

Pesquisa precoz de nefropatía diabética en niños y adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1⁽¹⁾

Early detection of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Vivian Gallardo T.¹, Francisca Ugarte P.¹, Antonio Barrera N.¹, Claudia Godoy C.¹, Ana Pereira S.², Elizabeth Eblen Z.³, Kegler J, Orue C, Dávalos H, Canata M, Recalde L.

Resumen

Introducción: La nefropatía diabética se iniciaría precozmente, luego del debut de DM-1 y se han descrito factores de riesgo asociados a su progresión como años de evolución, mal control metabólico, pubertad e hipertensión arterial.

Objetivo: Evaluar parámetros de compromiso renal precoz en pacientes con DM-1 y asociarlos con los factores de riesgo mencionados.

Método: Se estudiaron prospectivamente pacientes con DM-1, con microalbuminuria y creatininuria aislada matinal (índice microalbuminuria/creatininuria ACR), creatinina plasmática, clearance de creatinina, ecografía renal, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) actual y promedio de años anteriores, microalbuminurias previas, edad al debut, años de evolución, estadio puberal y presión arterial.

Resultados: Se evaluaron 44 DM-1 20 varones, edad promedio $11,68 \pm 3,01$ años, y $3,8 \pm 2,84$ años de evolución. Al analizar el control metabólico mediante HbA1c, el promedio fue de $9,1 \pm 1,9\%$. La hiperfiltración se observó en 7 pacientes (15,9%) y nefromegalia en 25% de los pacientes que se les realizó ecografía renal. Ocho pacientes (18,2%) tuvieron ACR elevado y los prepúberes que presentan ACR elevado (25%) tienen su debut a menor edad. No existió correlación entre las variables control metabólico, hiperfiltración y nefromegalia con las demás variables estudiadas.

Conclusiones: La microalbuminuria determinada por ACR está presente en el 18,2% de los pacientes, siendo más frecuente en los prepúberes y la menor edad al debut sería un factor de riesgo para desarrollarla.

Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2007; 46 (2): 138-44: nefropatía diabética, diagnóstico precoz, microalbuminuria).

Abstract

Introduction: Diabetic nephropathy begins early after the diagnosis of type 1 DM, described risk factors include time after diagnosis, deficient metabolic control, puberty and arterial hypertension.

Objective: To evaluate the aforementioned parameters and their association with early renal compromise in children with type 1 DM.

Methods: Prospective study measuring microalbuminuria, random morning creatininuria (index microalbuminuria/creatininuria (ACR), plasma creatinine, creatinine clearance, renal ultrasound, actual glycosylated hemoglobin and previous average, age of diagnosis, puberty and blood pressure.

Results: 44 patients were studied, 20 males, average age 11.68 ± 3.01 years, with a follow-up since DM diagnosis of 3.8 ± 2.84 years. Average HbA1c was $9.1 \pm 1.9\%$. Hyperfiltration was observed in 7/44 (15.9%) and nephromegalia was noted in 7/28 (25%). 8/44 patients (18.2%) had a raised ACR, and the 25% of prepuberal patients who has increased ACR were diagnosed at an earlier age. There was no correlation between metabolic control, hyperfiltration or nephromegalia with other studied parameters.

Conclusions: Microalbuminuria determined by ACR is present in 18.2% of patients, presented more frequent in prepuberal children who begin at youngest age, being a possible risk factor for its future development.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2007; 46 (2): 138-44: diabetic nephropathy, early diagnosis, microalbuminuria).

1. Endocrinólogo. Unidad de Endocrinología infantil, Hospital Exequiel González Cortés.
2. Magíster en Salud Pública. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
3. Radióloga. Radiología, Hospital Exequiel González Cortés.
Autor responsable: Vivian Gallardo Tampier. E-mail: vivian_gallardo@hotmail.com

(1) Artículo original de Chile, publicado en la Revista Chilena de Pediatría: 2005; 76(3): 252-8, que fue seleccionado para su reproducción en la XI Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur. Argentina 2006.

Introducción

La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en adultos a nivel mundial, a la vez que la IRCT es la principal causa de mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tanto tipo 1 como tipo 2¹.

Existen evidencias de que esta complicación se iniciaría precozmente, durante los primeros años luego del diagnóstico de la enfermedad, siendo parámetros de diagnóstico precoz la microalbuminuria (MA)¹⁻³, velocidad de filtración glomerular^{2,4-6}, y tamaño renal⁷⁻⁹. Por otra parte se sabe que los años de evolución de diabetes¹⁰⁻¹³, el peor control metabólico^{10-12,14-18}, una mayor tasa de excreción de albúmina (AER) basal^{12,15-17}, la presencia de hipertensión arterial^{11,12,15-17} y el desarrollo puberal^{14,19}, serían factores de riesgo para la progresión de nefropatía diabética.

La microalbuminuria se define como excreción de albúmina urinaria entre 20-200 mcg/min y el *Gold standar* para medirlo es la recolección en orina de 24 horas, sin embargo, el índice albuminuria/creatininuria (ACR) en orina aislada matinal, sería un método de detección equivalente a éste y de más fácil realización²⁰⁻²³. Algunos autores señalan que la variación del ACR en el tiempo, sería el indicador más precoz de compromiso renal en los pacientes diabéticos¹⁴.

El objetivo de este estudio es evaluar los parámetros de compromiso renal precoz en los niños con DM-1 en control en un hospital público de Santiago y evaluar la correlación con los factores de riesgo antes mencionados. Por otra parte, nos permitirá establecer un punto de partida para realizar un seguimiento de ellos en los años siguientes.

Sujetos y Métodos

Se estudiaron en forma prospectiva todos los pacientes con DM-1 (n = 44) controlados en la Unidad de Endocrinología del Hospital Exequiel González Cortés, entre marzo y agosto 2003. Esta unidad con-

trola pacientes entre 0 y 15 años de un nivel socio-económico medio, medio-bajo y bajo.

Las variables estudiadas fueron: edad al debut, años de evolución de DM-1, promedio de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) de años anteriores y microalbuminurias previas.

Se realizó antropometría con peso en balanza Secca® con precisión de 0,1 kg y talla con estadiómetro de pared con precisión de 1 mm, calculando porcentaje de adecuación con peso/talla (P/T) en los menores de 6 años según tablas de National Center for Health Statistics (NCHS)²⁴ e índice de masa corporal (IMC) en los mayores de 6, según tablas del Center of Diseases Control (CDC)²⁴. Se evaluó el estadio puberal según Tanner²⁵ y toma de presión arterial con instrumento automático Dinamap®, con manguito adecuado a la edad.

Se midió microalbuminuria y creatininuria en muestra aislada matinal, calculando el índice microalbuminuria/creatininuria, HbA1c, creatinina plasmática y clearance de creatinina con recolección de orina de 24 horas para estimación de la velocidad de filtración glomerular y según fórmula de Schwartz²⁶. Se realizó ecografía renal a 28 pacientes, midiendo diámetros y ecogenicidad, comparando los valores con tablas de normalidad para la edad²⁷.

Definiciones

Microalbuminuria se definió como un índice albuminuria/creatininuria (ACR) $\geq 3,5$ mg/mmol en varones y ≥ 4 mg/mmol en mujeres, lo que es equivalente a AER > 20 mcg/min²⁸.

Se consideró MA aislada cuando en alguna oportunidad de la evolución anterior al estudio presentó MA (+) (≥ 20 mg/lt) en muestra de orina aislada, intermitente cuando tuvieron 2 o más MA (+) aisladas, transitoria los que tuvieron 2 o más MA (+) seguidas, negativizándose después y persistente a los que se mantienen con 3 o más MA (+) seguidas, hasta antes del estudio.

Hiperfiltración se definió como un clearance de creatinina corregido $> 140 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ superficie corporal³².

Nefromegalia se definió como aumento del diámetro longitudinal de uno o ambos riñones mayor al promedio esperado más 2 DS según las tablas de Rosenbaum²⁷.

En la literatura no existe consenso sobre el control metabólico definido por valores de HbA_{1c}, por lo que definimos en forma arbitraria como buen regular o mal control metabólico según HbA_{1c} en relación a la edad de acuerdo a la tabla 1.

Tabla 1. Control metabólico según edad

Edad	Control metabólico (HbA _{1c})		
	Bueno	Regular	Malo
< 4 años	< 9%	9-11%	> 11%
4-7 años	< 8,5%	8,5-10,5%	> 10,5%
7-11 años	< 8%	8-10%	> 10%
> 11 años	< 7,5%	7,5-9,5%	> 9,5%

Análisis estadísticos

Los resultados se expresan en promedios \pm DS y porcentajes. Se realizó prueba t Student para comparación de promedios entre los grupos de categorías, prueba de diferencias de proporciones de pares de muestra, considerando como significativo un $p < 0,05$ y estudio de correlación entre las variables clínicas y los distintos parámetros de compromiso renal.

Resultados

Se estudiaron 44 DM-1, 20 varones (45,45%), edad promedio $11,68 \pm 3,01$ años (rango 3,08-15 años). La edad del debut fue en promedio de $7,9 \pm 3,5$ años (rango 1-14,25), el promedio de años de evolución de enfermedad fue de $3,8 \pm 2,84$ años (rango 0,5-9,75 años) y tenían más de 5 años de evolución el 31,8% (14/44). Doce de 44 (27,3%) eran prepúberales y 32/44 (72,7%) puberales, la distribución por estadio puberal fue la siguiente: Tanner I: 12 (27%), Tanner II: 4 (9,09%), Tanner III: 6 (13,64%), Tanner IV: 9 (20,45%) y Tanner V: 13 (29,55%).

En cuanto al estado nutricional 59,09% eran eutróficos, 4,6% bajo peso, 15,91% sobrepeso y 2,55% obesos. Hubo diferencia por sexo en la relación peso/talla, hombres 104% vs mujeres 113,9% ($p = 0,004$).

El promedio de HbA_{1c} fue de $9,1 \pm 1,9\%$ (mínimo 5,6 y máximo 14%), siendo mayor en las mujeres que en los hombres (9,6% vs 8,5%, $p = 0,03$). El promedio de HbA_{1c} de los años anteriores fue de $8,6 \pm 1,95\%$, encontrándose también diferencia por sexo (9,4% mujeres vs 7,7% hombres con $t = 3,1$, $p = 0,002$). En la tabla 2 se muestra el grupo estudiado diferenciado por sexo y estadio puberal.

No existió correlación entre el valor de HbA_{1c} actual y HbA_{1c} promedio de años anteriores con edad al debut, años de evolución, estadio puberal, clearance de creatinina, ACR, tamaño renal, MA previas ni PA. Los púberes tuvieron promedio de HbA_{1c} actual

Tabla 2. Descripción de la población estudiada

	Hombres (n = 20)		Mujeres (n = 24)	
	Prepúberes	Púberes	Prepúberes	Púberes
Edad (años)	$6,37 \pm 2,0$	$13,14 \pm 1,1$	$8,23 \pm 2,7$	$13,39 \pm 1,3$
Años debut	$5,51 \pm 2,6$	$9,96 \pm 3,1$	$4,72 \pm 2,7$	$8,35 \pm 2,9$
Años evolución	$1,85 \pm 1,8$	$3,19 \pm 2,8$	$3,52 \pm 2,6$	$5,04 \pm 2,9 \text{ ‡}$
IPT (%)	$111,3 \pm 15,0$	$102,5 \pm 10,8$	$108 \pm 12,6$	$116,2 \pm 23,2 \text{ ‡}$
HbA _{1c} (%)	$7,8 \pm 0,6$	$8,8 \pm 1,9$	$9,2 \pm 1,1 \text{ †}$	$9,8 \pm 2,1$
Prom HbA _{1c} (%)	$7,3 \pm 1,6$	$7,8 \pm 2,1$	$8,9 \pm 1,1 \text{ †}$	$9,5 \pm 1,7 \text{ ‡}$

† $p < 0,05$ entre prepúberales hombres vs mujeres

‡ $p < 0,05$ entre puberales hombres vs mujeres

≠ $p < 0,001$ entre puberales hombres vs mujeres

de 9,32% y los prepúberes de 8,59% ($p = 0,13$). Al hacer el análisis de acuerdo a buen, regular o mal control metabólico, no hubo relación con las variables estudiadas.

Ocho pacientes (18,2%) tuvieron ACR en rango de microalbuminuria, 3 hombres y 5 mujeres, sin diferencia significativa entre ambos sexos.

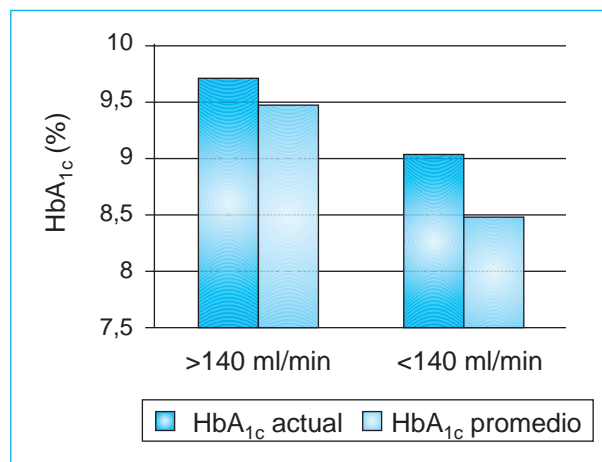
En cuanto a las microalbuminurias previas el 32,5% tenían siempre negativas, las que persistieron negativas al momento del estudio, 25% positivas aisladas, 17,5% intermitente, 20% transitoria y 5% persistente, que fueron 2 pacientes que continuaron con MA (+) en el estudio.

El 25% (3/12) de los prepuberales presentaron ACR elevado, todos ellos tuvieron su debut de diabetes antes de los 5 años y el 15,6% de los puberales (5/32) tuvieron ACR elevado y todos ellos tuvieron su debut después de los 5 años. Los prepúberes que presentaron ACR elevado tuvieron su debut a menor edad ($1,94 \pm 0,9$ vs $5,53 \pm 2,3$ años, $p = 0,01$) más años de evolución ($4 \pm 2,1$ vs $2,43$ años) y peor HbA_{1c} ($9,15\%$ vs $7,88\%$), que los prepúberes que tenían ACR normal, sin llegar a ser estadísticamente significativo estos dos últimos.

El promedio de clearance de creatinina fue de $113,23 \pm 31,1$ (rango 73,4 a 192 ml/min/1,73 m²), 7 pacientes (15,9%) tuvieron un valor > 140 ml/min/1,73 m². Hubo diferencia significativa en relación al sexo (varones $101 \pm 26,6$ vs mujeres: $124,4 \pm 3,4$ ml/min, $p = 0,009$). Considerando clearance de creatinina por fórmula de Schwartz, tampoco se encontró correlación con los parámetros estudiados.

Los pacientes con hiperfiltración mostraron peor control metabólico, lo que se refleja en mayor HbA_{1c} actual y HbA_{1c} promedio de años anteriores ($9,7\%$ vs 9% y $9,45\%$ vs $8,45\%$ respectivamente), aunque no fue estadísticamente significativo (figura 1).

Figura 1. Clearance de creatinina y HbA_{1c}.



Por motivos de recursos, se pudo realizar ecografía renal a 28 pacientes, de los cuales 7 (25%) presentaron nefromegalia. No hubo correlación entre tamaño renal y las variables estudiadas, aunque el promedio de HbA_{1c} anteriores fue mayor en el grupo con nefromegalia que los con tamaño renal normal ($9,3\%$ vs $8,7\%$) sin ser estadísticamente significativo.

La PA fue normal en todos los pacientes, no correlacionándose con ninguna de las variables estudiadas.

En la tabla 3 se resumen los promedios de los parámetros estudiados diferenciados según estadio de Tanner.

Tabla 3. Resultados según estadio de Tanner

Tanner	HbA _{1c} actual	HbA _{1c} pr	Cl crea	ACR elevado †	Nefromegalia ‡
I (12)	8,59 ± 1,14	9,3 ± 2,21	122,9 ± 37,9	3 / 12	1 / 12
II (4)	8,63 ± 2,36	9,37 ± 0,32	130,3 ± 29,4	0 / 4	1 / 4
III (6)	9,38 ± 1,21	7,26 ± 1,68	116,2 ± 17,4	2 / 6	1 / 6
IV (9)	8,84 ± 2,33	8,68 ± 1,81	112,4 ± 41,6	2 / 9	2 / 9
V (13)	9,84 ± 2,17	8,3 ± 1,92	82,07 ± 18,5	1 / 13	2 / 13

† ACR $> 3,5$ mg/mmol en hombres y > 4 mg/mmol en mujeres

‡ longitud renal > 2 DS

Sin diferencias estadísticamente significativas

Discusión

Numerosas investigaciones se han desarrollado para poder detectar precozmente el compromiso renal. Estudios en biopsias renales de pacientes DM-1 demuestran la existencia de alteraciones histológicas características entre los 2 y 8 años de evolución, como engrosamiento de la membrana basal glomerular, volumen fraccional mesangial y matriz mesangial, aún antes de desarrollar microalbuminuria²⁹⁻³⁰. Actualmente el método no invasivo más utilizado y recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para detectar esta complicación es la excreción de albúmina urinaria y el ACR.

En este estudio encontramos una prevalencia de microalbuminuria determinada por ACR de 18,2%, sin embargo, MA persistente sólo en 5% a diferencia de otros estudios en que demuestran que entre un 18,3 a 24% de los DM-1 desarrollan microalbuminuria persistente en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad^{12,31}. A diferencia de lo publicado en la literatura, la microalbuminuria determinada por ACR en los niños prepuberales fue muy frecuente (25%), todos ellos tenían su debut de diabetes antes de los 5 años, mayor cantidad de años de evolución y peor control metabólico, lo que había sido descrito por Schultz y cols²⁸ quien encuentra que un 45% de los pacientes con debut mayor 5 años desarrollan MA antes de la pubertad. Esto nos pone en alerta respecto de la necesidad de un buen control en los diabéticos que debutan antes de los 5 años de edad.

El ACR durante los 2 primeros años de enfermedad y más importante, la tasa de progresión anual de este parámetro sería un indicador precoz de desarrollo de microalbuminuria¹⁴ por lo tanto importante será realizar un seguimiento de éste en forma anual.

Otro parámetro que ha sido señalado como predictor para el desarrollo de microalbuminuria es la hiperfiltración, Chiarelli y cols señalan que un valor de VFG > 140 ml/min/1,73 m² determina un valor predictivo positivo (VPP) de 63% y un valor predictivo negativo (VPN) de 94%³² para el desarrollo de

microalbuminuria en 10 años. Nosotros utilizamos este valor de clearance de creatinina para definir hiperfiltración, siendo un estimador más grueso de la VFG. Los pacientes que presentaban hiperfiltración no tenían asociación con los factores de riesgo estudiados. También existiría correlación entre VFG y el control metabólico definido por la HbA1c^{9,33,34} y entre VFG y años de evolución de DM³⁴. En este estudio se observa que los pacientes con mayor clearance de creatinina tienen peor control metabólico, sin llegar a ser estadísticamente significativo, pero probablemente al aumentar el *n* se logre confirmar esta tendencia.

El tamaño renal es un indicador precoz de compromiso renal en los pacientes con DM-1, ya que tendría correlación significativa con la VFG⁸ y para algunos sería el mayor determinante de ésta⁹. También se ha estimado que un volumen renal aumentado tiene correlación con la microalbuminuria⁷ e incluso puede ser predictor de desarrollarla. En este estudio no se observó diferencia significativa entre tamaño renal y las variables estudiadas, sin embargo, se observa una tendencia entre un peor control metabólico y un mayor riesgo de nefromegalia, sin llegar a ser estadísticamente significativo, lo que puede explicarse por el *n* pequeño del grupo estudiado. La imposibilidad de realizar ecografía a todos los pacientes impide sacar conclusiones al respecto.

La pubertad como factor independiente sería un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de nefropatía diabética como se ha demostrado en numerosas publicaciones^{14,19} sin embargo, nosotros no encontramos correlación entre pubertad y las variables estudiadas.

En estudios de la década de los 80, la presencia de microalbuminuria en los pacientes diabéticos tipo 1, determinaba un riesgo de progresión a proteinuria franca de 65 a 80% en los siguientes 6 a 14 años^{3,35,36}, sin embargo, estudios posteriores determinan un riesgo bastante menor de 19 a 34%^{17,37} y señalando que los factores relacionados con su re-

gresión serían tener una edad menor, menor HbA_{1c}, menor PAD, mejor perfil lipídico y AER < 30 mcg/min^{16,37}, factores en los cuales puede realizarse una intervención precoz.

Podemos concluir de este estudio de cohorte que la microalbuminuria determinada por ACR está presente en el 18,2% de los pacientes, siendo más frecuente en los prepúberes, que la hiperfiltración se documentó en el 15,9% y nefromegalia en 15,9% del grupo total, sin embargo, no hubo correlación entre ellos. La menor edad al debut sería un factor de riesgo para el desarrollo de MA, mientras que el mal control metabólico y mayor cantidad de años de evolución de la enfermedad, si bien no fueron estadísticamente significativos, muestran una tendencia como factor de riesgo para el desarrollo de hiperfiltración y nefromegalia.

El seguimiento de estos pacientes nos permitirá evaluar el VPP y VPN de cada uno de los parámetros estudiados así como la variación del ACR en forma anual y poder de esta manera realizar un diagnóstico precoz de compromiso renal en nuestros pacientes diabéticos.

Referencias

1. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
2. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S: Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1382-6.
3. Morgensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *NEJM* 1984; 311: 89-9.
4. Levy-Marchal C, Laborde K, Kindermans C, Dechaux M: Persisting glomerular hyperfiltration in short-term diabetic children without microalbuminuria. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 712-6.
5. Rudberg S, Osterby R: Decreasing glomerular filtration rate, an indicator of more advanced diabetic glomerulopathy in the early course of microalbuminuria in IDDM adolescents. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1149-54.
6. Yip J, Jones S, Wiseman M, Hill C, Viberti G: Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study. *Diabetes* 1996; 45: 1729-33.
7. Frazer FL, Palmer LJ, Clarey A, Thonell S, Byrne GC: Relationship between renal volume and increased albumin excretion rates in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 875-81.
8. Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, et al: Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* 1998; 209: 813-7.
9. Morgensen C, Christensen C, Pedersen M, et al: Renal and glycaemic determinants of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric diabetics. *J Diab Complications* 1990; 4: 159-65.
10. Royal College of Physicians of Edinburgh Diabetes Register Group. Near-normal urinary albumin concentrations predict progression to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 782-91.
11. Coonrod BA, Ellis D, Bunker C, et al: Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care* 1993; 16: 1376-83.
12. Jones C, Leese G, Kerr S, et al: Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 518-23.
13. Warram J, Gearin G, Laffel L, Krolewski A: Effect of duration of type 1 diabetes on prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *JASN* 1996; 7: 930-7.
14. Schultz CJ, Neil Dalton R, Dunger D: Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1811-5.
15. The microalbuminuria collaborative study group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diab Med* 1999; 16: 918-25.
16. Rudberg S, Dahlquist G: Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 369-71.
17. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al: Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328: 1105-0.
18. Krolewski A, Laffel L, Krolewski M, Quinn M, Warram J: Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1995; 332: 1251-5.
19. Barkai L, Vamosi I, Lurács K: Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. *Diabetes Care* 1998; 21: 1019-23.
20. Schwab SJ, Christensen L, Dougherty K, Klahr S: Quantitation of proteinuria by use of protein to creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147: 943-4.
21. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdenis A, Jerums G: Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1183-9.

22. Mattix H, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G: Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034-9.
23. Marshall SM: Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991; 8: 706-11.
24. http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm
25. Tanner JM: *Growth at adolescence* 2nd ed. Oxford UK. Blackwele 1962.
26. Schwartz GJ, Gauthier B: A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
27. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL: Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR* 1984; 142: 467-9.
28. Schultz C, Konopelska-Baiiu T, Oxford Regional Prospective Study Group, et al: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999; 22: 495-502.
29. Ellis EN, Warady BA, Wood EG, et al: Renal structural-functional relationships in early diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 584-91.
30. Drummond K, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group: The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1580-7.
31. Quattrin T, Waz WR, Duffy LC, et al: Microalbuminuria in an adolescent cohort with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34: 12-7.
32. Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G: Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 154-8.
33. Controneo P, Manto A, Todaro L, et al: Hyperfiltration in patients with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study. *Clin Nephrol* 1998; 50: 214-7.
34. Vedel P, Obel J, Nielsen F, et al: Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 1584-9.
35. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
36. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR: Early detection of patients at risk of developing diabetes nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 550-5.
37. Perkins B, Linds H, Ficociello M, et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Nejm* 2003; 348: 2285-93.