



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSU OLAN ÇOCUKLARDA NEFROPATİ
SIKLIĞININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Şeyhmus YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSU OLAN ÇOCUKLARDA NEFROPATİ
SIKLIĞININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Şeyhmus YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Edip ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine katıldığım ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen, bana yol göstereren, eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Alper Akın ve sayın hocalarım: Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Velat Şen, Prof. Dr. İlyas Yolbaş , Prof. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Doç. Mehmet TÜRE, Dr.Öğrt. Üyesi V.Hülya ÜZEL, , Dr. Öğrt. üyesi Ahmet KAN, Doç. Dr. İbrahim Değer'e sonsuz teşekkür ederim.

Özellikle, tez danışmanım Doç. Dr. Edip UNAL hocama usta-çırak ve en önemlisi bir abi yakınlığı ile eğitim yıllarımda bana öğrettiği hem bilimsel hem akademik, hem de paramedikal öğretileri için ve tez sürecim boyunca desteğini hiç esirgemedi belki de benden fazla emek göstermesine sonsuz teşekkür etmek istiyorum.

Tez çalışmalarında bana yol göstererek büyük desteği olan Uzm. Dr. Nurcan ve Uzm Dr. Barış Kolbaşı 'na,

Üniversite yıllarından başlayan dostluğunu asistanlık sürecinde de eksik etmeyen eş kıdemlim Kadri Yaman'a,

Belkide bu süreçte benden çok yıpranan ama tüm hayatımda olduğu gibi bu eğitim sürecinde hiç desteğini esirgemeyen yol arkadaşım sevgili eşim Berivan AKELMA YAVUZ'a,

Bu eğitim sürecinden 3-4 ay gibi kısa bir süre önce kucağımıza aldığımız neredeyse pediatri eğitimim ile eş zamanlı büyüyen ve iyi ki de pediatri dememe sebebe olan canım oğlum Alaz YAVUZ' a

Her daim yanımda olan annem, babam ve ablalarım, yeğenlerim ile eşimin ailesine,

Saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Bu çalışmada Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ile takip edilen çocuk ve adölesan hastalardaki nefropati sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada 01 Ocak 2017 - 01 Aralık 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde T1DM tanısı alan ve düzenli kontrollere gelen çocuk ve adölesan olgulardan çalışmaya dâhil edilen 131 olgu retrospektif olarak incelendi..

Bulgular:

Çalışmaya 66'sı kız (%50,4), 65'i erkek (%49,6) toplam 131 olgu alındı. Mikroalbuminüri tespit edilen olgular grup 1 (69 olgu (%52,7)), mikroalbuminüri olmayan olgular ise grup 2 (62 olgu (% 47,3)) olarak sınıflandırıldı. Grup 1 ve 2'de yer alan olguların ortalama tanı yaşı sırasıyla $8,62 \pm 2,32$ ve $9,35 \pm 3,75$ olarak hesaplandı ve her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,71$). Olguların ortalama takip süresi grup 1'de $5,94 \pm 1,86$ yıl iken, grup 2'de $4,93 \pm 2,72$ olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Grup 1 ve 2'de olguların ortalama glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi sırasıyla $10,62 \pm 1,77$ ve $10,11 \pm 1,43$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,073$). Grup 1 ve 2'de olguların sırasıyla ölçülen ortalama total kolesterol düzeyi $169,64 \pm 35,90$ ve $174,05 \pm 47,22$ mg/dl, ortalama trigliserid düzeyi $90 (62,30-112)$ ve $90,5 (66,75-154,25)$ mg/dl, ortalama Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) değeri $62,20 (49,10 - 64)$ ve $50,05 (44,50 - 66,07)$ mg/dl, ortalama Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) düzeyi $94,12 \pm 28,95$ ve $98,22 \pm 28,37$ mg/dl olarak ölçüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1 ve 2'de sırasıyla olguların ortalama sistolik kan basıncı (KB) $113,40 \pm 17,43$ ve $102,68 \pm 11,53$ mmHg olarak saptandı ve grup 2'ye göre grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p=0,025$). Grup 1 ve 2'de sırasıyla olguların diyastolik KB $67,86 \pm 9,17$ ve $66,75 \pm 8,88$ mmHg saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,66$). Grup 1 olgularında 24 saatlik

idrarda ortalama total protein miktarı 140(96-205) mg/gün iken, grup 2’de 21(14,75-26,55) mg/gün şeklinde ölçüldü. Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Çalışmaya dahil edilen olgularda protein varlığı ile cinsiyet, puberte varlığı, çölyak hastalığı (ÇH) varlığı ve hashimoto hastalığının (HH) varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Proteinüri ile tanı yaşı, ortalama HbA1c düzeyi, total kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyi, HDL düzeyi, LDL düzeyi, GFR, spot idrarda albümin/kreatin oranı (ACR) ve diastolik KB değerleri arasında yapılan Pearson kolerasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,05$). Proteinürinin T1DM takip süresi ($r = -0,351$ $p < 0,001$) ile negatif kolerasyon gösterdiği, sistolik KB ile ($r = -0,268$ $p = 0,025$) pozitif kolerasyon gösterdiği tespit edildi.

Sonuç:

Sonuç olarak; diyabet son yıllarda giderek artmış ve çocukluk çağıının da önemli bir sorunu haline gelmiştir. Erken ve uygun takip ve tedavi edilmediği takdirde ileriki yaşlarda başta DN olmak üzere hayatı tehdit eden ve yaşam kalitesini bozan çok ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda özellikle diyabet süresi uzadıkça ve sistolik KB arttıkça DN sıklığının arttığı gösterilmiştir. Proteinürisi olan ile olmayan gruplar arasında her ne kadar ortalama HbA1C düzeyi arasında anlamlı fark saptanmasa da, proteinürili hasta grubunda daha yüksek saptandı. Bu nedenle diyabetin kronik komplikasyonlarının ve özellikle de DN’nin önlenmesi için iyi glisemik kontrolün sağlanması, belli aralıklarla kan basıncı ve proteinürinin bakılması son derece büyük önem arz etmektedir. Gerekli önlemler alındığında ve düzenli aralarla gerekli tetkikler yapıldığında DN’nin yol açtığı son dönem böbrek yetmezliği önlenilecektir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, mikroalbüminüri, diyabetik nefropati

ABSTRACT

Introduction and Aim:

In this study, it was aimed to determine the frequency of nephropathy in pediatric and adolescent patients followed up with T1DM.

Material and Method

In this study, 131 children and adolescents who were diagnosed with T1DM in the DUTF Pediatric Endocrinology Polyclinic between January 01, 2017 and December 01, 2022 and who were included in the study were examined retrospectively..

Results:

A total of 131 cases were included in the study, with 66 being female (50.4%) and 65 being male (49.6%). The cases with microalbuminuria were classified as Group 1 (69 cases, 52.7%), while the cases without microalbuminuria were classified as Group 2 (62 cases, 47.3%). The mean age of diagnosis was calculated as 8.62 ± 2.32 years for Group 1 and 9.35 ± 3.75 years for Group 2, and no significant difference was observed between the two groups ($p=0.71$). The mean follow-up duration was 5.94 ± 1.86 years for Group 1 and 4.93 ± 2.72 years for Group 2, with a statistically significant difference ($p<0.001$). The mean HbA1c levels for Group 1 and Group 2 were 10.62 ± 1.77 and 10.11 ± 1.43 , respectively, with no statistically significant difference ($p=0.073$). The mean total cholesterol levels were 169.64 ± 35.90 mg/dl for Group 1 and 174.05 ± 47.22 mg/dl for Group 2, the median triglyceride levels were 90 (62.30-112) mg/dl for Group 1 and 90.5 (66.75-154.25) mg/dl for Group 2, the median HDL values were 62.20 (49.10-64) mg/dl for Group 1 and 50.05 (44.50-66.07) mg/dl for Group 2, and the mean LDL levels were 94.12 ± 28.95 mg/dl for Group 1 and 98.22 ± 28.37 mg/dl for Group 2, with no statistically significant difference between the two groups ($p>0.05$). The mean systolic blood pressure was 113.40 ± 17.43 mmHg for Group 1 and 102.68 ± 11.53 mmHg for Group 2, with Group 1 showing a statistically significant higher value compared to Group 2 ($p=0.025$). The mean diastolic blood pressure for Group 1 and Group 2 was 67.86 ± 9.17 mmHg and 66.75 ± 8.88 mmHg, respectively, with no significant difference between the two groups ($p=0.66$). The median total

protein in 24-hour urine was 140 (96-205) mg/day for Group 1 and 21 (14.75-26.55) mg/day for Group 2. Group 1 had a significantly higher value ($p<0.001$). There was no significant relationship between the presence of proteinuria and gender, puberty, coeliac disease, and Hashimoto's disease in the included cases ($p>0.05$). Pearson correlation analysis between proteinuria and age of diagnosis, mean HbA1c level, total cholesterol level, triglyceride level, HDL level, LDL level, GFR, spot urine albumin/creatinine ratio, and diastolic blood pressure did not reveal any statistically significant differences ($p<0.05$). It was observed that proteinuria showed a negative correlation with T1DM follow-up duration ($r= -0.351$, $p<0.001$) and a positive correlation with systolic blood pressure ($r=-0.268$, $p=0.025$).

Conclusion:

In conclusion, diabetes has been increasing in recent years and has become a significant problem in childhood. If not properly monitored and treated, it can lead to life-threatening and quality of life-reducing complications, particularly diabetic nephropathy (DN), in later years. Our study has shown that the frequency of DN increases with longer duration of diabetes and higher systolic blood pressure. Although there was no significant difference in average HbA1C levels between the group with proteinuria and the group without proteinuria, it was higher in the proteinuric patient group. Therefore, achieving good glycemic control and regularly monitoring blood pressure and proteinuria are of great importance in preventing chronic complications of diabetes, especially DN. When necessary precautions are taken and regular screenings are conducted, end-stage renal failure caused by DN can be prevented.

Keywords: Microalbuminuria, Diabetic Nephropathy, Diabetes Mellitus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Etyoloji ve Sınıflama	3
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etyopatogenez.....	7
2.2.3.1. T1DM ve Genetik.....	7
2.2.3.2. T1DM ve Otoimmünite.....	10
2.2.3.3. Çevresel Faktörler.....	11
2.2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri	12
2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	13
2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusun İzlemi	14
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	17
2.3.1. Akut Komplikasyonlar	17
2.3.1.1. Hipoglisemi	17
2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	18
2.3.1.3. Beyin Ödemi	19
2.3.1.4. İnsulin Alerjisi	20
2.3.1.5. Serebral Tromboz	20
2.3.1.6. Enfeksiyona Eğilim	20
2.3.2. Subakut Komplikasyonlar	20

2.3.2.1.	Lipodistrofi	20
2.3.2.2.	Büyüme Gelişme Geriliği.....	21
2.3.2.3.	Pubertal Gelişim ve Menstrüasyon Bozuklukları	21
2.3.2.4.	Psikiyatrik Bozukluklar	21
2.3.2.5.	Hiperlipidemi.....	22
2.3.3.	Kronik Komplikasyonlar	22
2.3.3.1.	Makrovasküler Komplikasyonlar.....	23
2.3.3.2.	Mikrovasküler Komplikasyonlar	23
2.3.3.3.	Dişabetik Retinopati	23
2.3.3.4.	Dişabetik Nöropati.....	24
2.4.	Dişabetik Nefropati	24
2.4.1.	Tanım	24
2.4.2.	Epidemiyoloji.....	25
2.4.3.	Patogenez	25
2.4.3.1.	Hemodinamik Faktörler	27
2.4.3.2.	Metabolik Faktörler.....	27
2.4.3.3.	Büyüme Faktörleri/Sitokinler	28
2.4.3.4.	Hücre Sinyali ve Transkripsiyon Faktörleri.....	28
2.4.3.5.	İnflamasyon	29
2.4.4.	Dişabetik Nefropatinin Tanı Kriterleri	30
2.4.5.	Evreleme	31
2.4.5.1.	Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi	31
2.4.5.2.	Evre 2: Sessiz Evre	31
2.4.5.3.	Evre 3: Mikroalbuminürik Evre.....	32
2.4.5.4.	Evre 4: Aşıkâr Nefropati Evresi	32
2.4.5.5.	Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliğı.....	32
2.4.6.	Dişabetik Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	32
2.4.6.1.	Glisemik Kontrol.....	33
2.4.6.2.	Hastalık Süresi.....	34
2.4.6.3.	Hipertansiyon	34
2.4.6.4.	Dislipidemi	35
2.4.6.5.	Sigara	35
2.4.6.6.	Dişyet	35

2.4.7.	Korunma ve Tedavi	35
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1.	Etik Onay	38
3.2.	Olguların Seçimi.....	38
3.2.1.	Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	38
3.2.2.	Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri	38
3.3.	Araştırma Kapsamı	39
3.4.	İstatistiksel Analiz	41
4.	BULGULAR.....	42
5.	TARTIŞMA.....	48
6.	SONUÇLAR	57
7.	KAYNAKLAR	60

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Tiplerinin Etyolojik Sınıflandırması (8)	4
Tablo 2.2. Aile üyelerinde T1DM varlığı ve T1DM riski ilişkisi (19).....	8
Tablo 2.3. HLA genlerine göre T1DM riski (20).....	9
Tablo 2.4. Aile bireylerinde DM ve HLA grubuna göre T1DM riski (20).	9
Tablo 2.5. T1DM görülen oto antikorlar ve görülme sıklıkları (22).	11
Tablo 2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus tanı kriterleri (10).	13
Tablo 2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitus komplikasyonları (44,45).	17
Tablo 2.8. Geçici mikroalbuminüri nedenleri (86).....	30
Tablo 4.1. Proteinürisi olan hastalar ile olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.2. Proteinüri ile cinsiyet, HT, puberte durumu, Hashimoto tiroiditi, anti-glutamat dekarboksilaz antikor pozitifliği ve Çölyak hastalığı arasındaki ilişki	46
Tablo 4.3. Proteinürinin diğer parametrelerle korelasyon analizi	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Diyabetik nefropati patogenezi (72)	26
--	----



KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DN: Diyabetik Nefropati

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

ISPAD: Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği

Anti- GAD: Anti Glutamikasit Dekarboksilaz

Anti- TPO: Anti Troid Peroksidaz

KB: Kan Basıncı

HT: Hipertansiyon

ÇH: Çölyak Hastalığı

HH: Hashimoto Hastalığı

MODY: Maturity onset diabetes of the young

MHC: Majör Histokompabilite Kompleks

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

HLA: İnsan Lökosit Antijen

EBV: Epstein Barr Virus

CMV: Sitomegalo Virus

HSV: Herpes Simpleks Virus

HbA1c: Glikolize Hemaoglobin A1c

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Ig: İmmunglobulin

Anti-TTG IgA: Anti-doku transglutaminaz IgA

TSH: Troid Uyarıcı Hormon

BOHB: Kan beta hidroksibütirat

GnrH: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

PKC: Protein kinaz C

Ang II: Anjiotensin -2

COX-2: Siklooksijenaz -2

ROS: Reaktif Oksijen Türevleri

MAP-K: Mitogen-aktive Protein Kinaz

CTGF: Connective tissue growth factor

ACR: Spot İdrarda Albumün Kreatin Oranı

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

TRT: Troid Replasman Tedavisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus insülinin az salgılanması veya işlevindeki bozukluk sebebiyle oluşan, hiperglisemi ile seyir gösteren, ayrıca vücudun çok önemli dokularında da hasara neden olan bir hastalıktır. Çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde sık görülen hastalıklardan biri olması nedeniyle, bu hastalığın ve hastalığın yol açma ihtimali olan komplikasyonların tanınması ve bu hastalıkla ilgili gerekli önlemlerin alınması oldukça önemlidir (1,2).

Diyabetes Mellitus metabolik bir hastalık olduğu için çok çeşitli komplikasyonları mevcuttur. DM' nin akut ve mortalitesi yüksek olabilecek komplikasyonları diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi iken; artropati, retinopati, nefropati ve nöropati ise DM'nin uzun dönem ve hastalığın takibi ile doğrudan ilişkili komplikasyonlarıdır (2). Bu komplikasyonlar içerisinde diyabetin sebep olduğu mikrovasküler komplikasyonlarından en önemlilerinden biri olan diyabetik nefropati (DN), hastanın altta yatan diyabet dışında başka bir sebep olmaksızın idrarda saptanan mikroalbümin miktarının hastanın yaş gruplarıyla kıyaslanmasına göre artmış çıkması olarak tanımlanmaktadır (3). DN son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açabileceğinden erken tanınması hastanın sağlığı ve yaşam kalitesi açısından çok önemlidir. DN, çocuk ve genç yaş grubunda diyabet tanısını alan hastalarda, erişkin yaşta tanı alanlara oranla daha sık görülmektedir. Genel olarak tanı sonrası 5-15 yıl içerisinde başlamakta ve sonraki süreçte ilerleme göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T1DM' de nefropati görülme oranının tedaviler ve önlem almadaki gelişmeler ışığında %10-15'in altına inebildiği saptanmıştır. Aynı 30 yıl süren diyabet süresi sonunda SDBY sıklığı erkeklerde %4,1 kadınlarda %2,5 olarak tespit edilmiştir (4,5). Son zamanlarda toplumda diyabetin sıklığında yaşanan hızlı artış, bu hastalığın komplikasyonlarıyla da daha sık karşılaşmamıza neden olmaktadır. DN' nin yol açacağı hasar, diyaliz tedavisine ve böbrek transplantasyonuna kadar gidebilecek karışık bir hadisedir. Bundan dolayı DN'yi en erken dönemde saptamak ve uygun önlem ve tedavilerle hastalığın önlenmesi veya progresyonun yavaşlatılması oldukça önem arz etmektedir. DN' yi erken teşhisi için en sık ve yaygın kullanılan parametre idrar da bakılan

mikroalbümin (mikroalbümin=30-300 mg/gün) düzeyidir. Bu düzey bize glomerüler hasar hakkında erken alarm bulgusu olabilir (6,7). Kan plazmasında ölçülen kreatin değeri ise daha çok ileri evre böbrek hasarını göstereceğinden çok daha geç yükselmektedir. Bu nedenden dolayı mikroalbuminüri daha erken bir parametre olarak kabul edilmiştir. Buna rağmen mikroalbuminüri düzeyi diyabet tanısı olan hastalarda düşük prediktif değere sahiptir, çünkü bu hastalarda sık olarak ortaya çıkabilen ek komplikasyonlardan olan arteriyel hipertansiyon (HT) ve kalp yetmezliği gibi bazı durumlarda da yüksek değerler ölçülebilir. Bazı hasta gruplarında ise nefropati oluşmasına rağmen hastaların albümin düzeylerinin normal kalabilmesi, mikroalbuminürisi olan bazı hastaların ise daha sonra albümin düzeylerinin normale dönmesi hastalığın seyrinin izlenmesinde bu değer tek başına çok verimli olmadığını göstermektedir. İdrardaki albümin seviyeleri sağlıklı bireylerde gün içinde ve günler arasında değişkenlik gösterebilir. Albümin ölçümündeki bu çoklu etkenler son yıllarda DN' yi erken tanıyabilmek için albümininden daha sensitif ve spesifik parametreler veya destekleyici başka bulgulara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (6).

Yukarıda yazılı olan bilgiler göz önüne alındığında mikroalbünüri ile ilişkili bulunabilecek parametreler olmasının çok kıymetli olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma T1DM'li hastaların tanı yaşı, hastalığın takip süresi, hastaların ağırlıkları, boyları, glisemik kontrolleri, serum trigliserid, kolesterol, yüksek yoğunluklu HDL, LDL, düzeyleri, GFR ve oto-immun antikor pozitiflikleri ile mikroalbuminürinin şiddeti arasında ilişkilere dikkat çekmektir.

2.GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1.Tanımı

İnsülinin pankreastan salgılanmasında, insülinin vücutta bulunan bazı organlara etkisinde veya her ikisinde birden bozulmaya bağlı olarak gelişen, hiperglisemi ile seyreden kronik seyirli metabolik bir hastalıktır (1). Çocukluk çağında diyabet tanısı alan olguların %80-95’inde T1DM mevcuttur. Bu hastaların vücutlarında olması gerekenden daha az insülin mevcuttur. Bu grup hastaların yaşamları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duyacağı unutulmamalıdır.

Pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin, vücudumuzdaki glisemik kontrol ve enerji metabolizması üzerine etki eden en önemli hormonlardan biridir. İnsülinin hiç olmaması ya da yapımında eksiklik olması durumunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır (1).

2.1.2.Etyoloji ve Sınıflama

Günümüzde DM’nin sınıflaması Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yapılmış olup halen kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Bu sınıflama aynı zamanda etyoloji göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır (8).

Diyabetin tüm tiplerinde tanı kriterleri kısmen benzemekle beraber, çocuk ve puberte dönemlerinde tanı konan hastaların tiplendirilmesinde çeşitli zorluklar yaşanabilmektedir. Diyabetin tipinin net belirlenmesi; hastanın, hastalığının seyri sırasında takip düzeni ve uygun tedaviyi belirleme, hastalık sırasında ekonomik davranabilmek ve çocuklarda fazladan araştırma ve girişim yapılmaması bakımından oldukça önem arz eder (9,10,11).

Diyabetes Mellitus çocukluk çağında Tip 1 (T1DM), Tip 2 (T2DM), monojenik diyabet ve sekonder nedenlere bağlı diyabet olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılabilir. Çocukluk döneminde başlayan diyabetin %85-95’i T1DM

oluştururken Maturity onset diabetes of the young (MODY) ve T2DM çok daha seyrek görülmektedir. Fakat bu diyabet tiplerinin birbirine benzeyen bir çok özelliği olması sebebiyle tanı konulduğu anda doğru sınıflandırma yapılamayabilir. Bu yüzden tanı sonrası takip te tiplendirme konusunda dikkatli olunmalıdır (9,10,11).

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Tiplerinin Etyolojik Sınıflandırması (8)

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Diğer Spesifik Tipler
A- Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler
Kromozom 12, HNF α (MODY 3)
Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
Kromozom 20, HNF-4 α (MODY 1)
Kromozom 13, insülin promoter faktör (IPF) 1 (MODY 4)
Kromozom 17, HNF-1 β (MODY 5)
Kromozom 2, Neuro D1 (MODY 6)
Mitokondrial DNA Mutasyonu
Kromozom 7, KCNJ11
B- İnsülin Fonksiyonundaki Genetik Defektler
Tip A insülin rezistansı
Leprechaunism
Rabson Mendenhall sendromu
Lipoatrofik diyabet
Diğerleri
C- Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
Pankreatit
Travma, pankreatektomi
Neoplazi
Kistik fibrozis
Hemokromatozis
Fibrokalküloz, pankreatopati
Diğerleri
D- Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing hastalığı
Glukagonoma
Feokromositoma
Hipertiroidizm
Somatostatinoma
Aldosteronoma
Diğerleri

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Tiplerinin Etyolojik Sınıflandırması (8)

E- İlaç veya Toksik Ajanlar	
Vacor	
Pentamidin	
Nikotinik asit	
Glukokortikoidler	
Tiroid Hormonları	
Diazoksid	
<u>Beta–adrenerjik agonistler</u>	
Tiazidler	
Dilantin	
Alfa–inferferon	
Diğerleri	
F- İnfeksiyonlar	
Konjental rubella	
Sitomegalovirüs	
Diğerleri	
G- İmmün Mekanizma ile Diyabetin Nadir Formları	
“Stiff–man” sendromu	
Anti–insülin reseptör antikorları	
Otoimmün poliendokrin bozukluklar APS I–II	
Diğerleri	
H- Diyabetle Birlikte Görülen Diğer Genetik	Sendromlar
Down sendromu	
Klinefelter sendromu	
Turner sendromu	
Wolfram sendromu	
Friedreich ataksisi	
Huntington koresi	
Myotonik distrofi	
Porfiria	
Prader Willi sendromu	
Diğerleri	
4. Gestasyonel Diyabet	

2.2.Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.2.1.Tanım

Tip 1 Diyabetes Mellitus, erişkinlere göre daha çok çocukluk ve adolesan yaş grubunda rastlanan, T hücrelerinin aracılığıyla, insülin üretiminde yer alan pankreasın beta hücrelerindeki progresif olarak genetik, otoimmün ve çevresel nedenlerle harabiyete uğraması sonucu ile insülin eksikliği ve hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (12). T1DM, insülin eksikliği ile karakterize “insülin bağımlı diyabet mellitus” olarak da adlandırılan diyabet tipidir (9, 10, 11).

2.2.2.Epidemiyoloji

Tip 1 Diyabetes Mellitus sıklığı cinsiyet, yaş, ırk, genetik ve çevresel faktörlerle yakın ilişkilidir. Tüm yaşlardaki diyabetik hasta grupları içerisinde T1DM görülme sıklığı %10’ dur. T1DM, tüm yaş grubu hastalarda görülmekle birlikte asıl olarak çocukluk ve adolesan yaş döneminin hastalığıdır. Başlangıç yaşı farklılık gösterir. 5-7 yaşlarında (okul döneminin başlamasına bağlı olarak enfeksiyöz vektörler ile temasın artması) ve 10-14 yaşları arasında (puberte döneminin başlaması ile beraber sex steroidlerin, büyüme hormonu ve çevresel streslerin artması) olmak üzere insidansın zirve yaptığı iki dönem vardır (13).

Tip 1 Diyabetes Mellitus insidansı ve prevalansı dünya genelinde belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Coğrafi bölge olarak hastalığın dünyadaki dağılımına bakılacak olduğunda ekvatordan uzaklaştıkça T1DM sıklığında artış göze çarpmaktadır(14). T1DM insidansı ile ilgili Türkiye de 2013 ve 2015 yılları arasında icra edilen prospektif bir araştırmanın neticesinde orta düzeyde (8,99/100.000) olduğu tespit edilmiştir (15).

2.2.3.Etyopatogenez

Vücutta gerçekleşen otoimmün reaksiyonları özellikle Pankreas β -hücrelerindeki hasar sonucunda ortaya çıkan kalıcı insülin yetmezliği veya eksikliği T1DM patofizyolojisinde ana mekanizmayı oluşturur (16).

Pankreas ın β -hücrelerinden salınan insülin kan şeker seviyesinin düzenlenmesinde oldukça ciddi bir role sahiptir. Vücutta bulunan birçok dokuda anabolik etki gösterir (17). Dokuların glukoz kullanma miktarını artırır, glikojen sentezini aktive, glikojen yıkımını inhibe etmektedir. Yağ dokusunda ise yağ yıkımını inhibe eder iken lipogenezi uyarır, serbest yağ asitlerinin ortaya çıkması ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimciklerinin olumunu inhibe etmektedir (16).

Anlattığımız mekanizmalar insülin eksikliği neticesinde tam tersi bir mekanizma çalışacağından dolayı katabolik bir sürecin tetiklenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle T1DM hastalarının en uç tablolarından olan DKA ya kadar uzanan geniş klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (16,17,18).

2.2.3.1.T1DM ve Genetik

Tip 1 Diyabetes Mellitus ile ilgili olarak tam bir genetik geçiş mekanizması bilinmesede, aile bireylerinde T1DM öyküsü olan bireyler genetik olarak yatkın kabul edilip T1DM gelişme riski diğer bireylere göre daha yüksektir (19). (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Aile üyelerinde T1DM varlığı ve T1DM riski ilişkisi (19)

Ailede diyabetli birey	T1DM riski (%)
Ailede diyabet öyküsü yok	0.4
Anne T1DM	2-4
Baba T1DM	5-8
Anne ve Baba T1DM	30
T1DM kardeş	5
T1DM ikiz eşi (Dizigotik)	6-10
T1DM ikiz eşi (Monozigotik)	30-50

Tip 1 Diyabetes Mellitus ile ilgili olarak genetik yatkınlığı ortaya koyan genler Majör Histokompabilite Kompleks (MHC) ve non-MHC genleri diye isimlendirilmektedir. Antijen sunumunda görev alan hücrelerin dış yüzeyinde bulunan ve 6. kromozomun üstünde yer alan insan lökosit antijenleri (HLA) gen bölgesinde kodlanan MHC sınıf II molekülleri antijenin bağlandığı hücrelerin makrofajlara sunularak parçalanmasına neden olur. Bu sebeple bazı HLA gen alellerinin T1DM oluşum riski veya koruyuculuk ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. T1DM riskinin belirlenmesinde aile öyküsünde T1DM olup olmaması ve HLA genleri birlikte değerlendirilerek de yapılabilir (19). Bazı HLA gen alellerinin T1DM yatkınlık veya koruyuculuk ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (Tablo 2.3) (20).

Tablo 2.3. HLA genlerine göre T1DM riski (20).

Fenotip	Diyabetiklerde (%)	Diyabetik olmayanlarda (%)	Risk (%)
DR			
DR3/DR4	33	6	8,3
DR3/DR3	7	1	9,8
DR3/DRX	7	14	0.05
DR4/DR4	26	0	-
DR4/DRX	22	16	1,5
DRX/DRX	4	63	1,2
DQ			
Non Asp/Non Asp	96	19	107.2
Non Asp/Asp	4	46	0.04
Asp/Asp	0	34	0

Tip 1 Diyabetes Mellitus yatkınlığının ortaya konmasında aile öyküsünde T1DM olup olmaması ve HLA genleri ile birlikte değerlendirilerek de yapılabilir (Tablo 2.4) (20).

Tablo 2.4. Aile bireylerinde DM ve HLA grubuna göre T1DM riski (20).

Risk grubu	T1DM riski (%)
Düşük riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok ve koruyucu HLA	0.01
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok	0.4
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü ve koruyucu HLA taşıyorsa	0.3
Orta derece riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok ve yatkınlık yaratan HLA	4
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü var	5
Anne T1DM	3
Baba T1DM	5
İkiz olmayan kardeşinde T1DM	8
Yüksek riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü ve yüksek riskli HLA	10-20
Birinci derece akrabalarda çok sayıda diyabetli varsa	20-25
Çok yüksek riskli grup	
Tek yumurta ikizinde diyabet öyküsü var	30-70
Birinci derece akrabalarda çok sayıda diyabetli ve yüksek riskli HLA	50
İkiz olmayan kardeşinde diyabet var ve riskli HLA taşıyorsa	30-70

2.2.3.2.T1DM ve Otoimmünite

Tip 1 Diyabetes Mellitus pankreas β hücrelerinin otoimmün mekanizmalar ile hasarlanması sonrası insülin yapım ve sekresyonunun bozulması ile ortaya çıkar. Bu otoimmün mekanizmalar daha çok çevresel faktörler ve bazı genetik yatkınlığı bulunan insülinlerde, tetikleyici faktörlerin indüklemesiyle başlamaktadır (21).

T1DM etyopatolojisine göre genel olarak Tip 1A ve Tip 1B olarak 2 gruba ayrılmaktadır (11). Pankreasın β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu Tip 1A gelişmektedir. Hastalığın başlangıç süreci aylarca ve hatta yıllarca asemptomatik olarak kendini saklayabilir. Tip 1B’de Tip 1A gibi pankreasın β hücrelerinin yıkımı söz konusudur. Fakat bu olayın mekanizması otoimmünite ile ilişkili değildir (16). Genetik olarak yatkın olan hastalarda pankreas β -hücre yıkımı daha çok pankreas β -hücre elemanları antijenlerine karşı ortaya çıkan oto antikorlar bu hasar mekanizmasında başlıca sorumlu tutulmuştur. T1DM tanısı esnasında bireylerin yaklaşık %95’nde en az bir oto antikor pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 5). Dünya genelinde yapılan birçok çalışmada diyabet tanısı olmayan sağlıklı insanlarda bu oto antikorların pozitif olması T1DM görülme riskinde ciddi bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığın tanısı sırasında pozitif olarak ortaya çıkan oto antikorlar hastalığın üzerinden zaman geçmesi ile β -hücre yıkımı arttığı için seviyelerinde düşme hatta hastalığın son zamanlarında negatifleşmiş olarak bulunabilir. Gerçekleşen otoimmün reaksiyonlardan ise MHC ve bununla duyarlanmış olan makrofaj, CD4 ve CD8 lenfositler sorumludur ve sonrasında klinik olarak insülitis olarak adlandırılan tablo oluşur. T1DM patogenezinde oto antikorlar ile meydana gelen mekanizmalar dışında hücrel immün reaksiyonların da rolü olduğu gösterilmiştir (22).

Tablo 2.5. T1DM görülen oto antikorlar ve görülme sıklıkları (22).

Otoantikor	Tanı anında görülme sıklığı (%)
Anti-islet (adacık) hücresi antikoru (ICA)	70-80
Anti-Insulin antikoru (IAA)	40-50
Antiglutamik asid dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD)	70
İnsülinoma-2 ilişkili antikor (IA-2)	50-60
Adacık hücre çinko taşıyıcısına karşı antikor (ZnT8)	60-80

2.2.3.3.Çevresel Faktörler

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar ışığında T1DM'nin ırksal, çevresel ve mevsimsel değişkenlerden etkilendiği gösterilmiştir. Sonbahar ve kış mevsimlerinde, viral enfeksiyon geçirme sıklığındaki artışla beraber T1DM görülme sıklığında da bir artış gözlenmektedir. Aynı zamanda, viral enfeksiyonların otoimmüniteyi tetiklediği bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar olarak; konjenital rubella, koksaki virüs, kızamık, kabakulak, influenza, Epstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV) ve poliovirüs en çok suçlanan mikroorganizmalardır. Anne sütü almak koruyucu özellik taşıırken, yenidoğan bebeklerde ilk üç ayda inek sütü verilmesi diyabet riskini arttırıcı etkisi bildirilmiştir (23).

2.2.4.Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik Belirti ve Bulgular

Tip 1 Diyabetes Mellitus da insülin eksikliği sonucu hücre içine glukoz girişinin bozulması ile glikojenolizin aktive olması ile kan şeker düzeyinde yükseklik meydana gelmektedir. Hastalığın bulguları hiperglisemi semptomlarına bağlıdır. Klinikte en çok görülen semptomlar poliüri ve polidipsidir. Poliürinin sebebi kan şekerinin 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında glukozüriye sebep olması ve sonucunda osmotik diürezin meydana gelmesidir. Plazmada hiperglisemi olmasına rağmen hücre içine glukoz girişi bozulmuştur (24). Yukarıda anlatılan sebepler T1DM hastalarında anabolik reaksiyonların tersine döndüğü, katabolik reaksiyonların başladığı, hiperglisemi ve bunun etkilediği bulguların meydana gelmesi, yağ asitlerinin birikimi ile giden asidoz ve keton cisimciklerinin

birikmesi ile ortaya çıkan DKA tablosuna kadar erişen geniş spektruma sahip klinik ile tarafımıza başvuru yapabilirler. Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün mekanizmalar ile hasarlanması insülin yapım ve salınımında açtığı sorunların ortaya çıkardığı klinik tablo ile aynı zamanda pankreas alfa-hücreleri de olması gerekenden daha fazla glukagon sekrete ederek insülinin tam zıttı bir mekanizma ile hipergliseminin ağırlığının artmasına ve katabolik hadiselerin dahada ağırlaşmasına sebep olur. İnsülin eksikliği yağ dokusunda kontrolsüz lipoliz ve plazma serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu durum periferik dokularda glukozun metabolize olmasını da engeller. Tüm bu olan olaylar neticesinde kas ve yağ dokuda yıkım başlar, kişide kilo kaybı ve ketozis ortaya çıkar (25).

2.2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Tip 1 Diyabetes Mellitus' un tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. T1DM çocukluk çağının her döneminde görülse bile genellikle hayatın erken dönemlerinde polidipsi, enürezis, poliüri, noktüri, polifaji ve beraberinde kilo kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Kontrolsüz ve hızlı seyirli DKA veya non-ketotik hiperosmolar koma ile birlikte de kendini gösterebilmektedir. T1DM ile ilgili klinik süreçler başladıktan sonra hastalık ciddi bir kontrol ve tedavi sürecinden geçirilmez ve klinik tablo daha da ağırlaşırse morbidite veya mortalite kaçınılmaz olacaktır. Günümüzde diyabetin tanısı kanıta dayalı tıp ve klinik semptomların değerlendirilmesiyle konulmaktadır (11) Tanı kriterleri 2014'de ADA' nın tanımlamasına göre Tablo 2.6'da belirtilmiştir (10).

Tablo 2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus tanı kriterleri (10).

Diyabet semptomları olan hastada rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Veya
Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin ikinci saatinde plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) *
Veya
Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) *. **
Veya
HbA1c ≥ 6.5 *
*Eşlik eden hiperglisemi yokluğunda, 1-3 kriterler test tekrarı ile teyit edilmelidir.
**En az 8 saat boyunca kalori alımının olmadığı açlık.

Tanının Teyit Edilmesi Gereken Durumlar

- Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi
- Hafif veya atipik klinik prezantasyon
- Akut enfeksiyonlar, travma, strese saptanan hiperglisemilerde geçici hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Tanının teyidi için açlık ve tokluk kan şekeri ve/veya OGTT gerekebilir (10).

2.2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 1 Diyabetes Mellitus'un sebebi insülin eksikliği veya yokluğu olduğundan dolayı tedavide asıl hedef yetersiz insülin miktarının karşılanması ve kan glukoz düzeyinin etkili kontrolünün sağlanmasıdır. Bu tedavideki en büyük amaç hastalığın seyri boyunca ortaya çıkacak komplikasyonları engellemek ve çocuklarda hedeflenen normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (26). T1DM tanısı olan hastalarda vücudun fizyolojik insülin salınımını taklit edecek ve hedef glisemik kontrolü sağlayacak tedavi planlaması yapılması gerekmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan tedavi insülin tedavisidir. İnsülin tedavisi olarak adlandırılan bu uygulama günlük subkutan çoklu insülin uygulamaları

veya insülin pompası aracılığı ile sürekli insülin infüzyonu şeklinde uygulanmaktadır. T1DM’li hastaların beslenmesi; yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurularak, ideal büyüme-gelişmeyi sağlayacak şekilde ve fiziksel aktiviteleri göz önüne alarak düzenlenmelidir (27).

2.2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusun İzlemi

Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı alan çocukların tedavi planlamaları yapılırken mutlaka aileyi ve çocuğu bir bütün olarak görmemiz gerekmektedir. Hastanın ve ailesinin beslenme, sosyoekonomik düzeyi ve alışkanlıkları dikkate alınarak uygun önerilerde bulunulmalıdır. Hastalar tanı aldıktan sonra eğitimleri tamamlanır ve rutin kontrolleri poliklinik şartlarında 3 ayda bir yapılmalıdır. Eğer hasta ve ailesi tedaviye uyumsuz davranıyor ve yapılan kontrollerde kötü bir glisemik seyir gösteriyorsa daha kısa sürelerde takibe çağrılmalı, gerekli durumlarda hastaneye yatırılıp sıkı bir glisemik kontrol ve beslenme kontrolü yapılmalıdır. Diyabetli olgularda her poliklinik kontrolünde kilo ve boy ölçümü kullandığı insülin tipleri, dozu, enjeksiyon araçları ve enjeksiyon yerleri, HbA1c ölçümü, diyet planlaması, hipoglisemi gelişen durumlar, büyüme gelişme eğrisi, okul başarı durumu, spor etkinlikleri, psikososyal durumu mutlaka hekim tarafından takip edilmelidir (28). T1DM’ye HH ve ÇH eşlik edebileceğinden dolayı bu hastalıklar ve kronik komplikasyonları taramak amaçlı kan lipid düzeyi ölçümü, proteinüri tayini, KB ölçümleri ve göz muayenesinin belirli periyotlar ile yapılması gerekir. Dislipidemi taramasına on yaşında ve üzerindeki T1DM’li tüm çocuklarda tanıdan hemen sonra hastalık sürecinin stabil gitiği zaman diliminde yapılmalıdır . Normal sonuçlar alınırsa bu beş yılda bir, eğer anormal sonuçlar ile karşılaşılırsa yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Eğer ailede hiperkolesterolemi, erken kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü varsa veya aile öyküsü bilinmiyorsa, tarama 2 yaşında başlamalıdır. Açlık lipid profili ile tarama diyabetli çocuklarda idealdir ancak her zaman pratik değildir. Tokluk lipid taraması yapılabilir ve eğer trigliseridler veya LDL seviyeleri yükselirse, o zaman açlık lipid profili bakılmalıdır (67). Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) klavuzlarında; KB ilk tanı anında ve daha sonrasında her ziyaret anında en az bir kez ölçülmelidir.

Bakılan ölçümlerde üç veya daha fazlasında hastanın KB değerleri cinsiyet, yaş ve boy durumuna göre ≥ 90 persentil olması yüksek sistolik KB ve/veya diyastolik KB olarak tanımlanır (67). T1DM'li hastalarda otoimmün tiroid hastalığı, en sık görülen komorbid otoimmün durumdur ve bunu ÇH takip etmektedir (30). Yaygın komorbid durumların düzenli olarak taranması subklinik olabilen otoimmün tiroid hastalığı ve ÇH gibi bir dönem asemptomatik seyredebilecek hastalıkların, daha erken teşhis ve tedavisine olanak sağlar (31,32–35). Yakın zamanda yapılan üç ülkenin dahil edildiği uluslararası bir çalışmada T1DM'li 53.000 çocuk ve adolesan hastanın karşılaştırılmasında ÇH riski ve diyabetin tanı yaşı ile bağımsız olarak ilişkili olup, en büyük risk 5 yaşından önce T1DM teşhisi konan hastalarda ortaya çıkmaktadır (34,36,37). T1DM'li çocuklarda ÇH prevalansının yüksek olması ve olgularının çoğunun asemptomatik olması nedeniyle hem ADA hem de ISPAD; T1DM tanısı esnasında, serum immunglobulin (Ig) A ile birlikte anti-doku transglutaminaz IgA (anti-TTG IgA) düzeyi bakılarak ÇH için tarama yapılmasını önermektedir. Daha sonra T1DM tanısından sonraki 2. ve 5. yılda yapılmalıdır. Eğer semptom varsa veya birinci derece akrabalarında ÇH varsa daha sık aralıklarla tarama yapılması önerilmektedir (8,67). T1DM'li hastalarda asemptomatik ÇH' nin taranması diyabet metabolik kontrolünün daha iyi olmasına ve ÇH ile ilişkili uzun dönem komplikasyonların önlenmesine olanak sağlayabilir.

Çölyak Hastalığı genellikle asemptomatiktir ve her zaman büyüme gelişme geriliği ile karşımıza çıkmayabileceği unutulmamalıdır. Kötü glisemik kontrol veya hipoglisemik seyir olduğu zaman ÇH mutlaka takip edilmelidir. Kronik veya aralıklı diyare ve/veya kabızlık, kronik karın ağrısı, batında distansiyon, anoreksi, dispeptik şikayetleri içeren gastrointestinal belirtiler, tekrarlayan hipoglisemi atakları, anemi, büyüme gelişme geriliği ve tekrarlayan aftöz ülserasyonlar eşlik edebilir (33, 40-42).

Normal populasyon içerisinde otoimmün tiroid insidansı çocuklarda ve ergenlerde % 0,3 ile % 1,1 arasında değişir fakat T1DM li çocuklar içerisinde yaklaşık %3 ile %8 görülebilmektedir (40,41). Otoimmün tiroid hastalığı, yaşla birlikte yaklaşık %20'ye kadar yükselir ve hastaların çoğunda hipotiroidizm

bulunur. Antitiroid antikorları, hastaların %29'una kadarında saptanabilir (30). ADA' nın T1DM ile ilgili yayınlanmış kılavuzuna göre, hasta T1DM tanısı aldığı gibi antitroid peroksidaz (anti-TPO), antitiroglobulin antikorları (anti-Tg) ve kan şekeri seviyelerinin stabil seyretmesi sonrası tiroid uyarıcı hormon (TSH) bakılması önerilmektedir. Kanda bakılan TSH seviyeleri normal ise bu taramayı 1-2 yılda bir yapmak gerekir. Ancak tiroid disfonksiyonu bulguları, tiromegali, büyüme hızında ani değişiklikler ve sebebi belli olmayan kan şekeri seviyesinde düzensizlik mevcut ise tarama zamanları yıllık periyotlardan önce yapılması tavsiye edilir (8). En son 2018 tarihinde yayınlanan ISPAD kılavuzuna göre de diyabet tanısı esnasında TSH ve anti-TPO bakılması ve daha sonra asemptomatik kişilerde her 2 yılda bir bakılması önerilmektedir. Eğer semptom varsa, guatr ve tiroid otoantikor pozitifliği mevcut ise daha sık aralıklarla değerlendirme yapılması önerilmektedir (67).

Glisemik kontrolün izlenmesinde amaçlar:

- Hastaların gerçekçi glisemik hedeflere erişebilmeleri için, glisemik kontrol düzeylerini doğru ve kesin şekilde değerlendirmek.
- Hipoglisemi, DKA, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyon riskinde azalmaya yardımcı olmak.
- Hipoglisemi ve hipergliseminin bilişsel fonksiyon üzerindeki etkilerini en aza indirmek.
- Farklı bilim dallarından uzmanların oluşturduğu Diyabet Tedavi/Bakım Ekiplerinin performansını ve standartlarını iyileştirebilmek amacıyla, belirli yerel, ulusal ve uluslararası standartlarla karşılaştırmak için diyabet merkezlerinden glisemik kontrole ilişkin veriler toplamaktır.

Tip 1 Diyabetes Mellitus hastalarında rutin kontrollerin düzenli yapılması kan şekerinin olması gereken seviyelerde tutulmasını sağlar. Bu durum sayesinde; hem hiperglisemi hemde hipogliseminin anında saptanabilmesini sağladığı için, bu durumların önlenmesi ve hızlı tedavi edilmesinde en iyi yöntemdir. HbA1c, uzun süreli glisemik kontrolün güvenilir tek ölçütüdür (43).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda erken dönemde ortaya çıkacak birçok komplikasyon, aslında iyi bir takip ile önlenabilir. Bu komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesinin azalmasına ve yaşam sürelerinin kısalmasına yol açabileceğinden dolayı hedef iyi bir takip süreci yönetmektir. Hastalığın izlemi boyunca meydana gelen komplikasyonlar akut, subakut ve kronik olarak üç grupta incelenebilir (44,45). T1DM' nin komplikasyonları Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitus komplikasyonları (44,45).

Akut komplikasyonlar	Subakut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
• Diyabetik ketoasidoz • Beyin ödemi • Hipoglisemi • İnsülin alerjisi • Enfeksiyonlara eğilim • Serebral tromboz	• Lipodistrofi • Büyüme geriliği • Hiperlipidemi • Pubertal ve menstrüel bozukluk • Psikiyatrik bozukluk	• Mikrovasküler ✓ Retinopati ✓ Nöropati ✓ Nefropati • Makrovasküler • Kardiyomiyopati • Merkezi sinir sistemi nöropatisi

2.3.1. Akut Komplikasyonlar

2.3.1.1. Hipoglisemi

Tip 1 Diyabetes Mellitus' da en sık görülen akut komplikasyon hipoglisemidir. T1DM'li çocuklar için ise alt sınır 70 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bunun amacı hipoglisemiye önlemek ve hipoglisemi bildiriminde tutarlılık sağlamak için alt sınır daha yüksek tutulmuştur (46, 47). Hipoglisemi görülmesindeki en büyük sebepler olarak; insülin dozunun fazla kullanımı, yetersiz beslenme, ağır egzersiz olarak gösterilebilir. Ağır hipoglisemik durumlarda soğuk soğuk terleme, baş dönmesi, konvülsiyon, koma, konfüzyon gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır (47). Hipogliseminin aile tarafından fark edilmeyip uzun sürmesi konvülsiyona sebep olabileceği gibi, özellikle yaş grubu küçük hastalarda kalıcı merkezi sinir sistemi hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (47).

Hipogliseminin hafif seyrettiği durumlarda kan glukoz düzeyini hızlıca yükseltmek için basit karbonhidratların verilmesi önerilmektedir. Bunun için verilmesi gereken glukoz miktarı, hastanın vücut ağırlığına ve hedeflenen glukoz düzeyine göre belirlenir. Verilmesi önerilen basit karbonhidrat miktarı 0,3 gr/kg'dır. Bu amaçla küp şeker veya meyve suyu kullanılabilir. Türkiyede, bir adet küp şekerde 3 gr, hazır meyve sularında ise 20 gr/200 ml şeker bulunmaktadır. Bilinç değişikliği gerçekleşen, nöbet tablosu ile başvuru yapan ve oral beslenme bozukluğu yaşayan hastalara (ağır hipoglisemi) glukagon uygulanmasına geçilebilir. İnsülin kullanan tüm hastaların yaşadıkları ortamlarda, çalıştığı iş yerinde veya okulunda glukagon bulundurmalı ve yakın çevresinde bulunan kişileri glukagon uygulamaları konusunda eğitmelidir. 12 yaş altındaki çocuklarda 0,5 mg, 12 yaş ve büyük çocuklarda ise 1 mg veya 10-30 mcg/kg dozları önerilmektedir (47).

2.3.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda hastaneye yatışın en sık sebebi olarak gösterilir. Aynı zamanda T1DM' li çocuklarda mortalitenin en sık sebebidir (48). DKA' nın en sık sebebi olarak hastanın kullandığı insülin dozunun atlanması veya yetersiz dozlanması, bazı tetikleyici enfeksiyonlar olarak gösterilir. Diğer nedenler ise kötü metabolik kontrol, daha önce geçirilmiş DKA atakları, inatçı kusma ile seyreden hidrasyonu bozan gastroenteritler, yeme-davranış sorunları, ailesel sorunlar, peri pubertal ve adolesan kız çocukları ve insülin pompası tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek sorunlar olarak sıralanabilir (49).

Tip 1 Diyabetes Mellitus hastalarının büyük bir çoğunluğu 4 yaş ve altı olduğundan kendilerini ifade biçimleri tam olarak gelişmediği için geç tanıyla başvurmaktadır. Poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi temel semptomlar genellikle mevcuttur. Diğer semptomlar çok değişken olabileceği gibi genellikle kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, halsizlik, takipne, hatta ileri vakalarda bilinç kaybı ve komaya kadar ilerleyen bir tablo görülebilir (48,50). Fizik muayenede ortaya çıkan bulgular; cilt turgor kaybı, kussmaul solunumu ve taşikardidir. Daha ağır hastalarda hipotansiyon, şok ve bilinç değişikliği olabilir. DKA

tanısını kesinleştirmek için bu semptom ve bulgulara ek olarak mutlaka biyokimyasal incelemeler gereklidir. DKA tanısı için gerekli parametreler aşağıda sıralanmıştır (49):

- Kan şekeri > 200 mg/dL
- Venöz kan gazında pH < 7.3 veya bikarbonat < 15 mmol
- Belirgin ketozis veya ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (BOHB) düzeyinin ≥ 3 mmol/L veya İdrar ketonunun $\geq +2$ olmasıdır.

DKA' nın ciddiyeti ise kan gazındaki asidoz durumunun ağırlığına göre sınıflanmıştır (49)

- Hafif DKA: Venöz kan gazında pH < 7,30 ya da serum bikarbonat < 15 mmol/l
- Orta DKA: Venöz kan gazında pH < 7,20 ya da serum bikarbonat < 10 mmol/l
- Ağır DKA: Venöz kan gazında pH < 7,10 ya da serum bikarbonat < 5 mmol/l

Diyabetik Ketoasidoz' lu olgular acil tedavi edilmelidir. Hasta şok tablosunda ve bilinç değişikliği mevcut ise hastada beyin ödemi olabileceği gözden kaçırılmamalıdır (48,49). Özellikle ağır DKA ve yaşı küçük olan çocukların takiplerinin yoğun bakım şartlarında yapılması gerekmektedir. Tedavinin temel amacı; uygun ve yeterli sıvı tedavisi ile vücutta oluşan sıvı açığına yerine koymak, asidoz un olumsuz etkilerinden korumak, ketozisin düzeltilmesi, komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi, tetikleyici sebeplerin ortaya ıkırılması ve tedavisidir (51,52). Hastalarda hızlı kan şekeri değişikliklerine ve elektrolit bozukluklarına dikkat etmek gerekir.

2.3.1.3.Beyin Ödemi

Beyin ödemi DKA tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. DKA tedavisi esnasında solunum düzensizliği, baş ağrısı, bilinç değişikliği, bradikardi, anizokori ve konvülsiyon, üriner inkontinans, HT bulguları ile karşılaşılırsa hastada beyin ödemi gelişmiş olabileceği akla getirilmelidir. Neden olan mekanizma tam olarak bilinmeyip beyinde idiojenik

ozmollerin miktarının artışı sonucu kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulmasının suçlanabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden tedavi sırasında kan şekeri tedrici olarak düzeltilmelidir. Kan şekerinin saatlik düşme hızı 50-75 mg/dl arasında tutulmalıdır (52). DKA'nın hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon tablosu olduğuna dikkat edilerek tedavi boyunca ozmolaritenin birden düşürülmemesi gerekmektedir.

2.3.1.4.İnsulin Alerjisi

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastaların insülin eksikliğini yerine koymak amaçlı verilen insülin tedavisi sırasında insülin içerisinde bulunan yabancı etkenler, protamin, çinko ve protein yapısındaki farklılıklar nedeniyle insuline karşı gerçekleşen immünolojik bir reaksiyondur (53).

2.3.1.5.Serebral Tromboz

Dehidratasyonun ve asidozun ağırlığına bağlı olarak beyin dokusunun perfüzyonu bozulur. Bu tablo sonucunda hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları gelişebileceğinden dolayı tromboz riski artar (11).

2.3.1.6. İnfeksiyona Eğilim

Kronik hipergliseminin sonuçlarından biri de hastalarda yarattığı immün sistemin baskılanması durumudur. Bu durum diyabetli hastaları infeksiyonlara daha yatkın bir hale getirir. Diyabet hastalarında ağır seyredebilecek bazı önemli infeksiyonlar rinoserebral mukormikoz, amfizematöz kolesistit, nekrotizan fasiit, malign eksternal otit, selülit, idrar yolu infeksiyonları ve pnömonidir (54).

2.3.2.Subakut Komplikasyonlar

2.3.2.1.Lipodistrofi

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastaların sürekli insülin enjeksiyonuna maruz kalmasından dolayı enjeksiyonun yapıldığı alanlarda subkutan yağ dokusunun kaybı ile giden bir lezyondur. Hastaların %3' ünde görülebilmektedir. İğne

ucunun uzun süre değiştirilmeden kullanımı ve sıklıkla aynı bölgeye yapılan enjeksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (55).

2.3.2.2.Büyüme Gelişme Geriliği

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda iyi bir kan şekeri kontrolü sağlandığında büyüme geriliğinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (56). T1DM'li hastalarda büyüme ve gelişme geriliğinin görölme sıklığının azalmasındaki en büyük etkenler arasında son zamanlarda yoğun insülin tedavisinin ve daha fizyolojik insülin analoglarının kullanımı ile ilişkili olduğu düşünölmüştür. Kan şekeri takibi düzensiz ve kötü olan hastalarda büyüme hormonu (BH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) normal fizyolojik seyrinde etki göstermeyecektir (56).

2.3.2.3.Pubertal Gelişim ve Menstrüasyon Bozuklukları

Hastalığın başlangıç yaşı puberte öncesi ise ve hasta puberteye girene kadar iyi bir metabolik kontrol sağlandığı takdirde puberteye giriş ve pubertal gelişim çok küçük ölçüde etkilenmektedir. Ancak özellikle kız çocuklarda puberteye giriş yaşlarında tanı alırsa puberteye giriş biraz gecikebilir. Metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) salınım bozukluğu sonucu kız çocuklarda sekonder amenore görölebileceği akılda tutulmalıdır (57).

2.3.2.4.Psikiyatrik Bozukluklar

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastaların %20'sinde anksiyete bozukluğu görölebileceği bildirilmiştir. Hastanın yaşı küçöldükçe bu oranın daha da arttığı gösterilmiştir. Sekiz yaşından büyük hastaların anksiyete ve depresyon aısından yıllık olarak çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilmesi ADA tarafından önerilmektedir (57).

2.3.2.5.Hiperlipidemi

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda insülin miktarındaki azlık veya hiç olmaması sonucu lipoliz artacağı için plazmada serbest yağ asitleri düzeyi de artar. Bu sebepten dolayı bu hastalarda lipit metabolizma bozukluğu gelişebilmektedir. Özellikle kötü kan şekeri kontrolü olan hastalarda LDL düzeyi artmakta, HDL düzeyi ise azalmaktadır. Bildirilen bazı çalışmalarda lipit metabolizmasındaki bu bozuklukların mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolünün olabileceğini de düşündürmektedir. ADA klavuzlarında dislipidemi yönetimi için yüksek LDL değerleri, >100 mg/dL olarak tanımlanmaktadır (58). Eğer hastalarada yüksek HDL düzeyi mevcut ise dislipidemi kontrolü açısından LDL hedef değerlerimiz <100 mg/dL olarak belirlenmelidir (8). Lipit paneli ölçümleri için açlık lipid profili ile lipid taraması gerekli değildir. Hastalarda rastgele bakılan trigliseritler veya LDL seviyeleri yüksek belirlenirse kontrol taraması açlık lipid profili bakılarak belirlenir. Bunlara ek olarak hasta dislipidemi tedavisi alıyorsa bakılacak lipit düzeyleri açlık halinde bakılır (59). Kolesterol, aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde çok ciddi bir etkiye sahiptir. İyi bir glisemik kontrol ile edilen T1DM hastalarında ciddi bir kan lipid bozuklukları ile ilgili ilişki tanımlanmamıştır (60). Fakat kötü glisemik kontrole sahip hastalarda, potansiyel olarak daha aterojenik bir lipoprotein profili ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (61).

2.3.3.Kronik Komplikasyonlar

Tip 1 Diyabetes Mellitus' un kronik komplikasyonlarının gelişmesindeki temel mekanizma anjiyopatiye dayanmaktadır. Kronik komplikasyonları sınıflandırırken ana gruplar makro ve mikrovasküler hasardır. DN, retinopati, nöropati mikrovasküler komplikasyonlara örnek iken, vasküler yapılarda gerçekleşen aterosklerotik değişiklikler ve bunun yol açacağı miyokard infarktüsü, inme, diyabetik kardiyomiyopati ve ekstremitte gangrenleri gibi sorunlar makrovasküler komplikasyonlar içerisinde değerlendirilmektedir. Bu komplikasyonlar hastalığın seyri, yaşam kalitesi ve morbiditesi açısından çok önemli olduğundan iyi bir metabolik kontrol ile engellenebilirler. Bazı

çalışmalarda yoğun insülin tedavi modaliteleri ile kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceğini göstermiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv bazı yöntemlerle mümkün olmaktadır (44,62).

2.3.3.1.Makrovasküler Komplikasyonlar

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda makrovasküler komplikasyonlar çoğu zaman yetişkin yaş grubunda daha sık görölmektedir. Fakat bu komplikasyonların başlangıcındaki değişiklikler çocukluk çağında başladığından bu dönemde iyi bir metabolik kontrol birçok uzun dönem makrovasküler komplikasyonun önlenmesinde önemli rol oynar. En sık görölen komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, periferik damar hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Makrovasküler komplikasyonlar ile ilgili bilinen en önemli risk faktörleri ; HT, sigara, dislipidemi, kötü glisemik düzen, endotel disfonksiyonu, arteriyel sklerozdaki artış olarak sıralanabilir (63).

2.3.3.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonların başlıcaları retinopati, nöropati ve nefropatidir. Hasta diyabet tanısı aldıktan sonraki en az beş yıllık süreçte yaşanan kötü bir glisemik kontrolle mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu komplikasyonların gelişmesinde ana mekanizma hiperglisemiye bağlı olarak gelişen oksidatif stres, protein glikolizasyonu, polyol, heksozamin, protein C kinaz aktivasyonu gibi metabolik değişiklikler ve koagölasyon sistemi anormallikleri sonucu meydana gelen hücre yapı ve fonksiyon bozukluklarıdır (4, 63).

2.3.3.3.Diyabetik Retinopati

Mikrovasküler komplikasyonlar arasında çocukluk ve adölesan dönemde en sık görölen komplikasyondur. Engellenebilir ve/veya tedavi edilebilir körlük nedenleri arasında en sık görölen sebeptir. Genel popölasyona göre diyabetik olgularda körlük görölme riski 25 kat daha yüksek tespit edilmiştir. Wisconsin ve ark. yaptığı bir epidemiyolojik çalışmada 30 yaşın altında tanı alan T1DM

hastalarının %3,6'sında, 30 yaşından sonra tanı alan T1DM hastalarının %1.6'sında körlük geliştiği bildirilmiştir. Retinopati gelişimindeki en önemli risk faktörleri arasında uzun süreli diyabet tanısı almış olması ve kötü glisemik kontrol en önemli sebeplerdendir. Diyabetik retinopati, vasküler patolojiye göre, proliferatif veya nonproliferatif olmak üzere iki gruba ayrılır. Tedavide lazer fotokoagülasyon ve son zamanlarda ise anti Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) antikorları da tedaviye eklenmiştir. Diyabetik retinopati taramasına başlanma yaşı olarak ergenlikte veya 2-5 yıl diyabet süresi ile 11 yaşından itibaren başlamalı ve bundan sonra yıllık olarak tekrarlanmalıdır (11, 63, 64).

2.3.3.4.Diyabetik Nöropati

Mikrovasküler komplikasyonlardan olan diyabetik nöropati çocuk ve adolesan yaş grubunda daha nadir görülse de en sık görülen nöropatiler, periferik sensorimotor nöropati ve otonomik nöropatidir. Diyabetik nöropati taramasına başlanma yaşı ergenlikte veya 2-5 yıl diyabet süresi ile 11 yaşından itibaren başlamalı ve bundan sonra yıllık olarak tekrarlanmalıdır (65).

- Periferik nöropati: T1DM'li hastalarda son derece yaygın olarak görülen tiptir ve periferik sinirleri etkiler. Karakterize bulgusu ekstremitelerde distallerinde uyuşma, hipoestezi veya hiperestezi, karıncalanma ile kendini gösterir (66,67).
- Otonom nöropati: Daha nadir görülmekle beraber sempatik ve parasempatik sisteme ait sinir lifleri tutulur (66,67).

2.4.Diyabetik Nefropati

2.4.1.Tanım

Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı almış hastalarda diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra idrar tetkiklerinde bakılan mikroalbumin değerlerinin hastanın içinde bulunduğu yaş grubuna göre yüksek bulunması DN olarak tanımlanır. Günümüzde DN tespiti için kullanılan en sık belirteç mikroalbuminüridir (4).

Toplumda görülen SDBY'nin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. DN taramasına başlanma yaşı olarak 11 yaşında olan hastalar ve 2-5 yıldır diyabet tanısı olan hastaların taranması önerilmektedir (65). DN' nin ilk belirteçlerinden birisi mikroalbuminüridir ve şu şekilde tanımlanır: Mikroalbuminüri; hastalardan 24 saat boyunca toplanması istenen idrarda bakılan albümin miktarının erkeklerde 30-300 mg/gün ve kadınlarda 42-300 mg/gün olarak tanımlanırken, 300 mr/gün'ün üzerindeki değerler aşıkâr proteinüri olarak tanımlanır (67).

2.4.2. Epidemiyoloji

Tüm toplumlarda SDBY'nin en sık sebebi DN olduğu gibi, hastalığın seyri sırasında morbidite ve mortalite üzerine etkisi oldukça fazladır. Çocukluk ve adolesan çağında DN ve SDBY çok nadir görülmekle birlikte bazı özellikli hastalıklarda özellikle de yatkın bireylerde, tanı aldıktan hemen sonra başlayıp adolesan dönemde hızlanan böbrek hasarı söz konusudur. Tanı yaşı küçüldükçe hastalığa maruziyet süresi artacağından DN ortaya çıkma riski artmaktadır. DN' nin ortaya çıkması tanı aldıktan sonraki ortalama 5-15 yıl içinde başlar ve daha sonraki takip süreçlerinde ilerleme gösterir. T1DM'li hastalarda hayatın ilerleyen dönemlerinde %20-40 oranında DN ortaya çıkar. Ancak bu oranın tedaviye uyum ve iyi bir kan şekeri kontrolü ile %10-15'in altına inebileceği bildirilmiştir (68). SDBY sıklığı ise 30 yıllık diyabet süresinde erkeklerde %4,1, kadınlarda %2,5 olarak saptanmıştır (5).

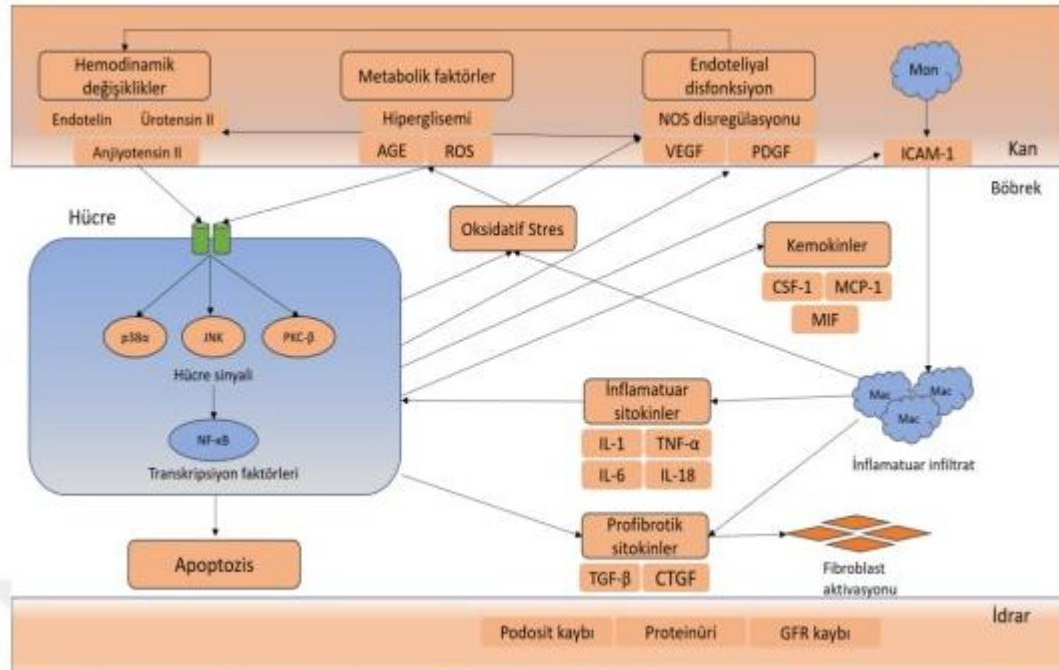
2.4.3. Patogenezi

Diyabetik Hiperglisemi kaynaklı hasar, böbrek yapısında ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olan çeşitli hücrel olaylar ve sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkilidir. DN, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin (IL) 1 gibi enflamatuvar sitokinlerle ilişkilidir. Bu moleküllerin diyabetik nefropatiye katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcuttur (72).

Protein kinaz C (PKC) ise diyabetik nefropatinin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayan önemli bir enzimdir. PKC'nin farklı izoformları, mezanjigal hücrelerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak ve ayrıca glomerüller içinde renal fibrozis ve mezangiyal genişlemeye yol açan tip IV kollajen, laminin ve fibronektin gibi moleküllerin oluşumunu uyarır.

Hiperglisemi, mezenkimal hücrelerde PKC yoluyla NADPH oksidaz alt birimlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu da böbrekte oksidatif stresin artmasına yol açar. NADPH oksidaz tarafından tetiklenen böbrek oksidatif stresi, fibronektin ve kollajen-1 gibi moleküllerin üretimini artırarak mezanjigal genişlemeyi ve albüminüriyi uyarır (72).

Son olarak, DN' nin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan inflamatuvar sitokinler arasında TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-18 bulunmaktadır. Bu sitokinlerin tümü inflamasyon süreçlerinde yer alır ve DN' nin ilerlemesine katkıda bulunur (72) (Şekil 2.).



Şekil 2.1. Diyabetik nefropati patogenezi (72)

2.4.3.1.Hemodinamik Faktörler

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hasta tanı aldıktan sonra böbrek ile ilgili ortaya çıkan ilk bulgu glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyondur. Hiperfiltrasyonun sebebi afferent arteriollerde vazodilatasyon gelişmesine bağlı olarak intraglomerüler basınç ve böbrek kan akımındaki artıştır. Glomerüllerde meydana gelecek hipertansiyona bağlı olarak gelişen stres ve mekanik zorlanma bazı sitokin ve büyüme faktörlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler ve büyüme faktörleri glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis oluşumunda önemli bir rol oynar (73). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda, siklooksijenaz-2 (COX-2) upregulasyonu, intrarenal anjiotensin II (Ang II) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Ang II'nin hemodinamik etkileri haricinde fibrozis yapıcı etkisi de olduğu bilinmektedir. Ayrıca T1DM'de de görülen protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna yardımcı olması, reaktif oksijen ürünlerinin yapımı üzerindeki etkisi de düşünüldüğünde, Ang II inhibitörlerinin tedavide kullanımında da olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (73).

2.4.3.2.Metabolik Faktörler

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi ve birikmesi sonucunda hücrelerde DNA'ya, proteinlere ve diğer hücresel bileşenlere zarar verir. ROS, normal hücresel fonksiyonlarda dengeli bir şekilde üretilirken, oksidatif stres durumunda bu dengenin bozulmasıyla zararlı hale gelir. PKC, mitogen-aktif protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) gibi hücresel stres yolları, oksidatif stresin ve ROS'in hücresel hasara neden olmasında önemli rol oynar. Bu yollar, hücre içindeki sinyal iletimini düzenler ve oksidatif stres durumunda aktive olarak hücresel yanıtı tetikler. Poliol yolunun aktivasyonu da oksidatif strese katkıda bulunur. Diyabetik koşullarda, fazla glikoz aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole dönüşür ve ardından sorbitol dehidrojenaz enzimi tarafından fruktoza dönüşür. Bu süreç, nikotinamid adenine dinükleotit/hidroksi nikotinamid adenine dinükleotit (NADH/NAD⁺) oranını artırarak oksidatif strese yol açar. Bunun yanı sıra, glikozun proteinlere,

lipidlere ve nükleik asitlere nonenzimatik olarak bağlanması sonucunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşur. AGE'ler, protein yapısının ve fonksiyonunun bozulmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olabilir. Ayrıca, AGE'ler proinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyararak inflamasyona katkıda bulunabilirler. Bu mekanizmalar, diyabetik nefropatinin patogeneğinde oksidatif stresin ve proinflamatuvar süreçlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (68-70).

2.4.3.3.Büyüme Faktörleri/Sitokinler

Transforming growth factor-beta (TGF- β) ve connective tissue growth factor (CTGF), DN' nin gelişiminde önemli rol oynayan sitokinlerdir. TGF- β , hücre membranından çekirdeğe görevli bir sitokin olup, hücre dışı matriks oluşumunu ve fibrozisi indükleyerek böbrekteki dokusal değişikliklere katkıda bulunur. TGF- β , DN' ye bağlı glomerüler skleroz, mezangiyal genişleme ve tübüler hasarın gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. CTGF ise TGF- β 'nin bir hedef genidir ve fibrozis sürecinde önemli bir role sahiptir. CTGF, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimini artırır ve böbrekte fibrozis oluşumuna katkıda bulunur. CTGF, TGF- β 'ye yanıt olarak üretilir ve TGF- β 'nin fibrozis üzerindeki etkisini potansiyalize eder.

Yapılan bazı çalışmalarda, böbrek biyopsisinde T1DM hastalarında TGF- β ve CTGF'nin glomerüler ekspresyonunun kontrol grubu hastalara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu sitokinlerin albüminüri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, TGF- β ve CTGF'nin DN patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve böbrekte fibrozis oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (72).

2.4.3.4.Hücre Sinyali ve Transkripsiyon Faktörleri

Protein kinaz-C beta (PKC- β), DN' nin gelişiminde önemli bir rol oynayan bir enzimdir. PKC- β 'nin artan renal gen transkripsiyonuyla güçlü bir ilişkisi vardır ve bu ilişki glisemik kontrolle bağlantılıdır. PKC- β 'nın aktivasyonu, bir dizi geniş kapsamlı etkiye sahiptir. Örneğin, AgII etkilerinin artmasına, nitrik oksit

düzensizliğine, endotel disfonksiyonuna ve MAPK ve NF- κ B gibi sinyal yollarının aktivasyonuna neden olabilir. MAPK' lar, hücre sinyalini hücreyel tepkilere entegre eden hücre içi kinazlardır. Bu kinazlar, çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu düzenleyen NF- κ B dahil olmak üzere birçok nükleer transkripsiyon faktörünü aktive edebilir. Protein 38 (P38) MAPK yolağının p38a izoformunun aktivasyonu, böbrek iltihabı ve DN ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca, "Toll-like" reseptörler (TLR2, TLR4) ve T hücre kostimülatör (B7-1) sinyallerinin DN de enflamasyon ve hasarı modüle etmede rol oynayabileceği düşünülmektedir. Transkripsiyon faktörleri, genlerin promotör bölgelerine bağlanarak mesajcı RNA'nın transkripsiyonunu düzenler. NF- κ B, DN de en iyi çalışılan transkripsiyon faktörlerinden biridir. Hem insan periferik kan mononükleer hücrelerinde hem de böbrek biyopsilerinde NF- κ B'nin aktivasyonu, proteinüri ve glisemik kontrolün ciddiyetiyle ilişkilidir (74-78).

2.4.3.5. İnflamasyon

Böbrekteki makrofaj birikimi, DN ile ilişkilidir ve glomerulosklerozun ciddiyetiyle yakından ilişkilidir. İnterstisyel makrofajların birikimi, proteinüri, interstisyel fibroz ve GFR'deki düşüşün temelinde rol oynayabilir. Makrofajlar, bağışıklık sisteminin önemli hücreleri olup, inflamasyon ve doku onarımında rol oynarlar. DN de, yüksek glukoz seviyeleri ve diğer metabolik ve hemodinamik değişiklikler makrofajların böbrekte birikmesine ve aktivasyonuna yol açabilir. Bu makrofajların, böbrekte inflamasyonu ve doku hasarını artıran inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türlerini salgıladığı düşünülmektedir. Makrofajların böbrekteki birikimi, proteinüri, interstisyel fibroz ve GFR'deki düşüş gibi DN' nin temel belirtileriyle ilişkilidir. Bu nedenle, makrofajların alımını, çoğalmasını veya aktivasyonunu engellemeye yönelik stratejiler, DN' nin tedavisinde ve ilerlemesini engellemede potansiyel olarak etkili olabilir (79,80). Metabolik ve hemodinamik değişikliklerin DN' nin temel patojenik itici güçleri olduğu düşünüldüğünde, bu mekanizmaları hedef alan yaklaşımlar hastalığın kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu yaklaşımlar, glisemik

kontrolün sağlanması, KB' nin düzenlenmesi, lipit profilinin iyileştirilmesi ve böbrek dokusunu korumaya yönelik tedbirleri içerebilir (80-83).

2.4.4.Diyabetik Nefropatinin Tanı Kriterleri

Diyabetik Nefropati' nin en önemli tanı kriteri başka bir böbrek hasarı veya proteinüriye sebebiyet verecek diğer etkenler dışlandıktan sonra 6 aylık periyotlar içinde yapılan idrar tetkiklerinde en az iki kere proteinüriye rastlanması durumunda, DN' nin varlığından şüphelenilmesi gerekir (67,84). DN' nin ilk belirteçlerinden birisi albüminüridir ve şu şekilde tanımlanır: Mikroalbuminüri; hastalardan 24 saat boyunca toplanması istenen idrarda bakılan albümin miktarının erkeklerde 30-300 mg/gün ve kadınlarda 42-300 mg/gün olarak tanımlanırken, bu değerlerin üstündeki parametreler aşık proteinüri olarak tanımlanır (67). Hastada mikroalbuminüri fark edildikten sonra yapılacak takiplerde buna dönük önlemler alınmazsa idrar albümin atılımı her yıl %10-20 oranında artarak devam edecek ve 10- 15 yıl içerisinde de aşık nefropatiye dönüşme ihtimali çok artacaktır (85).

Diyabetik Nefropati' nin tanısında her ne kadar albümin ve kreatinin idrarla atılım miktarları önemli olsa da kesin tanısı renal biyopsi ile konulmaktadır (67).

Albümin atılımının doğru tanımlanması ve yanlış pozitifliğe neden olmaması için, albümin atılımını doğrudan etkileyebilecek diğer faktörlerin dışlanması gerekir. Egzersiz, idrar yolu enfeksiyonları, vücut ısı yüksekliği, nefritik veya nefrotik sendrom formlarından herhangi biri, aşık hipertansiyon ve puberte sürecindeki kadınlarda menstrüasyon döngüsü, idrarda bakılan albümin miktarında geçici bir süre yüksek atılımına sebep olabilir. İdrarda albümin atılımındaki günlük varyasyonun % 40-50 oranında olabileceği ve geçici mikroalbuminüri nedenleri göz önüne alındığında, çoklu albümin atılım ölçümleri gereklidir (86).

Tablo 2.8. Geçici mikroalbuminüri nedenleri (86)

• Ciddi hiperglisemi
• Ağır egzersiz
• İdrar yolu enfeksiyonu
• Kalp yetmezliği
• Akut ateşli hastalıklar
• Menstrasyon
• Ağır hipertansiyon

Mikroalbuminürinin tanımı:

- 24 saat boyunca toplanan idrarda bakılan protein miktarının erkeklerde 30-300 mg/gün kadınlarda 42-300 mg/gün arasında olan albümin atılımıdır
- ACR erkek cinsiyet için 2.5-25 mg/mmol, kadın cinsiyet için 3.5-25 mg/mmol'dır.
- Kalıcı mikroalbuminüri, 3-6 aylık bir süre içerisinde bakılan üç örnekten ikisinin anormal görülmesi olarak tanımlanır (86).

2.4.5.Evremele

2.4.5.1.Evre 1: Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi

Hastalar T1DM tanısı aldığı zaman tanı anında hastaların yaklaşık %30'unun bu evrede olduğu görülmüştür. Bu evrede başlangıçta GFR %20-40 oranında artmıştır. Böbrek boyutları glomerüler ve tübüler hipertrofi nedeniyle %20 oranında büyümüştür. Hiperglisemi ve bunun sonucu oluşan hiperozmolarite hiperfiltrasyona neden olurken, uzun dönem hiperfiltrasyon ise hipertrofiye neden olur. Bu evrede renal histopatoloji tamamen normaldir (73,87).

2.4.5.2.Evre 2: Sessiz Evre

Bu evredeki hastalar klinik olarak tamamen asemptomatiktir. KB normal sınırlardadır ve idrarda normoalbuminürik saptanır. Fakat bu evrede renal histopatolojide bazal membran kalınlaşması, mezengial ve tübülointerstisyel alanda genişlemeler gibi histopatolojik değişiklikler görülebilir (73, 87).

2.4.5.3.Evre 3: Mikroalbuminürik Evre

Bu evrenin en belirgin bulgusu artık laboratuvar olarak da mikroalbuminürinin görülmeye başlamasıdır. Hastalığın seyrinin tam olarak bu evreye geçmesi yaklaşık 10-15 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Bu evrenin kendisi ise 1-20 yıl arasında sürmektedir. Böbrekte bakılacak histopatolojik bulgular olarak mezengial volümün daha da arttığı, filtrasyon yüzeyinin ise azaldığı görülür. Bu dönemde GFR azalmış veya normal sınırlardadır. KB de hafif yükseklikler görülebilir. Persistan mikroalbuminüri, HT, böbrek fonksiyonlarında azalma olması kötü prognoz göstergesidir ve hastalarda ileri evrelere geçişi hızlandırmaktadır (73,87).

2.4.5.4.Evre 4: Aşikâr Nefropati Evresi

Bu evrede yapılacak laboratuvar incelemelerinde proteinüri aşikâr hale gelmiştir. Hastalarda klasik inatçı proteinüri ($>0,5$ gr/gün) ve buna eşlik eden HT mevcuttur. Tedavisiz olgularda proteinüri yılda %15-40 artar, GFR ayda ortalama 1ml/dk azalır. GFR'deki bu azalma KB yüksekliği ile korelasyon gösterir. Anti-hipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir. Bu dönemde histopatolojik tablo diffüz nodüler glomerüloskleroz şeklindedir. Tedavi ile hasar artış hızı yavaşlatılabilir (73, 87).

2.4.5.5.Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Tanı konulduktan 25-30 yıl sonra ortaya çıkar. Aşikâr nefropati dönemine giren hastaların %75'inde 10 yıl içinde gelişir. Hastalarda ağır HT, üre, kreatininin yüksekliği mevcuttur. Üremiye bağlı semptomlar ile beraber sıvı retansiyonu, ödem gibi komplikasyonlar da görülmeye başlar (73,87).

2.4.6.Diyabetik Nefropati Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Diyabetik Nefropatinin gelişimindeki risk faktörleri (88);

- Glisemik kontrol
- Hiperglisemi süresi ve derecesi

- HT
- Dislipidemi
- Ergenlik
- Diyet
- Sigara
- Genetik yatkınlık
 - Ailede HT öyküsü
 - Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) gen polimorfizmi
- Diğer faktörler

2.4.6.1. Glisemik Kontrol

Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı alan hastalarda uzun dönemde bakılan glisemik kontrol hastalığa bağlı komplikasyon gelişimini engelleme adına çok ciddi önem arz etmektedir. Glikozile hemoglobulin ile değerlendirilen bazı gözlemsel çalışmalar, glisemik kontrol ile yetişkinlerde ve T1DM ve T2DM'li gençlerde DN gelişmesi arasında kuvvetli korelasyon göstermiştir (71,89). Ayrıca, mikroalbuminüriden normoalbuminüriye dönüş olasılığı da glisemik kontrolden etkilenir ki; bu durum DN patogenezinde hipergliseminin kilit rolünü gösterir (90). Yapılan birçok bilimsel çalışmada diyabet süresi ile HbA1c arasında pozitif korelasyonun olduğunu göstermiş, hastalık süresi uzadıkça glisemik kontrolün zorlaşacağı belirtilmiştir. Diyabet tanı alma öyküsü özellikle 10 yıl ve daha fazla olan hastalarda hastalığa bağlı komplikasyon gelişme riskinde ciddi artış bulunmaktadır. Özellikle bu hastaların glisemik kontrolün sağlanmasına çok daha dikkat edilmelidir. Raile ve ark.'nın (4,52) T1DM' li 27805 hastayla nefropati açısından yaptığı bir çalışmada, diyabet süresi 10 yıl olan hastalarda mikroalbuminüri, 20 yıl olan hastalarda ise makroalbuminüri geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda diyabet sürelerinde artış ile glisemik kontrolün bozulduğu gösterilmiştir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması'nda (DCCT) HbA1c ortalaması geleneksel insülin tedavisinde %9,1 iken, yoğun insülin tedavisi grubunda %7,2 olarak tespit edilmiştir. Özellikle HbA1c düzeyinde her %1 ve üzerindeki düşüşlerin, mikrovasküler komplikasyonları %21-49 oranında azalttığı bildirilmiştir (91).

2.4.6.2.Hastalık Süresi

Hastanın T1DM tanısı aldıktan sonra geçen süre ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda diyabet süresi uzadıkça mikroalbuminüri riskinin arttığı belirlenmişken, bazı çalışmalarda ise bu ikili arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır(71). Bu duruma neden olabilecek önemli sebeplerden birisi olarak puberte dönemi gösterilmektedir. Prepubertal dönemde mikroalbuminüri çok az görülmektedir (71,89). Bazı çalışmalar da ise birbirine benzer HbA1c düzeyleri olan puberte dönemindeki kızların erkeklere oranla iki kat daha fazla mikroalbuminüri gelişme risklerinin olduğu tespit edilmiştir. Pubertal dönemde mikroalbuminüri riskinin artmasının sebebi olarak bu dönemde tedaviye uyumun azalması, KB artışı, büyüme hormonu salınımının artması, yüksek cinsiyet hormon seviyeleri, insülin direnci ve hiperkolesterolemi gibi faktörler düşünülmektedir (89, 92).

2.4.6.3.Hipertansiyon

Tip 1 Diyabetes Mellitus lu hastalarda HT, DN gelişimi, mikroalbuminüri ile ciddi şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Son dönemlerde yapılan çalışmalar ambulator yöntemle bakılan KB ölçümlerinde sistolik kan basıncı değeri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. ADA; diyabetli hastaların ilk tanı anında ve her poliklinik kontrolünde mutlaka KB ölçümü yapılmasını ve bunun kayıt altında tutulmasını önermiştir. Bu ölçümlerin yaş, cinsiyet ve boya göre kaydedilmesini, 90-95 persentilin üzerinde olduğu durumlarda 24 saatlik KB monitörizasyonunun yapıp diyet, egzersiz veya gerektiği zamanda farmakolojik tedavinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Yapılan 3 ayrı ölçümde ölçülen değerlerin yaşa cinsiyete ve boya göre 90 persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır (11, 93).

2.4.6.4.Dislipidemi

Biyokimyasal incelemelerde lipid düzeylerindeki anormallikler bunlar içerisinde de özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri, idrar ile albumin atılımı ve DN gelişimi açısından ergenlik döneminde mikroalbuminüri riski ile ilişkilidir (95-97). Erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalara dayanarak, Mikroalbuminüri gelişen hastalar, Mikroalbuminüri gelişmeyen hastalardan daha yüksek kolesterol seviyelerine sahiptir ve kolesterol seviyelerindeki azalma Mikroalbuminüri' nin normoalbuminüriye doğru gerilemesini sağlamaktadır (98). Trigliserid seviyeleri de ayrıca mikroalbuminüri' nin ilerlemesi ve gerilemesinde bir öngörü belirtici olarak kullanılmıştır (99, 100).

2.4.6.5.Sigara

Tip 1 Diyabetes Mellitus lu hastaların özellikle adolesan dönem yaş grubu içerisinde %4-8 oranında sigara içtiği bilinmektedir. Sigara içerisinde birçok oksidatif madde barındırması, KB yüksekliği ile, GFR yi azaltması gibi nedenlerden dolayı DN de ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (95).

2.4.6.6.Diyet

Diyabetli hastalarda protein alımının azaltılması ile birlikte GFR'de normalleşme olması DN gelişimi için potansiyel bir riski ortadan kaldırmış olur (101,102). Hayvansal gıdalar ile ağırlıklı beslenmede hayvansal proteinlerinin DN gelişim riski açısından bitkisel proteinlerden daha güçlü bir etki gösterdiği, yüksek oranda balık proteini alımı ise DN riskini azaltabilen bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır (103,104).

2.4.7.Korunma ve Tedavi

Tip 1 Diyabetes Mellitus tanısı ile takip edilen hastada esas amaç ilk olarak nefropati gelişimini engellemek üzerine olmalıdır. Özellikle, kontrol edilebilir olan risk faktörleri glisemik kontrol, HT, egzersiz, sigara ve diyetle çok dikkat

edilerek nefropatinin önlenmesinde ciddi yol katedilebilir (91,95). Korunma ve tedavi de en iyi yöntem glisemik kontrolün çok iyi yapılmasıdır. Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda HbA1c düzeyinin yaş grubuna göre hedef aralığın altında tutulmasının dahi tek başına %50 koruyucu olduğu gösterilmiştir. Özellikle hastaların aşikâr proteinüri dönemine girmeden önce hastalığın progresyonunu anlamlı olarak azalttığı, hatta bazı histopatolojik çalışmalarda hastalığın semptomlarının gerilediği gözlemlenmiştir (91,95).

Tip 1 Diyabetes Mellitus lu olgularda mikroalbuminüri tespit edildikten sonra aşikâr proteinüriyi ve GFR'deki azalmayı engellemek için farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavide tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilk tercih Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) dir. Sıkı glisemik kontrolün sağlanması, KB' nin normal sınırlarda tutulması, sigara içilmemesi, protein alımının kısıtlanması (<0,8-1 g/kg/gün) ve egzersiz ise non-farmakolojik tedavileri kapsamaktadır (105). ACEİ, glomerül içi basıncı azaltmak, podosit sayısını arttırmak, endotel hasarını geri döndürmek ve fibrozisi azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Böylelikle hastalarda proteinüri, HT, nefropatiye gidişi yavaşlatmakta hatta engellemektedir. Yapılan bir çalışmada mikroalbuminürisi olan hastalar ACEİ tedavisi alan grup ve plasebo alan grup olmak üzere iki gruba ayrılmış, ACEİ alan grupta albümin atılımının yıllık %9,6 azaldığı, plasebo alan grubun albümin atılımının %14,2 arttığı gösterilmiştir (106).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisinin hangi hastalara ne zaman başlanması ve tedaviye ne kadar devam edilmesi konusunda görüş birliği tam olarak sağlanmamıştır. Ancak ADA'nın bu konu hakkındaki görüşü; mikroalbuminürisi olan hastalar normotansif dahi olsalar ACEİ tedavisi verilmesi lehinedir. İleri evrelerde tespit edilen veya retinopati, HT, aile öyküsü olan hastalara ACEİ tedavisi başlanması konusunda herhangi bir tereddüt bulunmamaktadır. Hiperkalemi, anjioödem, öksürük, halsizlik ACEİ'lerin kullanımı sırasında en sık görülen yan etkileridir (94,106). Benzer şekilde son ISPAD kılavuzları, proteinüriye ilerlemeyi önlemek için ACEİ veya

anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ilaçların kalıcı mikroalbuminüri varlığında kullanılmasını önermektedir (28).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Etik Onay

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.01.2023 tarih ve 120 Karar No ile onay alındı.

3.2. Olguların Seçimi

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde 01.01.2010-01.12.2022 tarihleri arasında T1DM tanısı alan ve düzenli kontrollere gelen çocuk ve adolesan olgular alınmıştır. Taranan bu olgular arasından 131 olgu çalışmaya dâhil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir.

3.2.1.Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 01.01.2010-01.12.2022 tarihleri arasında T1DM tanısıyla izlenen, üçer ay ara ile en az 3 kez 24 saatlik idrarda mikroalbumin taraması yapılmış olan hastalar
- Proteinüriye yol açabilecek başka hastalık veya ilaç kullanımı olmayan hastalar

3.2.2.Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- 5 yaş altında veya 18 yaşının üzerinde olan hastalar
- Tip 1 DM dışında diyabet tanısı olan hastalar
- Ek renal anomalisi olan hastalar
- T1DM dışında başka kronik hastalık ve insülin dışında ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3.Araştırma Kapsamı

Retrospektif olarak yürütülmüş olan bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde 01.01.2017-01.12.2022 tarihleri arasında T1DM tanısı alan ve düzenli kontrollere gelen çocuk ve adolesan olgular alınmıştır. Hastalara ait tüm veriler hasta dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların hasta dosya kayıtlarından; T1DM tanı yaşı, cinsiyeti, diyabet takip süresi, ortalama HbA1c düzeyi, tansiyon değerleri, serum lipit düzeyleri (total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL), GFR, spot idrarda albümin/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı bakılmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastaların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi ve standart deviasyon skorları (SDS)) kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların mikroalbuminüri taraması için hastalardan 24 saatlik idrar toplamaları istendi. Hastaların bu süreçte ek hastalık olmamasına, idrar yolu enfeksiyonu, yoğun egzersiz gibi faaliyetlerden kaçınılması istendi. 24 saatlik idrarda total protein miktarı Roche Diagnostic Moduler DPP otoanalizöründe ölçüldü. T1DM tanısı olan hastalardan erkekler için >30 mg/gün kızlar için >42 mg/gün olan olgular mikroalbuminüri olarak kabul edilip grup 1 olgular içerisinde değerlendirildi. Mikroalbumin düzeyi normal olarak değerlendirilen T1DM li hastalar kontrol grubu amacıyla grup 2 olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların VA ölçümleri SECA marka dijital tartı ile bakılırken, boy ölçümleri stadiyometre (SECA marka) ile ölçüldü. Olguların ağırlıkları ölçülürken ayakkabıları çıkarılarak, ayak topukları bitişik ve ölçüm aletine degecek şekilde, baş oksipital kısmı alete yapışık baş karşıya bakacak şekilde, eller yanda ve rahat olacağı pozisyonda vücut dik konuma getirildi, hastanın üzerinde sadece ince iç çamaşırı kalmasına özen gösterildi ve ölçümler kilogram cinsinden kaydedildi.

Vücut kitle indeksi ölçümü vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğu² (m²) formülüyle hesaplandı. VKİ SDS hesaplamalarında Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (Child-Metrics) Oksoloji Hesaplama Aracı'ndan ve kaynak

türü olarak Olcay Neyzi tarafından Türk çocukları için hazırlanmış verilere göre yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm olguların puberte evrelemesi, meme gelişimleri ve pubik kıllanmaları baz alınarak ve Tanner-Marshall kriterleri esas alınarak değerlendirildi. Tanner evrelemesine göre evre 1 olanlar prepubertal tanner evre 2 ve üstü olanlar puberteye girmiş olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların üç ayda bir yapılan poliklinik kontrolleri sırasında sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri yapıldı. Hastaların ölçümleri 15 dk istirahat etikten sonra Nihon Kohden, Vismo PVM-2701 (Tokyo, Japonya) monitörlü tansiyon aleti ile osilometrik olarak ölçülmüş olup 3 ölçümden ikisinde kilo, yaş ve cinsiyete göre >90 persentilin üzerinde olanlar hipertansiyon olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların spot idrarda mikroalbuminüri ve kreatin düzeyi polikliniğe başvuran hastalardan idrar örneği vermeleri istenip Roche Diagnostic Moduler DPP otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle mikroalbumin düzeyleri ölçüldü.

Olguların anti-GAD, anti- TPO, kreatin, lipit profili (Total Kolesterol, trigiliserid, LDL, HDL) Architect c16000 otomatik analiz cihazı ile (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) ile Becton Dickinson vacutainer jelli tüplere alınarak ölçüldü. Özellikle dislipidemi açısından değerlendirirken hastalığın stabil seyrettiği dönemde ölçüm yapılmasına özen gösterildi. Lipit profil ölçümleri hastaların tokluk döneminde alınmış olup dislipidemisi olan hastalarda 8-12 saatlik açlık sonrası tekrar ölçüm yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların HbA1c düzeyi kromatografik/fotometrik metot ile ölçüldü. Çalışmamızdaki hastaların takip süresi boyunca periyodik olarak 3 aylık kontrollerinde bakılan tüm HbA1c düzeylerinin ortalaması alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların GFR hızları Schwartz formülüne göre $GFR: k \text{ sabiti } (0,413) \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ olarak belirlendi.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Niceliksel veriler ortalama, standart sapma ve kategorik değişkenler olgu sayısı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Veriler arasındaki farklılıklarının istatistiksel önemliliği ki-kare testi pearson korelasyon testi ve independet samples t testi kullanılarak araştırılmıştır. Hipotezler çift yönlü olarak tasarlanmış ve p değeri 0,05'den küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde 01.01.2017-01.12.2022 tarihleri arasında T1DM tanısı alan ve düzenli kontrollere gelen çocuk ve adölesan olgular alınmıştır. Taranan bu olgular arasından 131 olgu çalışmaya dâhil edilmiş ve retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya kliniğimizde T1DM tanısıyla izlenen 66'sı kız (%50,4), 65'i erkek (%49,6) toplam 131 olgu alındı. Olgular 24 saatlik idrarda bakılan protein düzeylerine göre mikroalbuminüri olan ve olmayan diye 2 gruba ayrıldı. Mikroalbuminüri olanlar grup 1, olmayanlar ise grup 2 olarak tanımlandı. Grup 1'deki hasta sayısı 69 (%52,7) iken, grup 2'deki olgu sayısı ise 62 (% 47,3) olarak belirlendi. Grup 1'de yer alan olguların ortalama tanı yaşı $8,62 \pm 2,32$, grup 2'de yer alan olguların ortalama tanı yaşı ise $9,35 \pm 3,75$ olarak hesaplandı ve her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,71$). Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama takip süresi grup 1'de $5,94 \pm 1,86$ yıl iken, grup 2 olgularında $4,93 \pm 2,72$ olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Grup 1 de bakılan olgularda VKİ $-0,25 \pm 1,39$ iken, grup 2 olgularında $-0,62 \pm 1,81$ bulundu. Her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,16$). Grup 1'de takip edilen olguların ölçülen ortalama HbA1c düzeyi $10,62 \pm 1,77$ iken, grup 2'deki olguların ortalama HbA1c düzeyi $10,11 \pm 1,43$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,073$). Grup 1 olgularında ölçülen total kolesterol düzeyi $169,64 \pm 35,90$ mg/dl iken, grup 2 olgularında ölçülen total kolesterol düzeyi $174,05 \pm 47,22$ mg/dl olarak ölçüldü. Her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,731$). Grup 1 olgularında ölçülen trigliserid düzeyi ortanca değeri 90 (62,30-112) mg/dl iken, grup 2 olgularında 90,5(66,75-154,25) mg/dl olarak tespit edildi ve her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,775$). Grup 1 olgularında ölçülen HDL ortanca değeri 62,20 (49,10 – 64) mg/dl iken, grup 2 olgularında 50,05 (44,50 – 66,07) mg/dl olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$). Grup 1 olgularında ölçülen LDL düzeyi $94,12 \pm 28,95$ mg/dl iken,

grup 2 olgularında $98,22 \pm 28,37$ mg/dl olarak ölçüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,688$). Grup 1’de bakılan Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR-ml/min/1.73/ m²) $159,61 \pm 29,85$ saptanmış olup, grup 2’de $155,02 \pm 35,01$ olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,441$). Grup 1’de olguların bakılan sistolik KB $113,40 \pm 17,43$ mmHg iken, Grup 2’de bakılan sistolik KB $102,68 \pm 11,53$ mmHg olarak ölçülmüştür ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,025$). Grup 1’de yer alan olguların ölçülen diyastolik KB $67,86 \pm 9,17$ mmHg iken, Grup 2’de ölçülen diyastolik KB $66,75 \pm 8,88$ olarak tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$). Grup 1 olgularında ölçülen Spot idrarda albümin kreatin oranı ortalama değeri 0,11 (0,08 – 0,27) iken, grup 2 olgularında ölçülen spot idrarda albümin kreatin oranı ortalama değeri 0,13 (0,07 – 0,29) olarak tespit edildi ve her 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (0,369). Grup 1 olgularında ölçülen 24 saatlik idrarda total protein miktarı ortalama değeri 140(96-205) mg/gün iken, grup 2 olgularında ölçülen 24 saatlik idrarda total protein miktarı ortalama değeri 21(14,75-26,55) mg/gün şeklinde ölçülmüştür. Her 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 4.1). Hasta grubu olgular ile kontrol grubu olgular arasında yapılan *Independent-Samples T Testi* sonuçlarına göre Takip süresi, 24 saatlik idrarda total protein miktarı (mg/gün) ve sistolik KB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen bu üç parametrenin tümünde kontrol grubunda yer alan olguların değerleri hasta grubunda yer alan olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Proteinürisi olan hastalar ile olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:62)	P değeri
Tanı yaşı	8,62 ± 2,32	9,35 ± 3,75	0,710
Takip süresi	5,94 ± 1,86	4,93 ± 2,72	<0,001
VKİ	-0,25 ± 1,39	-0,62 ± 1,81	0,160
Ortalama HbA1c düzeyi	10,62 ± 1,77	10,11 ± 1,43	0,073
Total kolesterol (mg/dl)	169,64 ± 35,90	174,05 ± 47,22	0,731
Trigliserid (mg/dl)	90(62,30-112)	90,5(66,75-154,25)	0,775
HDL (mg/dl)	62,20 (49,10 – 64)	50,05 (44,50 – 66,07)	0,084
LDL (mg/dl)	94,12 ± 28,95	98,22 ± 28,37	0,688
GFR	159,61 ± 29,85	155,02 ± 35,01	0,441
Spot idrarda albümin kreatin oranı	0,11 (0,08 – 0,27)	0,13 (0,07 – 0,29)	0,369
24 saatlik idrarda protein (mg/gün)	140(96-205)	21(14,75-26,55)	<0.001
Sistolik TA	113,40 ± 17,43	102,68 ± 11,53	0,025
Diastolik TA	67,86 ± 9,17	66,75 ± 8,88	0,667

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, **HbA1c:** Glikolize hemoglobin, **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein, **TA:** Tansiyon, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya dahil edilen ve proteinürisi olan grup 1 olgularından 69 olgunun 32 tanesi (%46,4) erkek, 37 tanesi (%53,6) ise kız iken, proteinürisi olmayan grup 2 olgularından 62 olgunun 33'ü (%53,2) erkek, 29'u(%46,8) kız idi. Proteinüri varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi ve arada anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2= 0,613$ p= 0,434) (Tablo 2).

Grup 1 olgularından 69 olgunun puberte evreleri değerlendirildiğinde 56 tanesinin (%81,2) en az Tanner evre 2 olduğu tespit edilmiş iken, 13 tanesi (%18,8) henüz puberteye girmediği, yani Tanner evre 1 olduğu tespit edildi. Grup 2'deki 62 olgunun 48'inde (%77,4) puberte en az Tanner evre 2 iken, 14 olgunun (%22,6) puberte Tanner evre 1 olduğu tespit edildi. Puberte varlığı ile proteinüri arasındaki ilişki Ki-kare testi ile incelendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($\chi^2=0,279$ p=0,597) (Tablo 2).

Grup 1'deki olgulardan 69 olgunun 32 tanesinde (%46,3) Anti-glutamat dekarboksilaz antikoru pozitif iken, 37 tanesinde (%53,7) negatif saptandı. Ayrıca Grup 2'deki olgulardan 62 olgunun 25 tanesinde (%40,3) Anti-glutamat dekarboksilaz antikoru pozitif, 37'sinde (%59,7) negatif tespit edildi. Anti-glutamat dekarboksilaz pozitifliği ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=0,487$ p= 0,485) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen olgulardan ÇH olup olmadığı hasta dosya kayıtlarından bakıldı. Grup 1'deki olgulardan 69 olgunun 9 tanesinde (%13,1) ÇH var iken, 60 tanesinde (%86,9) ÇH olmadığı öğrenildi. Grup 2'deki olgulardan 62 hastanın 8'inde (%12,9) ÇH var iken, 54'ünde (%87,1) ÇH saptanmadı. ÇH' nın olup olmaması ile proteinüri arasındaki ilişkiye Ki-kare testi ile bakıldı ve arada anlamlı ilişki saptanmadı. ($\chi^2=0,01$ p= 0,981) (Tablo 2).

Yaptığımız çalışma retrospektif olarak yapılmış olup geriye doğru taranan hasta kayıtlarında 131 olgunun 70 tanesinin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine ulaşılmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine ulaşılan 70 olgunun 32 tanesi proteinürisi olan grup 1'de yer alırken, 38 tanesi proteinürisi olmayan grup 2'de yer almaktaydı. Grup 1'de sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri mevcut olan 32 olgunun 4 tanesinde (%12,5) sistolik HT var iken, 28 tanesinde (%87,5) sistolik kan basıncının normal olduğu tespit edildi. Ayrıca grup 1'deki tüm olguların diyastolik kan basınçlarının normal olduğu tespit edildi. Grup 2'de sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri mevcut olan 38 olgunun tümünde sistolik ve diyastolik kan basınçları normal saptandı. Tansiyon yüksekliğinin olup olmaması ile proteinüri arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi ve proteinürisi olan grupta sistolik KB'nin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi ($\chi^2=5,038$ p= 0,025) (Tablo 2).

Yaptığımız çalışma retrospektif olarak yapılmış olup geriye doğru taranan hasta kayıtlarında 131 olgunun 117 tanesinin HH'ı ile ilgili tarama kayıtlarına ulaşılmıştır. HH için değerlendirilmiş olan 117 olgunun 66 tanesi proteinürisi olan grup 1'de yer alırken, 51 tanesi proteinürisi olmayan grup 2'de yer almaktaydı. Grup 1 olgularından 66 olgunun 5 tanesinde (%7,6) HH mevcut

iken, 61 tanesinde (%92,4) HH olmadığı görülmüştür. Grup 2 olgularından 51 hastanın 1'inde (%1,9) HH var iken, 50 (%98,1) tanesinde HH olmadığı tespit edildi. HH varlığı ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=0,629$ p =0,546) (Tablo 2).

Tablo 4.2. Proteinüri ile cinsiyet, HT, puberte durumu, Hashimoto tiroiditi, anti-glutamat dekarboksilaz antikor pozitifliği ve Çölyak hastalığı arasındaki ilişki

		Proteinüri		χ^2	p
		Var	Yok		
Cinsiyet	Erkek (%)	32 (46,4)	33 (53,2)	0,613	0,434
	Kadın (%)	37 (53,6)	29 (46,8)		
HT	Var (%)	4 (12,5)	0 (0)	5,038	0,025
	Yok (%)	28 (87,5)	38 (100)		
Puberte varlığı	Var (%)	56 (81,2)	48 (77,4)	0,279	0,597
	Prepubertal (%)	13 (18,8)	14 (22,6)		
Hashimoto Tiroiditi	Var (%)	5 (7,6)	1 (1,9)	0,629	0,546
	Yok (%)	61 (92,4)	50 (98,1)		
Anti-GAD antikoru	Pozitif (%)	32 (46,3)	25 (40,3)	0,487	0,485
	Negatif (%)	37 (53,7)	37 (59,7)		
Çölyak Hastalığı	Var (%)	9 (13,1)	8 (12,9)	0,01	0,981
	Yok (%)	60 (86,9)	54 (87,1)		

HT: Hipertansiyon, **GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz,

Proteinüri varlığının tespit edildiği T1DM'li olgularda tanı yaşı ($r=0,158$ p=0,071), VKİ ($r=-0,127$ p=0,160), ortalama HbA1c düzeyi ($r=0,147$ p=0,093), total kolesterol düzeyi ($r=0,033$ p=0,731), trigliserid düzeyi ($r=0,047$ p=0,625), HDL düzeyi ($r=-0,148$ p=0,127), LDL düzeyi ($r=0,041$ p=0,688), GFR ($r=0,07$ p=0,441), spot idrarda albümin/kreatin oranı ($r=-0,136$ p=0,227) ve diastolik kan basıncı değerleri ($r=-0,052$ p=0,667) arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Proteinüri varlığı tespit edilen T1DM'li hastalarda proteinürinin takip süresi ($r=-0,351$ p<0,001) ile negatif korelasyon gösterdiği, sistolik kan basıncı değerleri ($r=-0,268$ p=0,025) pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 4.3. Proteinürinin diğer parametrelerle korelasyon analizi

	R	P değeri
Tanı yaşı (yıl)	0,158	0,071
Takip süresi(yıl)	-0,351	0,000
VKİ SDS	-0,127	0,160
Ortalama. HbA1c düzeyi(%)	0,147	0,093
Total kolesterol (mg/dl)	0,033	0,731
Trigliserid (mg/dl)	0,047	0,625
HDL (mg/dl)	-0,148	0,127
LDL (mg/dl)	0,041	0,688
GFR	0,07	0,441
Spot idrarda albümin kreatinin oranı	-0,136	0,227
Sistolik kan basıncı	-0,268	0,025
Diyastolik kan basıncı	-0,052	0,667

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein, **TA:** Tansiyon, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **SDS:** Standart deviasyon skoru

5.TARTIŞMA

Çalışmanın bu bölümünde 01 Ocak 2017 - 01 Aralık 2022 tarihleri arasında DÜTF Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde T1DM tanısı alan ve düzenli kontrollere gelen çocuk ve adölesan olgulardan çalışmaya dâhil edilen 131 olgu retrospektif olarak incelenmiş, incelenen olgulardan elde edilen verilerin analizleri sonucunda ulaşılan bulguların literatürde yer alan ve bu çalışmadan daha önce yapılmış olan çalışmalarla tartışılması yer almaktadır. T1DM' un en çok görülen mikrovasküler komplikasyonu olan DN aynı zamanda SDBY' nin başlıca sebebidir. SDBY önlemek veya zamanında tanı koyup tedavi düzenleyebilmek için erken dönemde tanınması çok önemlidir (173). Şimdilik dünya genelinde kullanılan klasik yöntem mikroalbuminüri taramasıdır. Ancak bu yöntemle taranan hastaların %25'nin normoalbuminürik olmasına rağmen SDBY ye girdiği tespit edilmiştir. Ayrıca idrar albumin atılımı normal bulunan hastalarda böbrekte ağır lezyonlar olabileceği de belirtilmiştir (174). Bu nedenle DN taraması için mikroalbuminüri ve bunu etkileyebilecek etkenler üzerine çalışma yapılması ihtiyacı doğmuştur.

Literatürde T1DM'li hastalarda mikroalbuminüri varlığının cinsiyetle ilişkili olup olmadığı net değildir. Çelakıl ve ark. (108), tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada mikroalbuminüri olan 56 olgunun 18'i kız, 38'si erkek iken, mikroalbuminüri olmayan 33 olgunun 18'i kız, 15'i erkek olarak değerlendirilmiştir. Mikroalbuminürik grupta anlamlı derecede erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (E/K:2.1) ($p<0.01$). Daha önce yapılan başka çalışmalarda bu oranlar % 43,3-59,1'i erkek, %40,9-56,7'si kız cinsiyette bulunmuştur (39, 107, 109, 110). Lopes ve ark. (111) ile Shikata ve ark. (112) tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışmalarda cinsiyet ve mikroalbuminüri arasında bir ilişki saptanmamışken, Staiano ve ark. (113) tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada ise kızlarda daha sık olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %50,4'ü kız , %49,6'sı erkek olarak bulunmuştur. Hem proteinüri olan hem de olmayan iki grupta da kız cinsiyetin daha baskın olmasına karşın cinsiyet açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda mikroalbuminüri olan gruplarda ortalama HbA1c düzeylerinin mikroalbuminüri olmayan gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (98,115, 116, 117). Nefronun glomerüler filtrasyon sistemi içinde albümine karşı birçok engel mevcuttur. Fizyolojik pH'ta, glomerüler kılcal duvar ve endotel hücreleri negatif yüklü olduğundan albümini iter. Glomerüler bazal membran gözenekli bir sistemdir, ancak normalde bu porlar albüminin geçişine izin vermeyecek kadar küçüktür (172). Kötü glisemik kontrol, yani kan şekeri seviyelerinin sürekli olarak yüksek olması, vasküler yapılara zarar verebilir. Yüksek kan şekeri seviyeleri, özellikle uzun süreli olarak yüksek kalması halinde, vasküler yapılarda meydana gelen endotel hasarı vasküler yapılarda rijidite ve stenoz gibi bazı durumlara yol açarak böbrek beslenmesini etkiler. Bu etkilenme sonucunda glomerüler içerisinde zamanla hasar meydana gelir ve bu durum zamanla glomerüllerin fonksiyonunu bozarak böbrek hasarının ilerlemesine sebep olur (170,171). Bizim yaptığımız çalışmada mikroalbumiürisi olan olguların ölçülen ortalama HbA1c düzeyi $10,62 \pm 1,77$ iken, mikroalbumiürisi olmayan olguların ortalama HbA1c düzeyi $10,11 \pm 1,43$ olarak saptandı. Mikroalbuminüri grubunda ortalama HbA1c düzeyi daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çocuklarda spot idrarda ACR birkaç çalışmada araştırılmıştır (118,119). Bazı çalışmalarda spot idrar örneklerinin 24 saatlik idrarda protein atılımı hakkında iyi tahminler verdiğini göstermektedir (120,121). 24 saatlik idrar toplamak pediatrik hastalarda zor bir işlemdir. Oysaki spot idrarda ACR renal hasarın erken tanınmasında kolay ve güvenilir belirteçtir (122,123). Bakker ve ark. (120) yapmış oldukları çalışmada 2394 hastada mikrolbuminürisi olanlar ve olmayanlar olarak iki farklı gruba ayrılmış olup mikroalbuminuri ve ACR ROC analizine göre karşılaştırılmıştır. Buna göre duyarlılık ve özgüllük, kadınlar için sırasıyla %89 (%85-92) ve %90 (%88-92) ve erkekler için sırasıyla %90 (%87-93) ve %89 (%86-91) olarak saptanmıştır. Bu çalışma neticesinde spot idrarda ACR ve mikroalbuminuri arasında doğrudan ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda mikroalbumiürisi olan olgularda ölçülen spot idrarda ACR ortanca değeri 0,11 (0,08 – 0,27) iken, mikroalbumiürisi olmayan olgularda bu

oran 0,13 (0,07 – 0,29) olarak tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle her ne kadar spot idrarda ACR kolay bir yöntem olsa da, 24 saatlik idrarda mikroalbumin bakılmasının daha değerli olduğu kanaatindeyiz.

Diyabetli çocuk ve adolesanlarda KB ölçümü büyük önem taşımaktadır. Çünkü T1DM sekonder HT' nin en önemli sebeplerinden birisidir. Persistan mikroalbuminüri HT gelişimi ile yakından ilişkilidir ve HT gelişimi de nefropatinin ilerlemesinde major risk faktörüdür. Lurbe ve ark. (125) yaptıkları çalışmada 24 saatlik KB ölçümlerinde gece düşüşün azalmasının mikroalbuminüriden önce geliştiğini ve diyabetik böbrek hastalığının erken bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. HT' nin tedavi edilmesi nefropatinin ilerlemesini yavaşlatacak ve var olan erken dönem nefropatinin gerilemesini sağlayacaktır (127). Çelakıl ve ark. (108), tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen çalışmada mikroalbuminürisi olan grupta 24 saatlik tansiyon holter sonuçlarından sistolik HT sıklığı mikroalbuminürisi olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Varghese ve ark.(129) ile Parving ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmalarda mikroalbuminüri ile sistolik HT arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş ve her iki parametrenin birbiri ile korele olduğu tespit edilmiştir. Parving ve ark. (130) yapmış olduğu çalışmada mikroalbuminürisi olan gruptaki 214 hastanın %14 ünde HT tespit edilmiş olup mikroalbuminürisi olmayan grupta ise bu oran %2 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hem proteinürisi olan hem de olmayan olgulardan tansiyonu ölçülen tüm olguların diastolik kan basınçlarının normal olduğu görüldü. Ayrıca proteinürisi olmayan ve tansiyonu ölçülen tüm olguların sistolik kan basınçları da normal iken, proteinürisi olan ve kan basıncı ölçülen 32 hastanın 4'ünde (%12,5) sistolik kan basıncının yüksek olduğu tespit edildi. Tansiyon yüksekliğinin olup olmaması ile proteinüri arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi ve proteinürisi olan grupta sistolik kan basıncının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda proteinüri varlığı tespit edilen T1DM'li hastalarda proteinürinin, sistolik kan basıncı değerleri pozitif kolerasyon gösterdiği de tespit edildi. Bu knudaki bulgularımız önceki literatür bulguları ile uyumlu

olarak değerlendirildi. Bu nedenle T1DM'li olgularda düzenli bir şekilde kan basıncının kontrol edilmesi son derecede büyük önem arz etmektedir.

Diyabetik erişkinlerde KVVH morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmasına rağmen, çocuk ve adolesanlarda nadir görülür (131). Dislipidemi diyabetik çocuklarda normal çocuklara göre daha yaygındır ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (132-134). Maahs ve ark. (132), 2001-2004 yılları arasında 21 yaşından küçük 682 çocukla yaptığı bir çalışmada diyabetik çocuklarda genel popülasyona göre total kolesterol düzeyinin daha yüksek, HDL düzeyinin ise daha düşük olduğunu, HbA1c ile total kolesterol düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bazı klinik ve deneysel çalışmalar DN' nin gelişmesi ve ilerlemesinde hiperlipidemisinin önemli rol oynadığını gösterilmiştir (135-137). Yüz kırk bir İngiliz çocukla yapılan çalışmada T1DM tanısından üç yıl sonra kan lipid düzeylerine bakıldığında hastaların %15'inde kolesterol, %18'inde trigliserid, %8'inde de her ikisi birden yüksek bulunmuştur (134). Yapılan başka bir çalışmada T1DM'li hastalarda total kolesterol düzeyi ortalaması $193 \pm 14,8$ mg/dl, trigliserid düzeyi ortalaması $176,8 \pm 30,3$ mg/dl, olarak saptanmıştır (138). Ayrıca, Özcan ve ark., (139) tarafından yapılan çalışmada hastaların %50'sinin total kolesterol ve trigliserid değerleri normal sınırlarda çıkmıştır. Literatür taramalarında birçok çalışmada LDL ve mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (140, 141, 142). Ayrıca, Boduroğlu (140) tarafından gerçekleştirilen çalışmada LDL (mg/dl) değeri mikroalbuminürik grupta $105,2 \pm 25,8$, normoalbuminürik grupta $113,8 \pm 31,8$ kontrol grubunda 120 ± 33 olarak tespit edilmiş olup LDL (mg/dl) değeri mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İyi kolesterol olarak nitelendirilen HDL' nin endoteli, LDL' nin zararlı etkilerinden korunmasını sağladığı ve aynı zamanda LDL kolesterolün oksidasyonun engellediği gösterilmiştir (143,144). HDL üzerine birçok farklı branşta çok sayıda çalışma sürdürülmektedir (145, 146, 147). Şahin ve ark., (141), tarafından 2010 yılında gerçekleştirilmiş olan çalışmada mikroalbuminüri olan ve olmayan grupların değerlendirmesinde HDL ve mikroalbuminüri değerlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Boduroğlu ve ark.(140) tarafından gerçekleştirilen çalışmada

mikroalbuminürik grupta HDL değeri $34,2 \pm 6,6$, normoalbuminürik grupta $37,5 \pm 7,7$ ve kontrol grubunda ise $41,8 \pm 10$ olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada mikroalbuminüri olan grupta daha düşük HDL değerleri olmasına rağmen, normoalbuminürik ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da proteinüri olan ile olmayan gruplar arasında serum HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Biz her ne kadar her iki grup arasında fark saptamazsak da önceki literatür verilerine dayanarak dislipideminin KVVH riskini artırabileceğini düşünerek iyi glisemik kontrol ve dislipidemini önlenmesi son derece büyük önem arz etmektedir.

Tip 1 Diyabetli olgularda pankreas haricindeki organlara yönelik antikor pozitifliği genel topluma göre daha yüksektir. Diyabetli çocuk ve adölesanların %25'inde tiroid otoantikoru saptanırken, %3 ila 8'inde otoimmün tiroidit ile ilişkili hipotirodi görülmektedir. HH ya da Graves hastalığı ile ilişkili hipertiroidi kliniği de diyabetli olgularda genel topluma göre daha sık görülmektedir (67). Tiroid fonksiyon bozukluklarının diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının oluşumu üzerindeki etkisine ilişkin yapılan çok az çalışma vardır. Grzegorz Szcześniak ve ark.(149) yapmış olduğu çalışmaya T1DM tanısı olan 188 olgu alınmış olup bu olguların 43 tanesinde (%23) HH saptanmıştır. HH hastalığı olmayan grupta DN varlığı %12 bulunmuş olup, HH hastalığı mevcut olan grupta %19 olarak tespit edilmiştir. Her 2 grup arasında yapılan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Han Q, Zhang J ve ark (150) yapmış oldukları hipotirodi ve DN üzerine etkileri ile ilgili araştırmada yüksek TSH seviyesine sahip hastalarda proteinüri olma olasılığı diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ötroidik olan hasta grubunda proteinüri oranı %23,08 iken, yüksek TSH seviyesine sahip hasta grubunda bu oran %54,55 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da bu gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek TSH seviyelerinin diğer komplikasyonları da artırabileceğinden dolayı daha şiddetli proteinüri seviyeleri ve renal patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Den Hollander ve ark. (151) hipotiroidizm tedavisinin diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini doğrulamıştır. Aziz KM ve ark., (152) tarafından yapılan

çalışmada tedavi edilmeyen veya subklinik hipotiroidizmin; insülin direnci, obezite, kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle nefropati riski ile ilişkili olduğu ve bu değişikliklerin tiroksin replasman tedavisi (TRT) ile geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda HH ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ve bu durum önceki bir çalışma ile uyumlu idi (149). Ancak önceki literatür çalışmalarına bakıldığında hipotiroidi veya yüksek TSH değerinin proteinüri veya böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülerek belli aralıklarla tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid otoantikörlerin bakılmasında fayda vardır. Kliniğimizde yeni tanı alan tüm T1DM'li hastalara tanı esnasında ve sonrasında 1-2 yılda bir olmak üzere tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeyleri bakılmaktadır. Böylece olası hipotiroidi ve ilişkili komplikasyonların erken tanınması ve tedavi edilmesine olanak sağlanacaktır.

Puberte sürecinin başlanmasının ve devamında T1DM'nin mikrovasküler komplikasyonları şiddetlendirdiğine yönelik birçok çalışma mevcuttur (153-157). Puberte, T1DM'li çocuklarda mikro-anjiyopati gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Ancak bariz proteinüriyle ilişkisi bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada pubertal sürecin glomeruler hipertrofi, oksidatif stres, seks steroidlerinin etkisi ile mikrovasküler komplikasyonlar üzerinde etkisi vurgulanmıştır (158). Imkampe ve ark. (124) yaptığı prospektif çalışmada, T1DM'li çocukların metabolik kontrolünü etkileyen faktörler incelenmiş (yaş, puberte evresi, cinsiyet). Kan şekeri kontrolünün puberte dönemindeki grupta daha zor sağlandığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada puberte başlangıcı ve sonrası ile prepubertal dönem kıyaslandığında puberte ve sonrası dönemde mikroalbuminüri düzeyinde artış tespit edilmiştir (160). Bizim çalışmamızda grup 1 olgularından 69 olgunun puberte evreleri değerlendirildiğinde 56 tanesinin (%81,2) en az Tanner evre 2 olduğu tespit edilmiş iken, 13 tanesi (%18,8) henüz puberteye girmediği, yani Tanner evre 1 olduğu tespit edildi. Grup 2'deki 62 olgunun 48'inde (%77,4) puberte en az Tanner evre 2 iken, 14 olgunun (%22,6) puberte Tanner evre 1 olduğu tespit edildi. Çalışmamızda puberte varlığı ile proteinüri arasında anlamlı

ilişki saptanmadı. Bunun çalışmamızdaki hasta sayısının kısmen yetersiz olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Tip 1 Diyabetli hastaların yaklaşık %25'ine başka bir otoimmün hastalık teşhisi konulmaktadır. Otoimmün tiroidit hastalığı, T1DM'li hastalarda görülen en yaygın otoimmün hastalıktır ve bunu ÇH izlemektedir (162). Genel popülasyonda ÇH görülme oranı %0.01-0.03 iken, T1DM'li çocuklarda %1-10 arasında değişmektedir. Antonio Picarelli ve ark. (165) tarafından yapılan çalışmada sadece T1DM'li çocuklar ile T1DM ve beraberinde ÇH olan olguların DN sıklığı karşılaştırılmış. Bu çalışmada sadece T1DM'li olan 81 tanesinin 18'inde (%22,2) DN kaydedilmiş iken, eşzamanlı T1DM ve ÇH tanısı olan 13 hastanın hiçbirinde DN varlığı kaydedilmemiştir. ÇH'nın glutensiz diyetleri ve yaşam şartlarına daha çok dikkat etmesi nedeniyle T1DM'li ÇH'nın glisemik kontrollerinin iyi olduğu, bunun da DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde veya diğer gruplara göre daha geç görülmesinde etkili olduğu görülmüştür. H. Skovbjerg ve ark. (166) Danimarka merkezli yaptıkları bir çalışmada T1DM tanısı olan 967 hasta değerlendirilmiş olup, DN varlığına göre 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1 hastaların DN si olmayıp, bu gruptaki 505 hastanın 5 tanesinde (%0,99) ÇH tanısı konulmuştur. DN si olan grup 2 hastaların sayısı 462 olup, 12 tanesinde (%2,6) ÇH tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada DN'si olan ve olmayan T1DM arasında ÇH prevalansında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmaya dâhil edilen Grup 1'deki olgulardan 69 olgunun 9 tanesinde (%13,1) ÇH var iken, Grup 2'deki olgulardan 62 hastanın 8'inde (%12,9) ÇH tespit edildi. ÇH' nin olup olmaması ile proteinüri arasında önceki çalışmalara benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde daha önce yapılan çalışmaların çoğunda diyabet süresi uzadıkça proteinüri sıklığının arttığı gösterilmiştir (108,167,168,169). Bu çalışmaların hepsinde mikroalbuminüri düzeyi ile hastalığın süresi arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Takip süresi 5 yıldan uzun olan olgularda mikroalbuminüri sıklığının arttığı gösterilmiştir (168). Çelakıl (108) tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen tanı yaşı median 13 (7-15), takip süresi median 7

(3-15) seneydi. Hastaların 56 (%62.9)'sında mikroalbuminüri varken, 33 (%37.1) hastada mikroalbuminüri yoktu. Mikroalbuminürik hastaların takip süreleri mikroalbuminürisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Amin ve ark., tarafından (167) 2008 yılında T1DM'li bir kohortta mikroalbuminüri ve makroalbuminüriye ilerleme riskini inceledikleri çalışmalarında ortalama yaşı 8,8 olan, 500'den fazla katılımcıyı tanı anından itibaren ortalama 9.8 yıl kadar takip etmişler. Çocuk hastalarda 10 yıllık diyabet sonrası %26,7 oranında mikroalbuminüri oluştuğunu, mikroalbuminürinin ortalama başlangıç yaşının 16.1 ve kızlarda daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir. McKie ve arkadaşları (168) tarafından 2007 yılında gerçekleştirilen çocuklarda mikroalbuminüri ve proteinürinin yaygınlığı, önlenmesi ve tedavisini amaçladıkları çalışmalarında ortalama takip süresi 2.19 ± 2.05 yıl olan ve yaşları 3 ila 20 yaş arasında değişen toplam 191 hastayı incelemişlerdir. Yapmış oldukları çalışma sonucunda, mikroalbuminüri ve proteinürinin sıklıkla çocukluk döneminde geliştiğini, gerek önlenmesi gerekse tedavisi hususunda stratejileri pediatrik programların odak noktası olması gerektiği yönünde birtakım önerilerde bulunmuşlardır. Nazim, Fendler ve Starzyk tarafından (169) 2014 yılında T1DM'li çocuklarda mikroalbuminüri ile ilgili yaptıkları çalışmada 438 hasta tanı anından itibaren 9.2 ± 3.4 yıl kadar takip edildiği rapor edilmiştir. 438 hastanın 99'unda (%22.6) 8.27 ± 3.3 yıllık diyabet sonrasında mikroalbuminüri geliştiği, kalıcı mikroalbuminürinin ise 29 (%6,6) hastada geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama takip süresi mikroalbuminürisi olan grupta $5,94 \pm 1,86$ yıl, mikroalbuminürisi olmayan grupta $4,93 \pm 2,72$ olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde mikroalbuminürik hastaların takip süreleri mikroalbuminürisi olan grupta mikroalbuminürisi olmayan guruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; diyabet son yıllarda giderek artmış ve çocukluk çağının da önemli bir sorunu haline gelmiştir. Erken ve uygun takip ve tedavi edilmediği takdirde ileriki yaşlarda başta DN olmak üzere hayatı tehdit eden ve yaşam kalitesini bozan çok ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu sebeple diyabet tanısı alan çocukların deneyimli bir ekip tarafından çok yakın takip

edilmesi, kan şekeri düzeylerinin ve kan basıncının normal sınırlarda tutulması, iyi bir diyet ve egzersiz programıyla yaşam tarzının düzenlenmesi gerekmektedir. Bu faktörlerin hepsi diyabetin komplikasyonlarının erken dönemde tespit edilmesinin çok önemli olduğunu göstermektedir. Bu önlemler alındığında ve düzenli aralarla gerekli tetkikler yapıldığında DN' nin yol açtığı SDBY önlenebilecektir.



6. SONUÇLAR

Diyabetes Mellitus, glikoz yüksekliği ile karakterize, otoimmün kökenli endokrin, metabolik ve kronik bir hastalıktır. Çocuk ve adölesanlarda daha çok T1DM görülmektedir. Diyabetin mikrokompplikasyonlarından olan DN'nin en erken bulgusu mikroalbüminüridir. Mikroalbüminüri iyi tedavi edilmezse aşikâr proteinüri (>300 mg/gün) ve böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Bu nedenle T1DM'li çocuk ve adölesanlarda mikroalbüminürinin taranması çok önem arz etmektedir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının, diyabetik nefropati için risk faktörlerini, nefropatiyi önleme stratejilerini ve en önemlisi nefropati tarama yöntemlerini iyi bilmeleri gerekmektedir. T1DM ile takip edilen çocuk ve adölesan hastalardaki nefropati sıklığının belirlenmesinin amaçlandığı "Tip 1 Diyabetes Mellitusu Olan Çocuklarda Nefropati Sıklığının Retrospektif Değerlendirilmesi" isimli bu çalışma 01 Ocak 2017 - 01 Aralık 2022 tarihleri arasında Diyarbakır'da retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- Çalışma kapsamında T1DM tanısıyla izlenen toplam 131 olgunun 66'sı kız (%50,4), 65'i erkek (%49,6) idi. Ayrıca 131 hastanın 69'unda (%52,7) mikroalbüminüri tespit edilirken, 62'sinde (%47,3) mikroalbüminüri tespit edilmedi.
- Mikroalbumiürisi olan ile olmayan olguların ortalama T1DM tanı yaşı ve VKİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı
- Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama takip süresi mikroalbumiürisi olan grupta $5,94 \pm 1,86$ yıl, mikroalbumiürisi olmayan grupta $4,93 \pm 2,72$ olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$).
- Mikroalbumiürisi olan olguların ölçülen ortalama HbA1c düzeyi $10,62 \pm 1,77$, mikroalbumiürisi olmayan olguların ortalama HbA1c düzeyi $10,11 \pm 1,43$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,073$).

- Mikroalbumiürisi olan ile olmayan grupların ölçülen ortalama total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Mikroalbumiürisi olan olguların bakılan sistolik kan basıncı $113,40 \pm 17,43$ mmHg, mikroalbumiürisi olmayan grupta bakılan sistolik kan basıncı $102,68 \pm 11,53$ mmHg olarak ölçülmüştür ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,025$). Ancak her iki grubun diastolik KB değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Grup 1 olgularında ölçülen 24 saatlik idrarda total protein miktarı ortanca değeri 140(96-205) mg/gün iken, grup 2 olgularında ölçülen 24 saatlik idrarda total protein miktarı ortanca değeri 21(14,75-26,55) mg/gün şeklinde ölçülmüştür. Her 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Oysa ki her iki grubun spot idrarda ortalama albümin kreatinin oranı arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Hasta gurubu olgular ile kontrol gurubu olgular arasında takip süresi, 24 saatlik idrarda total protein miktarı (mg/gün) ve sistolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen bu üç parametrenin tümünde kontrol gurubunda yer alan olguların değerleri hasta grubunda yer alan olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür.
- Çalışmaya dahil edilen olguların kız veya erkek cinsiyette olması ile proteinüri arasında ilişki saptanmadı.
- Çalışmaya dahil edilen olguların pubertal veya prepubertal olması ile proteinüri arasında ilişki tespit edilmedi.
- Çalışmaya dahil edilen olgularda ÇH veya HH'nın varlığı ile proteinüri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
- Proteinüri varlığının tespit edildiği T1DM'li olgularda tanı yaşı, VKİ, ortalama HbA1c düzeyi, total kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyi, HDL

düzeyi, LDL düzeyi, GFR, spot idrarda albümin/kreatin oranı ve diastolik KB değerleri arasında yapılan Pearson kolerasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Proteinüri varlığı tespit edilen T1DM'li hastalarda proteinürinin takip süresi ($r = -0,351$ $p < 0,001$) ile negatif kolerasyon gösterdiği, sistolik kan basıncı değerleri ($r = -0,268$ $p = 0,025$) pozitif kolerasyon gösterdiği tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Christopher TK, Elizabeth R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrin Rev Diabetes* 2008; 29: 494-511.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067. PMID: 23264425; PMCID: PMC3537273.
3. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002; 17: 247-252.
4. Najafian B, Mauer M. Progression of diabethic nephropathy in type 1 diabethicpatients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 1-8.
5. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Schön S, Nyström L, et al. Swedish Childhood Diabetes Study Group; Diabetes Incidence Study in Sweden; Swedish Renal Registry. Cumulative risk, age at onset and sex-specific differences for developing endstage renal disease in young patients with type 1 Diabetes: a nationwide populationbased cohort study. *Diabetes* 2010; 59(7): 1803-1808.
6. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008.
7. Satirapoj B. Review on Pathophysiology and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Med Assoc Thailand* 2010; 93(6): 228-241.
8. American Diabetes Association classification and diagnosis of diabetes; glycemic targets: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018; 4113–4127.
9. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World HealthOrganisation, 2006.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.
11. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical

- Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl20:4-17.
12. Sperling MA, Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Diabetes Mellitus in children. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 1947- 1972.
 13. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolescent. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 380-384
 14. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes Mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.
 15. Poyrazoglu S, Bundak R, Yavas Z. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years during 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018. 10(4): 336-342.
 16. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevi, 2014: 371-373.
 17. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 141-151.
 18. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 25-33.
 19. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, Downes K, Barrett JC, Healy BC, Mychaleckyj JC, et al. 2008. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 40: 1399–1401.
 20. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Phases of Type 1 Diabetes. ISPAD guideline 2014 Published in *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 18–25
 21. Atkinson, M. A. and G. S. Eisenbarth, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9277): 221-9
 22. Winter WE. Diabetes autoimmunity. Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*. 5th ed, New York: Informa Healthcare, 2007: 83-99.

23. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Diabetes Mellitus in Child and Adolescent. Lifshitz F(eds). Pediatric Endocrinology. 4th edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003: 611-620.
24. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2005;6(2):75-8.
25. Pugliese, A., Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(1): 1-16
26. Kliegman R. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 21. Philadelphia: Elsevier, 2016
27. Smart CE, Annan F, Higgins LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 136-154.
28. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Pihoker C, Badaru A, Anderson A, et al. Care of children and adolescent with type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 28: 186-199.
29. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–1040. [PubMed: 28546222]
30. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12): 4931–4937. [PubMed: 27676394]
31. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2170–2175. [PubMed: 16123485]
32. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4, pt 2):354–359. [PubMed: 18774995]
33. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year

- longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(5):612–614. [PubMed: 18493223]
34. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012; 29(9):e286–e289. [PubMed: 22672045]
 35. Frohlich-Reiterer EE, Huber J, Katz H, et al. Do children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a higher frequency of parietal cell antibodies than healthy controls? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):558–562. [PubMed: 21502826]
 36. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1294–1298. [PubMed: 15161778]
 37. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr.* 2011; 158(4):589–593.e2. [PubMed: 21051047]
 38. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109(5):833–838. [PubMed: 11986443]
 39. Chong V, Leong K, Wallymahmed M, Sturgess R, MacFarlane A. Is coeliac disease more prevalent in young adults with coexisting type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease compared with those with type 1 diabetes mellitus alone? *Diabet Med* 2002;19:334-7.
 40. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):37–40. [PubMed: 11176322]
 41. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, Skae M, Cooper C, Amin R. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(12):1250–1254. [PubMed: 20002477]

42. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:161285. [PubMed: 20652072]
43. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets. *Diabetes care* 2017; 40:S48-S56
44. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2071-2077.
45. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1993; 309: 159-164.
46. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev*. 2013;34(5):203-215
47. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi, Bölüm 2: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diyabetli Çocuk Ve Adolesanlarda Hipogliseminin Değerlendirilmesi Ve Yönetimi. Ankara, Buluş Tasarım Ve Matbaacılık. 2018; 119-131.
48. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40
49. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177.
50. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-521.
51. Gallagher MP, Censani M, Oberfield SE. Endocrinology. In: Polin RA, Ditmar MF. *Pediatric Secrets*, 6th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2016; 189-219.
52. Frohnert BI, Chase P, Rewers M. Diabetes Mellitus. In: Hay Jr WW, Deterding RR, Levin M, Abzug MJ. *Lange Current Diagnosis & Treatment Pediatrics*, 24th Ed. Colorado, McGraw-Hill Education. 2018; 1054-1064.
53. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med* 2013; 30: 977-985.

54. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 1879
55. Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus Study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract* 2006; 15: 427-430.
56. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelata MC, Fan J, Frost RA, et al. Effect of insulin on the IGF system in children with new onset insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1312-1317
57. Norris AW, Wolfsdorf JJ, Brown RS. *Diabetes Mellitus Clinical Pediatric Endocrinology* 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing, 2005: 436-491.
58. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2843–2863. [PubMed: 25114297]
59. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2016;62:930–946. [PubMed: 27235445]
60. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64: 817–828. [PubMed: 12911531]
61. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003;26:810–818. [PubMed: 12610042])
62. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116-1124.

63. Akçay T, Bereket A, Akıncı A. Diabetes Mellitusun uzun dönem komplikasyonları. Çocuk ve Adolesan Diyabeti. İstanbul: Logos Tıp Yayıncılığı, 2008: 94-112.
64. Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1990; 20: 136-139.
65. Pediatr Diabetes. Author manuscript; available in PMC 2021 November 01.
66. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17016.
67. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):262-274.
68. Gill GV, Daousi C, Barnett AH, Bain SC. Chronic kidney disease in long duration type 1 diabetes lasting more than 50 years. Curr Med Res Opin 2009; 25(2): 395-400.
69. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med 2000; 160(8): 1093–1100.
70. Dunger DB, Schwarze CP, Cooper JD, Widmer B, Neil HA, Shield J, et al. Can we identify adolescents at high risk for nephropathy before the development of microalbuminuria? Diabet Med 2007; 24(2): 131–136. 115. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. 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(12): 1811–1815.
71. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. Diabetes 1994; 43(11): 1358–1364.
72. Andy KH. Lim Diabetic nephropathy – complications and treatment. IJNRD 2014; 7: 361-381

73. Marcovecchio ML, Chiarelli F, Diabetic nephropathy. Avner ED, Harmon WE, Niaduet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed, Berlin: Springer, 2009: 1199-1218
74. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM. Increased renal gene transcription of protein kinase C-beta in human diabetic nephropathy: relationship to long-term glycaemic control. *Diabetologia* 2008; 51(4): 668–674.
75. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2007; 106: 49–53.
76. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994; 43(1): 1–8.
77. Sakai N, Wada T, Furuichi K. Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(1): 54–65.
78. Adhikary L, Chow F, Nikolic-Paterson DJ. Abnormal p38 mitogen-activated protein kinase signalling in human and experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2004; 47(7): 1210–1222.
133. Fiorina P, Vergani A, Bassi R. Role of podocyte B7-1 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(7): 1415–1429.
79. Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 146154.
80. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Ozols E, Rollins BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. *Diabetologia* 2007; 50(2): 471–480.
81. Lim AK, Ma FY, Nikolic-Paterson DJ, Thomas MC, Hurst LA, Tesch GH. Antibody blockade of CCR1 suppresses the progression of inflammation and injury in early diabetic nephropathy in obese db/db mice. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1669–1679.
82. Sjolie AK, Chaturvedi N, Fuller J. Effect of lisinopril on progression of retinopathy and microalbuminuria in normotensive subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ugeskr Laeger* 1999; 161: 949–952.

83. Yadav S. Glycaemic control in diabetic kidney disease patients. *Clin Queries: Nephrol* 2012; 1: 111–114.
84. Williamson MA, Snyder ML (eds). *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 9th edition. Wolter Kluwer Health: Lippincott Williams Wilkins, 2011.
85. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, Ukpds Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.
86. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(3): 163–170.
87. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2009: 1199- 1216
88. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am Pathol* 1936; 12(1): 83-98.
89. 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(7646): 697– 701.
90. 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– 2293.
91. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. (DCCT/EDIC) Modern – day clinical course of type 1 Diabetes mellitus after 30 years duration: the Diabetes control and complication trial/epidemiology of Diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of Diabetes interventions experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169(14): 1307-1316

92. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1740-1749.
93. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Krolewski AS, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 Diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1337- 1343.
94. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 62-67
95. 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(10): 2523–2528.
96. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W, Enders I, Hovener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulindependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr* 1996; 85(1): 43–48.
97. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1999; 16(7): 598–604.
98. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328(7448): 1105-1108.
99. 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(6): 1020–1028.
100. Ellis D, Lloyd C, Becker DJ, Forrest KY, Orchard TJ. The changing course of diabetic nephropathy: low-density lipoprotein cholesterol and blood

- pressure correlate with regression of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 809–818.
101. Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 665–672.
102. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Bramswig S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40(10): 1219–1226.
103. Kontessis PA, Bossinakou I, Sarika L, Iliopoulou E, Papantoniou A, Trevisan R, et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18(9): 1233.
104. Mollsten AV, Dahlquist GG, Stattin EL, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 805–810.
105. Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 507-525
106. Captopril reduced the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
107. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 27(Suppl 27):7-19.
108. Çelakıl, M. (2020). Tip 1 Diyabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ve 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(2), 218-222.
109. Şimşek E, Karabay M, Kocabey K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38: 216-22.

- 110.Karadağ A, Çelik Y, Toklucu Ö, Hasbal C, Hatipoğlu S. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde izlenen tip 1 diyabetes mellituslu çocukların epidemiyolojik özellikleri. Şeh Tıp Bülteni 2008;42:17- 21.
- 111.Lopes CA, Lerário AC, Mion D Jr, Koch V, Wajchenberg BL, Rosen bloom AL. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normoten sive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(1):31-36.
- 112.Shikata K, Kodera R, Utsunomiya K, Koya D, Nishimura R, Miyamoto S et al.; JDCP study group. Prevalence of albuminuria and renal dys function, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):325-332.
- 113.Staiano AE, Morrell M, Hsia DS, Hu G, Katzmarzyk PT. The Burden of Obesity, Elevated Blood Pressure, and Diabetes in Uninsured and Underinsured Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(9):437-441.
- 114.Özalkak, Ş., Çetinkaya, S., Kurnaz, E., Bayramoğlu, E., Küçükali, G. K., Demirci, G., ... & Aycan, Z. (2023). Tip 1 Diyabetes Mellitus' lu Çocuklarda Metabolik Kontrol Durumu ve Komplikasyonların Fetiin A ile İlişkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 50(1), 81-88.
- 115.Deinum J, Rønn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(8): 1006-1010.
- 116.Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26(6): 901-905.
- 117.Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, Rigamonti G, Spezia R, Crepaldi G, The Italian Microalbuminuria Study Group. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. *Diabetologia* 1994; 37(10): 1015-1024.

- 118.Yoon JR, Koo JW. Urinary protein and enzyme excretion of spot urine in children with vesicoureteral reflux. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:56-62.
- 119.Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Cheng HL. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:84-9.
- 120.Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operation characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999;22:307-13.
- 121.Cowell CT, Rogers S, Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:97-9.
- 122.Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10.
- 123.Elises JS, Griffiths PD, Hocking MD, Taylor CM, White RH. Simplified quantification of urinary protein excretion in children. *Clin Nephrol* 1988;30:225-9.
- 124.Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991- 2008. *Diabet Med* 2011; 28:811-4.
- 125.Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7-16.
- 126.Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
- 127.Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797- 805.

128. Chiarelli F, Trotta D, Verotti A, Mohn A. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 2002;3: 113-24.
129. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes center in southern India. *Postgraduate Medical Journal* 2001;77:399–402.
130. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney International* 2001;60:2041–5.
131. Levitsky L L, Misra M, Wolfsdorf J I, Hoppin A G. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.
132. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:544-6.
133. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1999;16:598-604.
134. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, Nadeau K, Williams MR, Eckel RH, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150:146- 50.
135. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:339-52.
136. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/ EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;64:817-28.
137. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, Bunker CH, Kelsey SF, Lloyd CE, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1993;16:1376-83.
138. Mateo-Gavira I, Vélchez-López FJ, García-Palacios MV, Carral-San Laureano F, Jiménez-Carmona S, Aguilar-Diosdado M. Nocturnal blood

- pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1326-1332
- 139.Özcan Ş. Diabetli Hastaların Hastalığa Uyumunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1999; 12(3).
- 140.Boduroğlu, Ö. (2010). Diyabetik nefropatide mikroalbuminüri ile prolidaz enzim aktivitesi arasındaki ilişki.
- 141.Şahin, F. (2010). Mikroalbuminüri olan diyabetik ve esansiyel hipertansif hastalarda farklı antihipertansiflerin mikroalbuminüri üzerine etkilerinin retrospektif incelenmesi.
- 142.Tseng CH *Kidney Int*. (2005). Lipid abnormalities associated with urinary albumin excretion rate in Taiwanese type 2 diabetic patients. Apr; 67(4):1547-53.
- 143.Hessler JR, Robertson AL, Jr. Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979;32:213-29.
- 144.Li XP, Zhao SP, Zhang XY, Liu L, Gao M, Zhou QC. Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation. *Int J Cardiol* 2000;73:231-6.
- 145.Mahley, R. W., Pepin, G. M., Bersot, T. P., Palaoğlu, K. E., & Özer, K. (2002). Türk Kalp Çalışması'nda yeni sonuçlar: Plazma lipidleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri düşüklüğünde tedavi için rehber öneriler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 30(2), 93-103.
- 146.Büyükköroğlu, G., & Masimov, R. (2019). Gen taşıyıcı sistem olarak HDL (yüksek-yoğunluk lipoprotein) mikro-ve nanopartiküllerinin hazırlanması (Master's thesis).
- 147.Pençe, H. H., & Aktaş, H. Ş. (2019). Diyabetik nöropatisi olan kişilerde Monosit/HDL kolesterol oranı ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(4), 526-538.
- 148.*Diabetes Control and Complications” (DCCT) 1995.*

149. Szcześniak G, Kozak-Nurczyk P, Dziemidok P. Does concomitance of Hashimoto's disease and type 1 diabetes affect diabetes control and development of its complications? *Arch Med Sci.* 2019 Nov 16;17(4):900-904. doi: 10.5114/aoms.2019.89780. PMID: 34336018; PMCID: PMC8314392.
150. Han Q, Zhang J, Wang Y, Li H, Zhang R, Guo R, Li L, Teng G, Wang J, Wang T, Liu F. Thyroid hormones and diabetic nephropathy: An essential relationship to recognize. *Nephrology (Carlton).* 2019 Feb;24(2):160-169. doi: 10.1111/nep.13388. PMID: 29660205.
151. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):423-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x. PMID: 15807872.
152. Aziz KM. Association of Hypothyroidism with Body Mass Index, Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Diabetic Patients: Does treated Hypothyroidism with Thyroxine Replacement Therapy Prevent Nephropathy/Chronic Renal Disease? *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(3):297-306. doi: 10.2174/1573399812666151029101622. PMID: 26511212.
153. Dahlquist G, Rudberg S. The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand.* 1987 Sep;76(5):795-800. doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb10567.x. PMID: 3661181.
154. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 1990 Oct;13(10):1034-8. doi: 10.2337/diacare.13.10.1034. PMID: 2209299.
155. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, Doft BH, Lobes LA, LaPorte RE, Drash AL. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care.* 1989 Nov-Dec;12(10):686-93. doi: 10.2337/diacare.12.10.686. PMID: 2612303.

156. Lawson ML, Sochett EB, Chait PG, Balfe JW, Daneman D. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. *Diabetes*. 1996 Jan;45(1):51-5. doi: 10.2337/diab.45.1.51. PMID: 8522059.
157. Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG, Giambiasi E, Tacconi M, Tazzari R, Cicognani A, Boriani F, Puglioli R, Mantovani W, et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents. Relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatr Scand*. 1990 Apr;79(4):437-43. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11490.x. PMID: 2190442.
158. Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Oct;283(4):F589-600. doi: 10.1152/ajprenal.00368.2001. PMID: 12217849.
159. Maksoud AAA, Sharara SM, Nanda A, Khouzam RN. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: a groundbreaking finding. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(17):422. doi: 10.21037/atm.2019.08.65. PMID: 31660321; PMCID: PMC6787385.
160. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study: Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 22:495–502, 1999
161. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB; Oxford Regional Prospective Study Group: Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1811–1815, 2000.
162. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:275-86.
163. Gargiulo P, Ciampalini P, Bosco D et al (1993) Unmodulated hemostasis in type I diabetics with proliferative retinopathy. In: Joslin-Harvard

Symposium on Vascular Complications of Diabetes Mellitus. Boston, MA, October 6–9

- 164.Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW, German Working Group for Pediatric Diabetology (2004) Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes wit
- 165.Picarelli A, Di Tola M, D'Amico T, Mercuri V, Gargiulo P. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2014 Apr;51(2):333. doi: 10.1007/s00592-011-0327-4. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21953422.
- 166.Picarelli A, Di Tola M, D'Amico T, Mercuri V, Gargiulo P. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2014 Apr;51(2):333. doi: 10.1007/s00592-011-0327-4. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21953422.
- 167.Amin, R., Widmer, B., Prevost, A. T., Schwarze, P., Cooper, J., Edge, J., ... & Dunger, D. B. (2008). Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *Bmj*, 336(7646), 697-701.
- 168.McKie, K. T., Hanevold, C. D., Hernandez, C., Waller, J. L., Ortiz, L., & McKie, K. M. (2007). Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 29(3), 140-144.
- 169.Nazim, J., Fendler, W., & Starzyk, J. (2014). Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynologia Polska*, 65(2), 83-89.