>0,05$) olarak sap-

tanırken, Grup 2 ile 3 arasındaki fark ise anlamsız ($p>0,05$) olarak bulundu. Grupların E/A oranları karşılaştırıldığında her üç grupta aralarındaki fark anlamlıydı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Mikroanjiopoti, diyabetin sık karşılaşılan ve en ciddi komplikasyonları olan nefropati, retinopati, nöropati ve diyabetik kardiyomyopatinin ortak nedenidir. Erken dönemde tedavi edilmezlerse körlük, kronik böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği gibi çok ciddi ve korkutucu sonuçları beraberinde getirir. Tüm bu komplikasyonlar, ancak erken tanı aldıklarında tedavi edilebilirler(10).

İdyopatik kardiyomyopati etyolojisi konusunda yapılan araştırmalarda, bu hastalarda %22 oranında diyabet saptanmıştır (11-13).

Kardiyomyopati tanısı koyabilmek için sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmesi, M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi ile yapılan sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çap ölçümleri ve bu ölçümlerden hesaplanan fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri ile yapılmaktadır. Diyastolik fonksiyon değerlendirmesi için mitral kapaktan diyastolde geçen akımın incelenmesini sağlayan "Pulse wave doppler" tekniğine ihtiyaç duyulmaktadır. Normalde mitral akım dalgası erken (E) ve geç (A) diyastolik pik dalgalarından oluşur. E dalgasının hızı ve toplam akım volümü azalır, daha sonraki aşamada ise A dalgasının hızı ve toplam akım volümü artar. Bu artışlar, E dalgasındaki azalışları gidermek amacıyla oluşur. Sonuç, E/A oranında meydana gelen azalmadır. E/A oranı, diyastolik bozukluğu araştırmak için en sık kullanılan parametredir (14).

Diyabetik nefropadi de mikroanjiopatinin ciddi sonuçlarından biridir. Erken tanısı hastaların dikkatli izlemi ve periyodik idrar tetkikleri ile mümkün olmaktadır. Erken

tanıda kullanılan yöntemler arasında en güvenilir olanı "mikroalbuminüri"nin saptanmasıdır (1,9)

Birkaç çalışmada (15), diyabet süresi ve nefropati arasında bağlantı olduğu savunulmuştur. Bu çalışmada ise, mikroalbuminüri ile diabet süresi arasında herhangi bir bağlantı olmadığı tespit edilmiştir(8). Bu uyumsuzluğun nedeni, tip 2 diyabetin tanı zamanıyla biyokimyasal başlangıcı arasındaki fark olabileceği gibi, nefropati geliştiren hastalarda bulunabilecek genetik yatkınlık da olabilir (8,9,16).

Yaptığımız çalışmada sistolik fonksiyonlar açısından mikroalbuminüri ile diyabetik, mikroalbuminürisiz diyabetik ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Literatürde diyabetik hastalarda erken dönemde sistolik fonksiyon bozukluğu olduğunu doğrulayan (17,18) ve karşı çıkan (19) çelişkili sonuçlar vardır. Sistolik fonksiyon bozukluğu saptanan çalışmalarda hastaların metabolik kontrol oranının bozuk olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca metabolik kontrolün sağlanması ile, sistolik fonksiyon ölçülerinin normalleştiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (20,21). Bizim çalışma grubumuzda tüm hastaların metabolik durumları iyi olduğu için sistolik fonksiyonlarda bozukluk saptanması doğaldır.

Çalışmamızdaki bütün gruplarda sol ventrikül duvar kalınlıkları normal sınırlarda olmasına rağmen, mikroalbu-minürili

hastalarda mikroalbuminürisi olmayan diyabetik hastalardan, mikroalbu-minürisi olmayan grupta da kontrol grubundan, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı sol ventrikül arka duvar kalınlaşması saptanmıştır. Üçgrupta interventriküler bölme kalınlıkları arasında ise fark izlenmemiştir. Arka duvar kalınlaşması, eşzamanlı gevşeme süresini uzatarak, erken pik hızını düşürür. Bu değişiklikler diyabetik kardiyopatinin erken bulgusu olan diyastolik bozukluğun oluşmasında etkilidir (14,22,23).

Çalışmamızda, mikroalbuminüri ile grupta, mikroalbuminürisiz gruba ve kontrol grubuna göre E değerlerinde belirgin düşme saptadık. Mikroalbuminüri ile grupta E/A oranı patolojik değerlere düşmüş olarak saptandı. Bu bulgu literatürle uyum göstermektedir (22).

Sonuç olarak çalışmamız diyabetik kardiyopatinin erken bulgusu olan sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile diyabetik nefropatinin erken bulgusu olan mikroalbuminürinin birlikteliğini göstermiştir. Bu birliktelik, iki patolojinin de kökeninde yatan ortak etken olan mikroanjiyopati ile açıklanabilir (24,25). Diyastolik bozukluğun kalp yetmezliğine ilerleyip ilerlemediğini ve mikroalbuminüri tedavisi ile kalp fonksiyonlardaki olabilecek düzelmeleleri inceleyen daha geniş kapsamlı ileriye yönelik çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nestro WR, Zarich WS, et al: *Hearth disease in diabetes*. Kahn JR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th edition. Pennsylvania: Waverly Company; 1994 ; 836-51.
2. Paillole C, Dahan M, Paycha F. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by doppler echocardiography in young type I (insulin dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1989 ; 64 : 1010-6.
3. Takaneke K, Sakamoto T, Amano K. Left ventricular filling determined by doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1988 ; 61 : 1140-3.
4. Avcı A, Tansu C, Göksel S. İnsüline bağımlı bir grup hastada sol ventrikül fonksiyonlarının M mode ekokardiografi ile değerlendirilmesi. *Türk Diabet Yıllığı* 1988-1989 ; 15(7) : 255-60.
5. Karabulut L, Kaya A ; Klinik kalp hastalığı bulunmayan tip I diabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiografik incelenmesi. *Türk Diabet Yıllığı* 1988-1989 ; 15(7) : 261-8.
6. Margonato A, Genundini P, Vicedomini G. Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J*. 1986 ; 112 : 554-60.
7. Schmidt A, Grohmann G, Hauner H. Left ventricular function and wall thickness in long-term insulin dependent diabetes mellitus, an echocardiographic study. *J. Int Med* 1991 ; 229 ; 527-31.
8. Viberti G, Wiseman MJ, Pinto JR, et al; diabetic nephropathy. Kahn JR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 edition. Pennsylvania: Waverly Company ; 1994 : 91-737.
9. Alev M. Atabay G. *Diabet ve Böbrek*. Akademi 1996 ; 2(2) : 115- 123.
10. King GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complications. Kahn JR, Weir GC(eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 edition. Pennsylvania : Waverly Company. 1994 ; 631-47.
11. Patel TM, Mathur VS, Dave SH. Noninvasive assessment of left ventricular function in asymptomatic diabetics and its relation to metabolic control and microangiopathy. *Panminerva Med*. 1991 ; 33 : 6-10.
12. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, et al.: Echocardiographic evidence for existence of a distinct diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974 ; 229 : 1749-54.
13. Hamby R, Zaneraichi S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974 ; 229 : 1749-54.
14. Feigenbaum H: Hemodynamic information derived from echocardiography. *Echocardiography*. Feigenbaum H (eds). 5 edition. Indiana: Lea ve Febiger; 1993 : 181-215.
15. Klein R, Klein BEK, Moss S. Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 181-6.
16. Strojek K, Grezeszezak W, Morawin E. Nephropathy of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney int*. 1997 ; 51 (5) : 1602-7.
17. Sykes CA, Wright AD, Malins JM. Changes in systolic time intervals during treatment of diabetes mellitus. *Br Heart J* 1977 ; 39 : 255-60.
18. Lomabidi LA, Goldstein DE. High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. *Diabetes Care* 1983 ; 6 ; 18-22.
19. Meydan A, candan F, Gültekin F. 30 tip II diabetes mellituslu hastada sol ventrikül fonksiyonu ile mikroalbuminürinin ilişkisi. *Türk Diabet Yıllığı* 1996-1997 ; 12 : 148-55.
20. Ulusutipa M, Olitonen O, Aro A. Effects of correction of hyperglycemia of left ventricular function in non-insulin (type II) diabetics. *Acta Med Scand*. 1983 ; 213 : 363-8.
21. Hirai J, Udea K, Takegoshi T. Effects of metabolic control on ventricular function in type II diabetic patients. *Intern Med* 1992 ; 31 : 725-30.
22. Harizi RC, Bianco JA, Albert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 99-109.
23. Watschinger B, Brunner CH, Wagner A. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993 ; 63 : 145-51.
24. WHO (World Health Organization Multinational) study of vascular disease in diabetes. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 615-40.
25. Graggel GC: Diabetic nephropathy. *Arc Fam Med* 1996; 5(9): 513-20.