

## **Tip 1 Diyabetli ve Mikroalbuminürisi Var** ***Patient with Type 1 Diabetes and Microalbuminuria***

### **Özet**

Diyabetik böbrek hastalığı; tip 1 diyabetin en sık ve en ağır kronik komplikasyonlarından biridir. Mikroalbuminüri de diyabetik böbrek hastalığının erken bulgularındandır ve tip 1 diyabet hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir. Albumin ekskresyonundaki anormal artış, uzun süreli hipergliseminin glomerüllerde sebep olduğu mikrovasküler hasar sonucu oluşmaktadır. Mikroalbuminüri taramasının tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra yıllık olarak ve idrarda albümin-kreatinin oranı ölçümü ile yapılması önerilmektedir. Tip 1 diyabetli ve mikroalbuminürisi olan hastaların uzun dönem takibi sonucunda aşikar nefropati gelişme ihtimalinin diyabet süresi ve kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara, hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak mikroalbuminürinin normoalbuminüriye spontan regresyonu da mümkündür. Mikroalbuminüriden korunmada veya normoalbuminüriye regresyonun sağlanmasında glisemi ve kan basıncı kontrolünün, renin-angiotensin-aldosteron-sisteminin inhibe edilmesinin ve diğer risk faktörlerinin bertaraf edilmesinin etkili olduğu gösterilmiştir.

### **Abstract**

Diabetic kidney disease is one of the most common and serious chronic complications of type 1 diabetes. Microalbuminuria is one of the early findings of diabetic kidney disease and it is found to be associated with mortality. The abnormal increase of albumin excretion is due to microvascular lesions in glomeruli caused by long lasting hyperglycemia. The screening for microalbuminuria is recommended to be performed by measurement of urinary albumin to creatinine ratio, after 5 years of diabetes diagnosis and repeated annually afterwards. Risk factors like long diabetes time, poor glycemic and blood pressure control, dyslipidemia and smoking increase the probability of overt diabetic kidney disease in type 1 diabetics with microalbuminuria. But the spontaneous regression of microalbuminuria to normoalbuminuria is also possible. The regulation of glycemia and blood pressure, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone-system and the avoidance of other risk factors are found to be effective in prevention or treatment of microalbuminuria.

**Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD*

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Çapa/İstanbul*

**Tel/phone:** +90 212 4142000/32735  
**E-mail:** drozlem76@hotmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Tip 1 diyabet, mikroalbuminüri, diyabetik böbrek hastalığı

### **Keywords:**

Type 1 diabetes, microalbuminuria, diabetic kidney disease

## Giriş

Diyabetik böbrek hastalığı, tip 1 diyabetin en sık görülen ve en ağır kronik komplikasyonlarından biridir ve mikroalbuminüri de diyabetik böbrek hastalığının erken bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca mikroalbuminüri varlığı diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite için de önemli bir risk göstergesidir (1,2). Bu nedenle tip 1 diyabetin yönetiminde mikroalbuminüri varlığı önemli rol oynamaktadır.

## Patogenez

Diyabetik böbrek hastalığı, renal glomerüllerdeki mikrovasküler lezyonların bir sonucudur. Diyabeti olmayanların diyabetik nefropatiye benzer bir nefropati tablosu geliştirmemelerinden de anlaşılacağı üzere diyabetik böbrek hastalığında renal yapısal hasarın gelişimi için hiperglisemi olması gereklidir. Hiperglisemi nefropatinin erken döneminde glomerül kan akımında artışa ve intrakapiller basınç artışına neden olurken efferent tarafta nitrik oksit sentezinin azalmasına ve anjiyotensin-2 (AT-2) etkisine duyarlılığın artmasına neden olmaktadır. Sonuçta artmış intrakapiller basınç ve endotelial hücre disfonksiyonu sonucunda glomerül kapillerlerinden albumin ekskresyonu artmaktadır. Erken dönemde görülen bu geçirgenlik artışı geridönüşümlü olabilese de hipergliseminin devam etmesi ile geridönüşümsüz bir hal alabilmektedir (3). Ayrıca sonradan iyi glikemik kontrol sağlansa bile daha öncesinde kötü glikemik kontrolün hakim olduğu dönemlerin varlığı “metabolik hafıza” olarak adlandırılan bir etki ile komplikasyonların gelişimi ve progresyonuna neden olabilmektedir. Hipergliseminin mezanjiyal matris artışına yol açtığı ve mezanjiyal hücre apoptozuna neden olduğu da bilinmektedir. Tip 1 diyabet hastalarında glomerüler hiperfiltrasyon ve tubuler hipertrofi gelişmesinde hiperglisemi dışında başka faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Renal mezanjiyal hücrelerde üretilen reaktif oksijen ürünleri (mitokondriyal süperoksit) ve bunların neden olduğu oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizmasında zayıflama (süperoksit dismutaz seviyelerinde azalma), ileri glikozillenme son ürünlerinin (AGE) birikimi ve böbrekte artmış AGE reseptör (RAGE) ekspresyonu ile bu reseptörler aracılığı ile artmış TGF-Beta ve diğer sitokinlerin ekspresyonunda artış olması, intrasellüler protein kinaz C (PKC) aktivasyonu gibi mekanizma-

ların nefropati patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (4). Diyabetik böbrek hastalığı genel olarak diffüz veya nodüler glomerüloskleroz ile ilişkili glomerülopati olarak tarif edilmiş ise de mikroalbuminüri olan tip 1 diyabetiklerin 1/3'ünden azı Kimmelstiel ve Wilson tarafından tarif edilen glomerülopatiye sahiptir. Normal şartlarda glomerül kapiller duvarı albumin gibi anyonik makromoleküllerin filtrasyonunu sınırlamaktadır. Ancak diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile sonuçlanan hem geniş por sayısında artış hem de negatif yükü sağlayan heparan sülfat boyanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (5,6). Ayrıca tip 1 diyabet olan hastalarda filtre olan albuminin geri emiliminde veya degradasyonunda da bir azalma olduğu saptanmıştır (7,8).

Diyabet süresi aynı olup aynı glikemik kontrol düzeyine sahip farklı hastalarda mikrovasküler komplikasyonlara eğilimin farklı olabildiği gözlemlerine dayanılarak genetik yatkınlığın da mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (9). Diyabetik böbrek hastalığında genetik yatkınlığın rolü ilk kez Seaquist tarafından 1989 da yapılan çalışmada ailede böbrek hastalığı öyküsü varlığının diyabet ilişkili nefropati gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğunun ortaya konması ile gösterilmiştir (10). Daha sonrasında yapılan çalışmalarda da bazı genlerin (FRMD3, CARS, AFF3, ERBB4,...) diyabetik böbrek hastalığı yatkınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11,12).

## Prevalans ve İnsidens

Mevcut çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre tip 1 diyabetli hastaların %25-40'ında diyabetik böbrek hastalığı gelişmektedir. Tip 1 diyabetiklerde mikroalbuminüri genellikle diyabet başlangıcından 5-15 yıl sonra gelişmekte olup zaman içinde sıklığı artış göstermektedir. Tip 1 diyabetlilerde ortalama 15 yıllık diyabet süresi sonunda hastaların yaklaşık %20-30'unda mikroalbuminüri gelişmektedir (13). Nitekim 7938 tip 1 diyabetli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 15 yılın sonunda mikroalbuminüri prevalansı %28 olarak belirlenirken, başka bir çalışmada mikroalbuminüri prevalansı 30 yıl sonunda %52 olarak bildirilmiştir. Çok küçük bir hasta popülasyonunda mikroalbuminüri diyabet başlangıcından sonraki 5 yıl içerisinde görülebilmektedir (2,14,15). Finlandiya'dan yakın zamanda bil-

dirilen bir çalışmada tip 1 diyabetli hastaların %2'sinde mikroalbuminüri olmaksızın kronik böbrek hastalığı olduğu saptanmıştır (16).

### **Mikroalbuminüri Ölçümü**

İdrar protein ekskresyonundaki artış diyabetik böbrek hastalığının en erken bulgularından biridir. Normal albumin ekskresyon düzeyi < 30 mg/gün veya < 20 mcg/dakika düzeyindedir. Albumin ekskresyonunun persistan olarak 30-300 mg /gün veya 20-200 mcg/dakika düzeylerinde olması mikroalbuminüri, > 200 mcg/dakika veya >300 mg/gün olması makroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (17). Mikroalbuminüri tanısı için albumin ekskresyonundaki artışın 3-6 ay süre ile persiste ettiğinin gösterilmesi gerekmektedir. Ateş, egzersiz, kalp yetersizliği, kötü glisemik kontrol, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, üriner enfeksiyon gibi durumlar albuminüri düzeyinde geçici artışa neden olabilecek faktörler arasındadır. Mikroalbuminüri tespiti için 24 saatlik idrar toplanması altın standart tetkik yöntemi iken son yıllarda sabah erken idrar örneğinde albumin konsantrasyonunun ölçülmesinin daha basit bir tarama yöntemi olduğu ve gün içindeki idrar volüm değişikliklerinin etkilerini minimize ettiği öne sürülmüştür. İdrar volümündeki varyasyonların karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak üzere sabah erken idrar ölçümlerinin birkaç kez tekrarlanması önerilmektedir (18). Ayrıca herhangi bir zamanda alınan idrar örneğinde albumin-kreatinin oranının ölçülmesi de idrar volümündeki farklılıkların yanıltıcı etkisini ortadan kaldırabilmektedir ve 30-300 mg/g kreatinin değeri albumin ekskresyonunun 30-300 mg/gün olduğu anlamına gelmekte olup 3-6 aylık bir süreçte en az 3 örneğin ikisinin pozitif olması anlamlı kabul edilmektedir. İdrarda albumin-kreatinin oranı sonuçlarının oldukça duyarlı olduğu çalışmalar sonucunda gösterilmiştir ve genel olarak sabah ilk idrar örneğinde bakılması veya en azından örneklerin hep aynı zaman diliminde alınması önerilmektedir (19). İdrarda albumin-kreatinin oranı ölçümü kolay uygulanabilir olması ve dolayısı ile kolay tekrarlanabilmesi, kantitatif bir ölçüm sunması, ucuz olması ve 24 saatlik idrar ölçümleri ile yüksek düzeyde korelasyon göstermesi nedeni ile özellikle diyabetik hastalarda tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (20).

### **Tarama**

Tip 1 diyabet hastalarında mikroalbuminüri için taramanın tanıdan 5 yıl sonra yapılması ve ilk tarama negatif ise sonraki kontrollerin yılda bir tekrarlanması kabul gören tarama programıdır. Ayrıca hipertansiyonun eşlik ettiği tüm tip 1 diyabetli hastalarda da mikroalbuminüri için tarama yapılmalıdır. Mikroalbuminüri pozitif olanlarda idrarda albumin-kreatinin oranına daha sık bakılmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda mikroalbuminüri varlığı, genellikle diyabet süresi en az 10 yıl ise ve/veya diyabetik retinopati varsa diyabete bağlanması önerilmektedir (20). Aşağıdaki koşulların olması durumunda ise diğer kronik böbrek hastalığı sebepleri akla getirilmeli ve nefroloji konsültasyonu yapılmalıdır (21):

- Glomerül filtrasyon hızının (GFH) düşük olması veya hızla azalması
- Hızla artan protein ekskresyonu veya hızlı nefrotik sendrom gelişmesi
- Dirençli hipertansiyon
- Retinopati yokluğu
- Aktif (nefritik) idrar sedimenti (dismorfik hematüri ve erosit veya diğer hücre silendirleri)
- Başka bir sistemik hastalığın bulgu ve belirtileri
- "Angiotensin-converting enzyme" inhibitörü (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) başlanmasından sonra GFH'da > %30 azalma olması

### **Risk Faktörleri**

Mikroalbuminüri riskini artıran faktörler arasında diyabet süresi başta olmak üzere normal sınırlar içinde bile olsa daha yüksek albumin ekskresyonu, kötü glisemik kontrol, yüksek sistolik kan basıncı, retinopati varlığı ve derecesi, total veya LDL-kolesterol yüksekliği, sigara öyküsü sayılmaktadır (22). Sigaranın diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile güçlü bir bağlantısı olduğu daha önceki çalışmalar ile bildirilmiştir (23). Mikroalbuminürinin gelişiminde kötü glisemik kontrol önemli bir risk faktörüdür. İyi glisemik kontrol progresyonu yavaşlatabildiği gibi proteinürinin gerilemesini de sağlayabilmektedir. "Diabetes Control and Complications" (DCCT) çalışmasında da glisemik kontrolün diyabetik nefropati gelişiminde çok önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada yoğun insülin tedavisi konvansiyonel insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında yeni mikroalbuminürinin ortaya çıkma-

sında yoğun insülin tedavisi ile %39 risk azalması sağlandığı gösterilmiştir (24).

### Evreleme

Kronik böbrek hastalığı çalışma grubu ("Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)") tarafından 2012'de yayınlanan kılavuzda; diyabetik böbrek hastalığı ile ilgili kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı ile daha yakın ilişkili olan ve albuminürinin de dahil edildiği geniş kapsamlı bir evreleme sistemi önerilmiştir (tablo.1)(21).

Evre	GFH (mL/dk/1.73 m )	Böbrek hasarı kanıtı (İdrarda albumin-kreatinin oranı $\geq$ 30 mg/g kreatinin)
KBH için klinik kanıt yok	$\geq$ 60	-
1	$\geq$ 90	+
2	60–89	+
3	30–59	+/-
4	15–29	+/-
5	< 15	+/-

### Klinik Seyir

Mikroalbuminüri genel olarak kronik böbrek yetersizliğinin ileri evrelere progresse olma riskinin primer göstergesi olarak kabul edilmektedir. Mikroalbuminürisi olan, yani idrar albumin ekskresyonu persistan olarak 30-300 mg/gün düzeyinde olan hastaların %60-90'ında 7-14 yıllık takip sonucunda ileri evre böbrek hastalığı geliştiği gözlenmiştir (25,26). Yıllardır mikroalbuminürinin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı arttırdığı kabul edilmiştir. Ancak son çalışmalar mikroalbuminürinin mutlaka ilerleyici bir süreç olmadığını ve sıklıkla da normoalbuminüriye regrese olabileceğini göstermiştir. Oxford bölgesel prospektif çalışmasında mikroalbuminürisi olan hastaların %52'sinde intermitan mikroalbuminüri olarak tanımlanan dinamik bir süreç saptanmış ve 6 yıl sonunda hastaların %50'sinde remisyon olduğu görülmüştür (27,28). Genel olarak tip 1 diyabetli hastaların %15-65'inde 5-30 yıllık takip sürecinde mikroalbuminüri normoalbuminüriye regrese olmaktadır. Mikroalbuminürinin regresyonu için bağımsız risk faktörleri; daha iyi glisemik kontrol, daha dü-

şük kan basıncı, daha düşük serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri, mikroalbuminürinin yeni ortaya çıkmış olması, daha düşük mikroalbuminüri düzeyi, ve böbrek biyopsisinde glomerül bazal membran kalınlığında daha az artış olmasıdır (2,29,30,31). ACEi tedavisi normoalbuminüriye regresyonu artıran başka bir faktördür (32). DCCT gözlemsel devam çalışmasında 1441 tip 1 diyabetli hasta takibinde 423 hastada mikroalbuminüri ortaya çıkmış ve bunların 171'inde normoalbuminüriye regresyon saptanırken 180 hastada makroalbuminüriye progresyon olduğu görülmüştür (33). Bu nedenle erken diyabetik böbrek hastalığı tanısında mikroalbuminüri önemli bir yere sahip olsa da sık gözlenen remisyon oranları nedeni ile artık ileri evre kronik böbrek hastalığı için bağımsız tek risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Diğer yandan son yıllarda bildirilen bazı çalışmalar mikroalbuminüri olmaksızın böbrek disfonksiyonunun başladığı hastalık süreçlerini ortaya koymuşlardır. Bu bulgu ile uyumlu olarak Rosolowsky ve ark. çalışmasında mikroalbuminürisi olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde daha çalışmaya dahil edildikleri sırada hafif-orta böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (34). Mikroalbuminürisi olan tip 1 diyabetli hastaların böbrek biyopsilerinde; normal histolojik bulgular dan diyabetik nefropatinin aşikar bulgularına kadar değişen farklı tablolar görülebilmektedir (35).

### Tedavi ve Korunma

Mikroalbuminüri, nefropatinin ötesinde diyabetik popülasyonda jeneralize vasküler disfonksiyon ve kardiyovasküler risk göstergesi olması açısından da önemlidir. Dolayısı ile mikroalbuminürinin ortaya çıkmasının engellenmesi veya varsa tedavi edilmesi de büyük önem taşımaktadır.

**Beslenme:** Albuminürisi olan diyabetiklerde 1.3 gr/kg düzeyini aşan günlük protein alımının albuminüride artışa sebep olabileceği bu nedenle günde yaklaşık 0.8 gr/kg protein alımının bu hastalarda daha uygun olduğu belirtilmektedir (20).

**Glisemik kontrol:** Nefropati açısından en önemli korunma veya tedavi girişimi glisemik kontrolün sağlanmasıdır. DCCT'da glisemik kontrol ile proteinüri riskinde belirgin azalma sağlandığı açıkça ortaya konmuştur (24).

**Kan basıncı kontrolü:** Glisemik kontrolün yanısıra optimal kan basıncı kontrolü etkin bir korunma veya tedavi yöntemidir. Diyabetiklerde kan basıncı için <140/90

mmHg düzeylerinin hedeflenmesi ancak özellikle albuminürisi olanlarda daha düşük düzeylerin (130/80 mmHg) hedeflenebileceği belirtilmektedir. Albumin ekskresyonu ve makroalbuminüriye progresyon kan basıncı kontrolü sayesinde azaltılabilir. Bu hastalarda kronik böbrek yetersizliğine progresyonu önleyici faydalı etkileri kanıtlandığı için antihipertansif ajan olarak ilk sırada ACEi veya ARB grubu ajanların kullanılması önerilmektedir. Albuminürisi olmayan hipertansif ve diyabetik hastalarda ise tiyazid grubu diüretikler ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin benzer etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (20,32,36).

Renin-angiotensin-aldosteron-sisteminin (RAAS) inhibisyonu: ACEi veya ARB tedavisinin kan basıncından bağımsız şekilde mikroalbuminüri tedavisinde etkin olduğu, makroalbuminüriye progresyonu ve kardiyovasküler olayları azalttığı bilinmektedir. Mikroalbuminürisi olan normotansif tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada kaptopril ve plasebo verilen iki grubun karşılaştırmasında kaptopril alan grupta albumin ekskresyonunda yılda %9.6 oranında azalma olurken plasebo grubunda %14.2 artış olduğu saptanmıştır(36). Dolayısı ile kan basıncından bağımsız olarak mikroalbuminürisi olan tüm tip 1 diyabetlilere kontrendikasyon yok ise ACEi tedavisi önerilmektedir. Lisinopril de mikroalbuminüri veya normoalbuminürisi olup kan basıncı hedef değerlerde olmayan hasta grubunda etkili bulunmuştur (37). Mikroalbuminürisi olan tip 1 diyabetli hastalarda ARB'lerin etkinliğine dair çok fazla veri olmasa da etkili oldukları kabul edilmektedir. ACEi ve ARB'lerin beraber kullanılması ek bir fayda sağlamadığı ve yan etki riski yüksek olduğu için önerilmemektedir. ACEi ile persistan öksürük şikayeti olan hastalarda ACEi yerine ARB düşünülebilir. ACEi/ARB başlanan hastalarda periyodik kreatinin ve potasyum kontrolleri yapılmalıdır. Bu ajanlar gebelik planlayan hastalarda kullanılmamalı ve gebelikten en az 2 ay önce kesilmesi sağlanmalıdır (20).

Normoalbuminürik ve normotansif olan tip 1 diyabetli hastalarda primer prevansiyon için sıkı glisemik kontrol önerilirken, primer prevansiyon açısından bir etkisi gösterilemediği için RAAS inhibisyonu önerilmemektedir. Ancak mikroalbuminüri açısından diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve kontrol altına alınmasına yönelik girişimlerin uygulanması büyük önem taşımaktadır (38).

## Kaynaklar

1. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care*. 2014; 37:867.
2. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005 Aug;9(30): 163.
3. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Feb;33(2).
4. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years:overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9–16
5. Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int*. 1992; 41:840.
6. Tamsma JT, van den Born J, Bruijn JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden JH, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37:313.
7. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes*. 2000; 49:1579.
8. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, Molitoris BA, Comper WD, Brown D. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*.2009; 20:489.
9. Palmer ND, Freedman BI. Insights into the genetic architecture ofdiabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* . 2012;12:42 3–431.
10. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetickidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabeticnephropathy. *N Engl J Med*. 1989;320:1161–1165.
11. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1.Diabetes. 2009;58:1403–1410.
12. Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ, Brennan EP, Forsblom C, Isakova T, et al. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes. *PLoS Genet*.2012;8.
13. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*.1988;296:156–160.

14. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7:930.
15. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care.* 1992; 15:495.
16. Thorn LM, Gordin D, Harjutsalo V, Hägg S, Masar R, Saraheimo M, et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:2128–2133.
17. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011; 57:793.
18. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care.* 1995; 18:572.
19. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:516.
20. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes -2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1):S105–S118
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1.
22. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25:859.
23. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1994;17:126–131.
24. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995; 47:1703.
25. Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol.* 1982;100:550–555.14.
26. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med.* 1984;311:89–93.15.
27. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* 2008;336:697–701.
28. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care.* 2007;30:2523–2528.
29. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348:2285.
30. Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2004; 47:1020.
31. Steinke JM1, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes.* 2005; 54:2164.
32. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? A meta analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001;134:370–379.
33. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1969.
34. Rosolowsky ET, Niewczas MA, Ficociello LH, Perkins BA, Warram JH, Krolewski AS. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(Suppl 1):S46–S53.
35. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med.* 1989; 320:966.
36. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1996; 39:587.
37. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.* 1997; 349:1787.
38. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164.