KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ MICROALBUMIN VÀ TỔN THƯƠNG VÔNG MẠC Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 MỚI PHÁT HIỆN

Đỗ Thu Thảo, Vũ Bích Nga

Trường Đại học Y Hà Nội

DOI: 10.47122/vjde.2020.41.9

ABSTRACT

Objectives: 1. To survey the prevalence of microalbuminuria (MAU) and diabetic retinopathy (DR) among newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Hanoi Medical University Hospital. 2. To determine the factors associated with microalbuminuria and diabetic retinopathy in newly diagnosed T2DM. **Subjects:** 103 patients with newly diagnosed T2DM at Hanoi Medical University Hospital from November 2019 to August 2020. **Method:** Cross-sectional study. **Results and conclusions:** The prevalence of microalbuminuria and diabetic retinopathy were 33.98% and 3.9%. Blood pressure was associated with microalbuminuria; the factors including age, blood pressure, total cholesterol, LDL-c were associated with diabetic retinopathy in this study; these difference were statistically significant with $p < 0.05$.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, newly diagnosed, microalbuminuria, diabetic retinopathy.

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Khảo sát nồng độ microalbumin và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. 2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến nồng độ microalbumin và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện. **Đối tượng nghiên cứu:** 103 bệnh nhân mới phát hiện lần đầu đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020, được làm xét nghiệm microalbumin niệu và khám đáy mắt. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân có albumin niệu và tổn thương võng mạc khi mới phát hiện đái tháo đường typ 2 lần lượt là 33.98%, 3.9%.

Tăng huyết áp có liên quan đến nồng độ microalbumin niệu; tuổi, huyết áp, cholesterol toàn phần, LDL-c có liên quan đến tổn thương võng mạc mắt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Từ khoá: Đái tháo đường typ 2, mới phát hiện, microalbumin niệu, bệnh võng mạc đái tháo đường.

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Bích Nga

Ngày nhận bài: 05/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 06/9/2020

Ngày duyệt bài: 09/10/2020

Email: vubichnga116@gmail.com

Điện thoại: 0913544622

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hoá glucid có tính chất xã hội, là một trong ba bệnh không lây truyền có tốc độ phát triển nhanh nhất.¹ Tổ chức Y tế thế giới (WHO) dự đoán sẽ có khoảng 300- 330 triệu người mắc bệnh đái tháo đường, chiếm 5,4% dân số toàn cầu năm 2025. Bệnh đái tháo đường gây ra nhiều biến chứng mạn tính, để lại nhiều di chứng nặng nề, trong đó tổn thương mắt và thận rất thường gặp. Theo WHO, tỷ lệ bệnh võng mạc đái tháo đường chiếm từ 20% đến 40% người bị đái tháo đường. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây giảm thị lực và làm tăng nguy cơ mù loà gấp 20-30 lần so với người cùng tuổi và giới.² Albumin niệu xuất hiện sớm nếu không được can thiệp sẽ tiến triển đến bệnh thận đái tháo đường và gây ra bệnh thận giai đoạn cuối, cần điều trị thay thế thận và làm tăng nguy cơ tử vong, chi phí điều trị.³ Vì vậy việc phát hiện sớm albumin niệu và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 rất quan trọng. Trên thế giới, nhiều nước và nhiều tác giả đã sử dụng xét nghiệm microalbumin niệu và khám đáy mắt để theo dõi biến chứng đái

tháo đường ngay từ khi mới chẩn đoán. Tuy nhiên, ở nước ta hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá microalbumin niệu và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân (BN) đái tháo đường typ 2 mới phát hiện. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu sau:

1) *Khảo sát nồng độ microalbumin và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

2) *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến microalbumin và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 103 bệnh nhân mới được phát hiện đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN mới được phát hiện đái tháo đường typ 2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA 2019) và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân đái tháo đường typ 1, đái tháo đường typ 2 điều trị thuốc. Bệnh nhân có bệnh lý thận từ trước.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành: Bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ

được đưa vào nghiên cứu. Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng và điền đầy đủ thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được lấy máu và mẫu nước tiểu giữa dòng đầu tiên của buổi sáng và soi đáy mắt.

Các biến số, chỉ số nghiên cứu: Tuổi, giới, tiền sử hút thuốc, tiền sử tăng huyết áp, đường máu lúc đói, HbA1c, cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-c, LDL-c, nồng độ microalbumin niệu, creatinin niệu, tổn thương võng mạc.

Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

- Chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn của ADA 2019.

- Theo Hội Tim mạch châu Âu (ESC 2019), tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg hoặc đang điều trị thuốc hạ áp.

- Theo NCEP ATP III, tăng cholesterol khi ≥ 5.2 mmol/l, tăng triglyceride khi ≥ 1.7 mmol/l, tăng LDL-c khi ≥ 3.3 mmol/l, giảm HDL khi < 1.0 mmol/l (đối với nam) và < 1.3 mmol/l (đối với nữ).

- Albumin niệu được xác định theo tiêu chuẩn hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội đồng cải thiện kết quả toàn cầu về bệnh thận (KDIGO 2012).

- Phân loại bệnh võng mạc đái tháo đường theo “Phân loại Quốc tế bệnh võng mạc đái tháo đường”.

Giai đoạn	Dấu hiệu
Bệnh võng mạc không tăng sinh nhẹ	Chỉ có vi phình mạch.
Bệnh võng mạc không tăng sinh vừa	Vi phình mạch và các tổn thương khác: xuất tiết mềm, tổn thương tĩnh mạch... nhẹ hơn giai đoạn không tăng sinh nặng.
Bệnh võng mạc không tăng sinh nặng	Xuất huyết nhiều cả trên 4 phần tư, bất thường tĩnh mạch trên 2 góc phần tư, bất thường vi mạch trên 1 góc phần tư. Chưa có mạch máu tăng sinh.
Bệnh võng mạc tăng sinh	Dấu hiệu của giai đoạn không tăng sinh nặng và kèm theo: tân mạch, xuất huyết trước võng mạc, dịch kính.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê trên máy tính sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Đối tượng được giải thích rõ về nghiên cứu, tham gia trên tinh thần tự nguyện, có quyền dừng nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Các số liệu được mã hoá và bảo mật. Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng vô danh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 103 bệnh nhân mới được phát hiện đái tháo đường typ 2.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n= 103)

Đặc điểm	Giá trị thấp nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung bình
Tuổi	15	92	55,9 ± 14,5
Giới (nam/ nữ)		67,3 %/ 31,7%	
Hút thuốc lá (có/ không)		31,7%/ 67,3%	
BMI (kg/m ²)	15,0	40,01	22,6± 3,2
Huyết áp tâm thu(mmHg)	100	170	129±15,8
Huyết áp tâm trương (mmHg)	60	100	76,2 ± 9,5
Đường máu lúc đói (mmol/l)	4,2	70,1	15,7 ± 8,6
HbA1c (%)	6,5	16,7	10,9±2,6

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 55.9 tuổi, phần lớn bệnh nhân là nam giới (chiếm 67,3%). Đường máu lúc đói và HbA1c trung bình là 15,7 mmol/l và 10,9 %. Khoảng 31,7% bệnh nhân có hút thuốc và 36% bệnh nhân thừa cân (BMI trên 23 kg/m²).

3.2. Tỷ lệ microalbumin niệu ở bệnh nhân đái tháo typ 2 mới phát hiện và một số yếu tố liên quan

Bảng 3.2. Tỷ lệ xuất hiện microalbumin niệu ở nhóm nghiên cứu

Albumin niệu(mg/ml)	n	Tỷ lệ(%)
Không có	68	66,02
Có	35	33,98

Trong 103 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ có albumin niệu là 33.98%.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa microalbumin niệu và một số yếu tố

Đặc điểm		Microalbumin niệu		Giá trị p
		Không	Có	
Tuổi	≤60	41 (63,1%)	24 (36,9%)	0,410
	>60	27 (71,1%)	11 (28,9%)	0,410
Giới	Nam	47 (67,1%)	23 (32,9%)	0,726
	Nữ	21 (63,6%)	12 (36,4%)	0,726
BMI	≤23	42 (63,6%)	24 (36,4%)	0,495
	>23	26 (70,3%)	11 (29,7%)	0,495
Huyết áp	Bình thường	50 (72,5%)	19 (27,5%)	0,049
	Tăng hoặc đang điều trị	18 (52,9%)	16 (47,1 %)	0,049
Hút thuốc	Không	48 (68,6%)	22 (31,4%)	0,426
	Có	20 (60,6%)	13 (39,4%)	0,426
Cholesterol toàn phần	Bình thường	38 (66,7%)	19 (33,3 %)	0,877
	Tăng	30 (65,2%)	16 (34,8%)	0,877

Triglycerid	Bình thường	31 (67,4%)	15 (32,6%)	0,792
	Tăng	37 (64,9%)	20 (35,1%)	0,792
LDL-c	Bình thường	35 (62,5%)	21 (37,5%)	0,410
	Tăng	33 (70,2%)	14 (29,8%)	0,410
HDL-c	Bình thường	12 (57,1%)	9 (42,9%)	0,336
	Giảm	56 (68,3%)	26 (31,7%)	0,336

Bệnh nhân có tăng huyết áp có tỷ lệ albumin niệu cao hơn nhóm không có tăng huyết áp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.049 < 0.05$.

3.3. Tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện và một số yếu tố liên quan

Trong 103 bệnh nhân nghiên cứu, có 4 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện có tổn thương võng mạc mắt (chiếm 3,9%). Trong đó có 1 bệnh nhân phát hiện bệnh võng mạc đái tháo đường giai đoạn tăng sinh (có tân mạch trước võng mạc dưới 1/2 diện tích đĩa thị. 3 bệnh nhân phát hiện tổn thương võng mạc đái tháo đường giai đoạn chưa tăng sinh, tổn thương gồm vi phình mạch, xuất tiết, xuất huyết võng mạc.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa tổn thương võng mạc và một số yếu tố

Đặc điểm		Tổn thương võng mạc		Giá trị p
		Không có	Có	
Tuổi	≤ 60	65 (100%)	0 (0%)	0,017
	> 60	34 (89,5%)	4 (10,5%)	0,017
Giới	Nam	67 (95,7%)	3 (4,3%)	1,0
	Nữ	32 (97%)	1 (3,0 %)	1,0
BMI	≤ 23	36 (95,5 %)	3 (4,5%)	1,0
	> 23	36 (97,3%)	1 (2,7%)	1,0
Huyết áp	Bình thường	69 (100 %)	0 (0 %)	0,01
	Tăng hoặc đang điều trị	30 (88,2%)	4 (11,8%)	0,01
Hút thuốc	Không	67 (95,7%)	3 (4,3%)	1,0
	Có	32 (97%)	1 (3,0%)	1,0
Cholesterol	Bình thường	57 (100%)	0 (0%)	0,037
	Tăng	42 (91,3%)	4 (8,7 %)	0,037
Triglycerid	Bình thường	44 (95,7%)	2 (4,3%)	1,0
	Tăng	55 (96,5%)	2 (3,5%)	1,0
HDL-c	Bình thường	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,184
	Giảm	80 (97,6%)	2 (2,4%)	0,184
LDL-c	Bình thường	56 (100%)	0 (0 %)	0,04
	Tăng	43 (91,5%)	4 (8,5%)	0,04

Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương võng mạc cao hơn ở nhóm tuổi trên 60, nhóm có tăng huyết áp, tăng cholesterol toàn phần và tăng LDL-c. Các yếu tố này liên quan đến tổn thương võng mạc có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,017; 0,01; 0,037; 0,04 ($p < 0.05$).

4. BÀN LUẬN

Microalbumin niệu và tổn thương võng mạc là biến chứng thường gặp của bệnh đái tháo đường typ 2. Vì vậy nghiên cứu phát hiện sớm albumin niệu vi lượng và tổn thương võng mạc sẽ giúp bác sỹ lâm sàng có

kế hoạch điều trị và theo dõi phù hợp, ngăn chặn các biến chứng.

Microalbumin niệu là một chỉ số báo hiệu đầu tiên ban đầu của bệnh thận, sự xuất hiện của albumin niệu báo trước sự phát triển của bệnh thận do đái tháo đường [4]. Chính giai đoạn này có thể can thiệp bằng kiểm soát đường huyết, thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân đái tháo đường có albumin niệu để ngăn chặn tiến triển phát triển bệnh thận đái tháo đường và sự suy giảm chức năng thận [5].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ xuất hiện albumin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện là 33,98%, thấp hơn so với nghiên cứu của Muddu Martin và Mi Kyung [4], [6]. Một nghiên cứu chỉ ra rằng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, tỷ lệ xuất hiện albumin niệu vì lượng dao động từ 8- 47% [5], [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi tác không ảnh hưởng đến albumin niệu. Nghiên cứu của Lampropoulou cũng kết luận mối tương quan yếu giữa tuổi và microalbumin niệu [5]. Trong nghiên cứu này, albumin niệu không có mối liên quan đáng kể với giới, BMI và hút thuốc. Kết quả này tương tự như của tác giả Chowta và tác giả Martin [5], [6]. Những bệnh nhân có tăng huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ xuất hiện albumin niệu cao hơn bệnh nhân không tăng huyết áp, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Alleyn phát hiện mối liên quan giữa tăng huyết áp và microalbumin niệu, còn Martin chỉ ra tăng huyết áp không có mối liên quan với albumin niệu vì lượng. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy mối tương quan thuận giữa mức độ microalbumin niệu và huyết áp. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa microalbumin niệu với cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-c hay LDL-c.

Albumin niệu vì lượng có thể xuất hiện trước khi chẩn đoán đái tháo đường typ 2 nhiều năm, ở giai đoạn này bác sĩ lâm sàng có thể ngăn chặn sự tiến triển của bệnh thận đái tháo đường bằng kiểm soát đường máu chặt chẽ, ưu tiên sử dụng thuốc ức chế men chuyển nếu có tăng huyết áp.

Tổn thương võng mạc mắt thường gặp trong đái tháo đường, là một trong những nguyên nhân gây mù lòa. Hai nghiên cứu lớn gồm The early treatment diabetic retinopathy study và The diabetic retinopathy study đều chỉ ra rằng phát hiện và điều trị sớm bệnh võng mạc đái tháo đường có thể giảm nguy cơ mất thị lực.

Nghiên cứu tiến hành trên 103 bệnh nhân và có 3,9% có tổn thương võng mạc mắt. Tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Spijkerman nhưng thấp hơn nghiên cứu của Jammal [8], [9]. Nghiên cứu của Remi và cs trên 351 bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 và có độ tuổi trung bình 48 tại Ấn Độ cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương võng mạc mắt là 5,1 %.¹⁰ Một nghiên cứu khác tại Mỹ trên 169 bệnh nhân thấy tỷ lệ này là 11,2% [11].

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ tổn thương võng mạc mắt đái tháo đường thay đổi từ 1,9% đến 37,3% [9]. Trong nghiên cứu này, yếu tố tuổi có liên quan đến tỷ lệ tổn thương võng mạc mắt, tương tự như nghiên cứu của Jammal [8]. Yếu tố giới, BMI, tiền sử hút thuốc không liên quan đến tổn thương võng mạc. Tỷ lệ tổn thương võng mạc đái tháo đường trong nghiên cứu thấp nhưng chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa tổn thương võng mạc với huyết áp. Bệnh nhân có tăng huyết áp có tỷ lệ tổn thương võng mạc cao hơn với nhóm không có tăng huyết áp, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01 < 0,05$. Kết quả nghiên cứu này tương tự kết luận của tác giả Jammal [8]. Chúng tôi cũng thấy rằng, tỷ lệ tổn thương võng mạc cao hơn ở nhóm tăng cholesterol toàn phần và tăng LDL-c, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 103 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân có albumin niệu là 33,98%. Số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện đã có albumin niệu chiếm tỷ lệ cao. Trong 103 bệnh nhân này, 3,9% bệnh nhân đã có tổn thương võng mạc mắt.

- Tăng huyết áp liên quan đến albumin niệu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tổn thương võng mạc mắt ở bệnh nhân đái tháo đường có liên quan đến tuổi, huyết áp, cholesterol toàn phần, LDL-c; sự khác biệt có nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nghiên cứu cho thấy, bệnh đái tháo đường typ 2 thường diễn biến thầm lặng trong nhiều năm, vì vậy, việc sàng lọc sớm albumin niệu và tổn thương võng mạc mắt khi mới chẩn đoán là vô cùng quan trọng, từ đó ngăn chặn tiến triển các biến chứng nặng nề.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Văn Bình.** Dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường tại khu vực nội thành 4 thành phố lớn. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2003.
2. **Omolase CO., Adekanle O., Owoeye JF., et al.** Diabetic retinopathy in a Nigerian community. *Singapore Med J.* 2010, 51(1), 56-59.
3. **Alleyn CR., Volkening LK., Wolfson J., et al.** Occurrence of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes: Importance of age and diabetes duration. *Diabet Med.* 2010, 27(5): 532–537. Doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02983.x
4. **Son MK., Yoo HY., Kwak BO., et al.** Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 20: 13–20. Doi: 10.6065/apem.2015.20.1.13
5. **Chowta NK., Pant P., Chowta MN.** Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. *Indian J Nephrol.* 2009; 19: 53–56. Doi: 10.4103/0971-4065.53322
6. **Martin M., Edrisa M., SSinabulya I., et al.** Microalbuminuria among Newly Diagnosed Diabetic Patients at Mulago National Referral Hospital in Uganda: A Cross Sectional Study. *J Obes Weight-Loss Medcat.* 2018; 4(1). Doi: 10.23937 / 2572-4010.1510021
7. **Parving HH, Gall MA, Skott P.** Prevalence and causes of microalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 1992;41:758–62
8. **Jammal H., Khader Y., Alkhatib S., et al.** Diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Jordan: Prevalence and associated factors. *J Diabetes.* 2013; 5(2), 172–179. Doi: 10.1111/1753-0407.12015
9. **Spijkerman AM., Dekker JM., Nijpels G., et al.** Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screeningstudy. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2604-8. Doi: 10.2337/diacare.26.9.2604
10. **Rena M., Premkumar S., Anitha B., et al.** Prevalence of diabetic retinopathy in urban India: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) eye study, I. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(7):2328-33. Doi: 10.1167/iovs.05-0019.
11. **Nagi DK., Pettitt DJ., Bennett PH., et al.** Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabet Med.* 1997;14(6):449-56. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199706)14:6<449::AID-DIA367>3.0.CO;2-D.