

Nefropatía Diabética

Francisca Ugarte P.¹ y Claudio Carranza B.²

Resumen

La nefropatía diabética afecta a cerca del 40% de los diabéticos adultos, con evidencias de que esta complicación se genera desde los primeros años del diagnóstico, pudiendo detectarse precozmente. En este artículo se revisan los mecanismos involucrados en la génesis de la enfermedad, las etapas de esta, los elementos del diagnóstico precoz y las medidas preventivas y terapéuticas que retrasarían su aparición o bien disminuirían la velocidad de progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

(Palabras claves: Nefropatía diabética, Diabetes mellitus, proteinuria, enzima convertidora). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 455-460, 2002.

Diabetic Nephropaty

Diabetic nephropathy affects approximately 40% of adults diabetics. There are evidences that this complication commences in the first few years after diagnosis and could be detected early. This article reviews the mechanisms involved in this nephropathy, its clinical stages and development, and methods of early detection. It also focuse on the measures and therapeutic interventions that can delay its appearance or at least its progression to end stage renal failure.

(key words: Diabetic, diabetic nephopathy, diabetes mellitus, proteinuria, converting enzyme, children). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 455-460, 2002.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una complicación frecuente tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) como en la tipo 2 (DM 2), afectando a aproximadamente el 30 a 40% de los pacientes adultos portadores de esta enfermedad; un alto porcentaje de los enfermos que la presentan evolucionan a la insuficiencia renal crónica terminal (IRC), constituyendo la principal causa de ésta en el mundo occidental¹⁻⁶.

Estudios realizados durante la última dé-

cada, han revelado que el desarrollo de la nefropatía diabética se inicia en los primeros años posteriores al inicio de la diabetes, existiendo elementos de laboratorio que permitirían la detección de factores de riesgo y su diagnóstico precoz y, lo que es de especial interés, posibles tratamientos que permitirían retardar o prevenir el desarrollo de ella.

Nos ha parecido interesante revisar los mecanismos de involucrados en la génesis y la historia natural de esta nefropatía, así como los elementos para su diagnóstico y tratamiento precoz.

1. Endocrinóloga Infantil, Unidad de Endocrinología Hospital Exequiel González Cortés; Unidad de Pediatría y Unidad de Atención Integral del Adolescente, Clínica Alemana.

2. Nefrólogo Infantil, Unidad de Pediatría Clínica Alemana.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

En la actualidad no hay duda de la relación existente entre la hiperglicemia y las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus^{5,6}, sin embargo, los mecanismos a través de los cuales ella produce el daño renal no están del todo aclarados. A la fecha se han propuesto una serie de factores metabólicos, hemodinámicos y genéticos que participarían en la génesis de la ND y que analizaremos a continuación.

a) Factores metabólicos

Se ha demostrado *in vitro* que la concentración elevada de glucosa produce daño directo sobre la replicación y maduración de las células endoteliales, sin embargo, la existencia de esta glucotoxicidad *in vivo* no ha sido documentada^{1,3,6}. La mayoría de sus efectos se producirían en el paciente diabético a través de activación secundaria de otras vías metabólicas.

La glicosilación no enzimática de proteínas es uno de los mecanismos involucrados en los eventos iniciales de la ND^{7,8}, la cual se refiere a la reacción que se produce entre la región aminoterminal de proteínas con la glucosa, que da origen a dos tipos de productos: los pirroles, productos iniciales de glicosilación, y los imidazoles, productos finales de ella y que tienen la particularidad de ser químicamente irreversibles. Estos últimos se encuentran aumentados en la hiperglicemia mantenida y son los que producen alteraciones estructurales y funcionales en el glomérulo; su acción se produciría a nivel de la matriz extracelular (aumentando la adhesividad, con atrapamiento de lipoproteínas, inmunoglobulinas, etc), sobre los vasos sanguíneos (disminuyendo la respuesta al factor de relajación endotelial, factor antiproliferativo y óxido nítrico) y también sobre la membrana celular. Se han descrito receptores específicos de proteínas glicosiladas en células mesangiales y endoteliales del glomérulo^{7,9}. *In vitro* su acción sería aumentar la producción de factor de crecimiento insulino similar-1 (IGF-1), interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral en dichas células, disminuir la actividad de trombomodulina y aumentar la activación tisular de factores de coagulación, ambos facilitando los fenómenos coagulatorios. También se ha descrito que la unión de las proteínas glicosiladas terminales con su receptor genera radicales

libres de oxígeno, produciendo un stress oxidativo en las células endoteliales^{7,10}. A nivel intracelular la glicosilación se produce a partir de glucosa y fructosa y provoca alteración de algunas proteínas, como por ejemplo el factor de crecimiento básico de fibroblastos.

Otras vías metabólicas propuestas en la patogenia de la ND son la del sorbitol y mioinositol⁵. La hiperglicemia produce un aumento de la actividad de la aldosa reductasa y bloqueo parcial de la sorbitol dehidrogenasa, llevando a la acumulación de sorbitol y disminución de la captación celular de mioinositol. La actividad de la proteinkinasa C se ve disminuida frente a la depleción de mioinositol, lo que conduce a un bloqueo de la bomba Na/K ATPasa, que lleva a aumento del Na intracelular. Esto unido a la disminución de la movilización de calcio (originada por la disminución de la inositol polifosfata) sensibiliza la pared vascular a la Angiotensina II y catecolaminas, con vasoconstricción especialmente a nivel de las arteriolas eferentes del glomérulo. Este mecanismo ha sido señalado como responsable en parte de la hiperfiltración que se observa en los pacientes con DM tipo 1.

La hiperglicemia per se aumenta la producción de óxido nítrico, un importante vasodilatador a nivel renal que ha sido señalado como uno de los responsables de la hiperfiltración de la ND^{5,11,12}. Actuaría además facilitando la acción del factor de relajación endotelial.

b) Factores hemodinámicos

La filtración glomerular se encuentra aumentada en un 20 a 40% en pacientes con DM tipo 1¹⁻⁶. Además de los factores metabólicos ya comentados, esta hiperfiltración dependería del aumento observado en el flujo plasmático renal (9 a 14%), del aumento de la gradiente de presión transglomerular originada en cambios no proporcionales en el grado de dilatación de las arteriolas aferente y eferente del glomérulo, y del coeficiente de ultrafiltración glomerular, el que a su vez depende de la superficie de filtración, que se encuentra aumentada en relación con el aumento del tamaño renal que se observa en 40% de estos enfermos. Estudios isotópicos de función renal demuestran que la hiperfiltración puede ser detectada antes que las alteraciones de la creatininemia y aparición de microalbuminuria¹³, y que constituiría un predictor de micro y macro albuminuria¹⁴.

En la ND existen alteraciones de la permeabilidad vascular que se han atribuido a disminución en la carga aniónica de la membrana basal glomerular (determinada por estudios de clearance de IgG/IgG4)⁵. También se ha propuesto que las alteraciones del tamaño de los poros de la membrana basal que algunos diabéticos presentarían (probablemente por factores genéticos), contribuiría a las alteraciones de la permeabilidad⁵.

En la DM tipo 1 también existen alteraciones en la viscosidad sanguínea y adhesividad de las plaquetas, que han sido propuestas como causantes de la microangiopatía^{5,10}, siendo algunos ejemplos el aumento de la agregación plaquetaria (inducida por ADP, adrenalina o colágeno), la disminución de la deformidad de los hematíes, la disminución del factor de relajación endotelial, las alteraciones de plasminógeno, factor de Von Willenbrand (VIII)¹⁵ y el aumento de la conversión de protrombina en trombina (inducida por stress oxidativo secundario a hiperglicemia)¹⁰. Todos estos factores determinarían un estado de hipercoagulabilidad, que interferiría en la capacidad de reducir la microtrombosis observada en sujetos con microalbuminuria.

De los pacientes diabéticos adultos, 40% presenta aumento del tamaño renal, hecho inicialmente dependiente del control metabólico^{1,3,6}. Los mecanismos por los cuales se produce este crecimiento renal no están aclarados; se ha señalado la disminución del factor antiproliferativo, disminución de la degradación de la matriz mesangial e hiperfiltración, esta última capaz de originar daño mecánico e inducir factores proliferativos. Trabajos realizados en niños demuestran que la nefromegalia es más frecuente en diabéticos con microalbuminuria intermitente o microalbuminuria, y que no se encontraría en prepúberes¹⁶.

c) Factores genéticos

El que la ND afecte solo a un tercio de los pacientes portadores de la enfermedad, con una incidencia máxima entre los 10 y 20 años de evolución de la diabetes, así como también el que algunos pacientes con muchos años de evolución y mal control metabólico no desarrollen nunca la ND, apoyan fuertemente la existencia de factores predisponentes. Dentro de los antecedentes familiares o personales se consideran como predisponentes la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia^{1,3,6}.

La identidad de los factores genéticos no está del todo aclarada, se han realizado estudios del gen que codifica la enzima convertidora de Angiotensina I en II, que demuestran una variación significativa en el riesgo de desarrollar ND según los distintos halotipos en el locus para dicha enzima¹⁷. Otros estudios asocian la presencia de algunos polimorfismos del gen de aldoseductasa¹⁸, de receptores de productos finales de glicación⁹ y del factor de transcripción kappaB (NF kappaB)¹⁹, ya sea con protección o predisposición para el desarrollo de la ND.

Algunos factores ajenos a la diabetes también tendrían un rol en la ND, como por ejemplo el contenido proteico de la dieta, la nicotina y las drogas nefrotóxicas.

El conocimiento de los mecanismos involucrados en la patogénesis de la ND ha sido lento por la dificultad en establecer modelos experimentales válidos para resolver las distintas interrogantes. Se necesitarán más estudios para demostrar la importancia de cada uno de ellos en los pacientes con DM tipo 1 y las posibles terapias que de estos se deriven.

HISTORIA NATURAL

En la evolución global de la ND, se describen clásicamente 5 etapas³:

La Etapa I corresponde a la fase inicial de la enfermedad, en 40% de los pacientes se encuentra aumento de volumen renal acompañado en 25 a 30% de los casos de aumento de la filtración glomerular (hiperfiltración). Se observa también aumento de la eliminación de albúmina por la orina, situación que es rápidamente revertida con la instalación del tratamiento insulínico. Lo mismo ocurre con la hiperfiltración glomerular, no así con el tamaño renal, que tiende a permanecer aumentado. En esta etapa, no se encontrarían lesiones histológicas glomerulares ni vasculares.

La Etapa II o etapa silenciosa ocurriría entre 2 y 5 años de evolución de la diabetes. En ella existe un aumento moderado de la filtración glomerular y albuminuria transitoria en relación con mal control metabólico o con el ejercicio físico. En esta etapa se puede detectar también la desaparición del ritmo nictameral (desaparición de la disminución de las cifras de presión arterial que normalmente se produce durante las horas

de sueño nocturno). Esta etapa se extiende durante 2 a 15 años después de hecho el diagnóstico y en esta se pueden detectar alteraciones histopatológicas como engrosamiento de la membrana basal del glomerulo y expansión del área mesangial.

Respecto de la Etapa III, se sabe que después de 10 a 20 años de evolución de la diabetes, 30 a 40% de los pacientes entra en la Etapa III, siendo excepcionalmente raro que se produzca antes de los 5 años de evolución. Queda definida por la presencia de albuminuria en rango de 20 a 200 mg/min (microalbuminuria) en a lo menos tres muestras de orina analizadas en un lapso de 6 meses, para contrarrestar el hecho de que inicialmente la albuminuria pueda presentar una variabilidad de hasta un 40%, y permite a la vez descartar albuminuria producida por otras situaciones como mal control metabólico, ejercicio físico o infección urinaria. Es interesante señalar que de los pacientes que presentan microalbuminuria, 80% va a progresar a nefropatía³. En esta fase se observa estrecha relación entre la microalbuminuria, la aparición de hipertensión arterial y el mal control metabólico evidenciado por el alza de la hemoglobina glicosilada. En esta etapa comienza a disminuir la filtración glomerular, generalmente con albuminurias de 70 ug/min o más, así como a observarse otras complicaciones tardías de la diabetes: anemia, alteraciones del metabolismo del calcio/fosforo, retinopatía, dislipidemia, etc.

La Etapa IV se define por la aparición de proteinuria persistente en cifras mayores de 200 mg/min o de 250 mg/24 horas en ausencia de infección urinaria, otras nefropatías o insuficiencia cardíaca, asociada prácticamente siempre a retinopatía e hipertensión arterial. En esta etapa se inicia la necesidad de terapia de remplazo renal con diálisis pues la evolución hacia la fase siguiente es progresiva y se produce en promedio en 10 años, existiendo gran variabilidad individual. La velocidad de declinación de la función se correlaciona con la evolución de las cifras de hipertensión arterial, el adecuado control glicémico y el manejo de la HTA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los que disminuirían la velocidad de progresión a la etapa V.

Finalmente la Etapa V corresponde a la fase de insuficiencia renal crónica terminal, en la que la diálisis y el trasplante renal son necesarios.

ELEMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

La microalbuminuria es aceptada como la mejor manifestación para detectar la ND en las primeras etapas de su evolución^{1,3,6} y en nuestro país está incorporada a los exámenes de seguimiento del Programa Nacional de Autocontrol en Diabéticos insulino-dependientes. Vale la pena recordar que las técnicas habituales de laboratorio detectan albuminurias sobre 200 mg/min y que la albuminuria normal es de 5 mg/min, considerándose como anormales las cifras que sobrepasan los 20 mg/min. Se denomina microalbuminuria al rango comprendido entre los 20 y los 200 mg/min. De acuerdo a lo comentado anteriormente, debe ser detectada por técnicas especiales como radioinmunoensayo o técnicas enzimáticas.

El aumento del tamaño renal, como ya dijimos, está presente en el 40% de los pacientes en el momento en que se diagnostica la enfermedad. Este aumento tiene una magnitud de alrededor de un 20% con respecto al tamaño normal para la edad⁵ y puede detectarse con exámenes bastantes simples, como una ecografía renal.

La hiperfiltración glomerular, se define como un clearance de creatinina mayor de 120 ml/min corregido a la superficie corporal del adulto. Se encuentra en 25% de los pacientes y el aumento en tamaño renal en quienes la presentan es del orden del 20 al 50%⁵. Este es un prerrequisito para que se presente la hiperfiltración, por el contrario, pueden existir pacientes con riñones aumentados de volumen que no presentan hiperfiltración¹⁴.

De las alteraciones en la presión arterial, la más precoz es la pérdida del ritmo nictameral, tal como se comentó anteriormente, la cual puede ser detectada con un estudio mediante holter de presión arterial.

Las alteraciones de la bomba de sodio en los pacientes que van a presentar ND, pueden detectarse midiendo el cotransporte Na/Li en los canales celulares. Esta alteración de la bomba determina un aumento de la entrada de Na a la célula, que sensibiliza a la acción de la Angiotensina II, favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial⁵; por otra parte estudios más recientes demuestran una disminución del contratransporte Na/Li en jóvenes con DM tipo 1 en tratamiento insulínico intensivo²⁰.

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ND

Tal como comentamos anteriormente, el mejor entendimiento de los mecanismos que determinan el desarrollo de esta alteración, debiera proporcionarnos a futuro nuevas formas de enfrentar su tratamiento. Por el momento, las medidas que han demostrado su utilidad, son las siguientes:

Control de la hiperglicemia

No se discute que es este el principal mecanismo de tratamiento, existiendo una serie de trabajos publicados en la literatura que así lo indican. Los estudios del *diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT), han demostrado que en pacientes diabéticos en tratamiento insulínico intensivo con más de 5 años de evolución, se logró una prevención primaria en el 34% de los casos y que los que presentaban albuminuria en rango mayor de 40 g/min, con un control adecuado de la glicemia, se detuvo la progresión hacia nefropatía diabética etapa V en 58% de los casos¹⁵. Estudios más recientes del DCCT, con 6,5 años de seguimiento de tratamiento intensivo, revelan una disminución de ND 35 a 90% de retinopatía, nefropatía y neuropatía, en los distintos grupos, siendo mayor mientras antes se haya instalado el tratamiento intensivo y con hemoglobinas glicosiladas menores de 7% en adultos y menores de 8% en niños^{21,22}.

Desde 1991 en nuestro país se implementó el Programa Nacional de Autocontrol en Diabetes Insulinodependiente, inicialmente como programa piloto y desde 1996 como programa a nivel nacional; mediante este se ha podido implementar esta variante de tratamiento insulínico intensivo; en nuestro hospital se controlan 50 niños de 4 a 15 años, con tiempo de evolución de la diabetes de 3,62 años (0,1 a 10 años), hemoglobinas glicosiladas promedios de 8,7% (6,2 a 13%) y sólo hemos observado microalbuminurias transitorias en relación a períodos de mal control metabólico o a infecciones intercurrentes. Sin embargo, aún no hemos realizado estudios destinados a detección más precoz con estudios de filtración glomerular, relación albuminuria/cratininuria, etc.

Dieta hipoproteica

Es un elemento terapéutico frecuentemente utilizado en diversas nefropatías, ya que se sabe disminuye la presión en el interior del

ovillo glomerular, con lo que se logra el retardo del daño. En este caso específico su utilidad parece estar también en su uso preventivo. El aumento del aporte proteico intensifica la hiperfiltración lo que origina hipertensión intracapilar en el ovillo glomerular y daño. Sin embargo, para que se produzca el efecto protector la disminución en el aporte debe ser bastante drástica (0,6 g/kg/día de aporte proteico), lo que hace al régimen mal tolerado, y lo que es más importante en el paciente pediátrico, interfiere con el crecimiento y desarrollo, por lo que no se aconseja en etapas tempranas de la ND.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Cualquier medida que reduzca los niveles de hipertensión arterial retarda la evolución de la ND hacia su fase terminal. Sin embargo, los mejores resultados se han obtenido con el uso de inhibidores de la enzima convertidora.

Uso de inhibidores de la enzima convertidora en pacientes no hipertensos

Se ha demostrado que el uso precoz de estos medicamentos en pacientes diabéticos adultos no hipertensos ejerce un poderoso efecto protector en el daño renal, que va más allá de su efecto sobre la presión arterial. Este efecto se explica por la disminución de la presión en el interior del ovillo glomerular, ya que su acción vasodilatadora es mucho más marcada a nivel de la arteriola eferente²³.

De las medidas antes señaladas, sólo la terapia insulínica intensiva ha sido utilizada en niños ampliamente y con claros resultados en buen control metabólico. El uso de inhibidores de la enzima convertidora en niños con microalbuminuria intermitente o persistente, no ha sido debidamente documentado, probablemente por el escaso número de pacientes en edad pediátrica que manifiestan etapas clínicas iniciales de ND.

Con el advenimiento de nuevos exámenes para la detección precoz de factores de riesgo o del inicio de desarrollo de ND, es probable que distintas terapias tengan que ser ensayadas en pacientes con factores predisponentes o ND preclínica, pues las evidencias de alteraciones estructurales en biopsias de pacientes con diabetes y microalbuminuria, sugieren que los parámetros clínicos clásicos son tardíos y podrían incidir en los resultados de un tratamiento más tardío²⁴.

REFERENCIAS

1. *Feld LG*: Diabetic Nephropathy. En *Pediatric Nephrology*, Capítulo 39, 633-40; 4° edición, 1999, Barrat M, Avner E y Harmon W. Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
2. *Mauer M, Drummond K*: The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: I Study design and baseline characteristic of study participants. *Diabetes* 2002; 51(5): 1572-9.
3. *Fioretto P, Mogensen CE, Mauer M*: Diabetic Nephropathy. En *Pediatric Nephrology*, Capítulo 30, 576-85, 3° Edición, 1994. Hollyday M, Barratt T, Avner E. Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
4. *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.
5. *Pou JM, Mallafre JM, Ortiz de Juana MA, Toll R, Rigla M*: Fisiopatología y prevención de la nefropatía diabética. *Av Diabetol* 1994; 9 (Supl 1): 21-44.
6. *Viberti G, Wisemwn M, Pinto J, Messent J*: Diabetic Nephropathy. En *Diabetes*, capítulo 40: 692-726. Joslin eds.
7. *Brownlee M*: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
8. *Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al*: Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997; 99: 1272-80.
9. *Poirier O, Nicaud V, Vionnet N, et al*: Polymorphism screening of four genes encoding advanced glycation end product putative receptor. Association study with nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2002; 51(1): 256.
10. *Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al*: Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes: The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44: 924-8.
11. *Komers R, Allen T, Cooper M*: Role of endothelium-derived Nitric Oxide in the pathogenesis of the renal hemodynamic changes of experimental diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1190-7.
12. *Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, et al*: Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2000; 49(7): 1258-63.
13. *Benítez segura A, Martin-Comin J, Ricart Y, et al*: Isotopic renal study in diabetic nephropathy. *Rev. Esp. Med Nucl.* 2002; 21(1):12-6.
14. *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(7): 1382-6.
15. *Stehouwer C, Fisher A, Van Kuijk A, Polak B, Donker A*: Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-4.
16. *Frazer FL, Palmer LJ, Clarey A, et al*: Relationship between renal volume and increased albumin excretion rates in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(7):875-81.
17. *Doria A, Warram J, Krolewski A*: Genetic predisposition to diabetic nephropathy: Evidence for a role of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Diabetes* 1994; 43: 690-5.
18. *Neamat-Allah M, Feeney SA, Savage DA, et al*: Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphism in the aldose reductase gene in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18(11): 906-14.
19. *Hegazy DM, O'Reilly DA, Yang BM, et al*: NfkappaB polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes. *Genes Immun* 2001; 2(6): 304-8.
20. *Lawson ML, Sochett EB, Frank MR, et al*: Intensive diabetes management decrease Na-Li countertransport in young subjects with type 1 diabetes and enlarged kidneys. *J Diabetes complications* 200; 14(6): 333-9.
21. DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
22. The written team of the DCCT/Epidemiology of diabetes interventions and complications research. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287(19): 2563-9.
23. *Bennett P, Haffner S, Kasiske B, et al*: Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from Ad Hoc Committee of the Council on diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. *Hypertension* 1994; 23: 145-58.
24. *Drummond K, Mauer M*: International Diabetic Nephropathy Study Group. The Early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(5): 1580-7.
25. *Osterby R, Bangstad HJ, Rudberg S*: Follow-up study of glomerular dimensions and cortical interstitium in microalbuminuric type 1 diabetic patients with and without antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10): 1609-16.