

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA İNSÜLİNE
BENZER BÜYÜME FAKTÖRÜ -1 DÜZEYİ İLE DİĞER KLİNİK VE
LABARATUVAR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ramazan GÖZÜBÜYÜK

Tez Danışmanı

Prof. Dr.M.Yavuz COŞKUN

Gaziantep- 2001

B İÇİNDEKİLER

KONU	Sayfa No
1) TABLO- ŞEKİL LİSTESİ	III
2) TEŞEKKÜR YAZISI.....	VI
3) KISALTMALAR.....	VII
4) a. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
b. GENEL BİLGİLER	
1-TARİHÇE.....	3
2- SINIFLAMA.....	5
3- EPİDEMİYOLOJİ.....	10
4- ETİYOPATOGENEZ.....	11
4.1. Genetik yatkınlık.....	11
4.2. Otoimmünite.....	13
4.3. Çevresel faktörler.....	17
5. PATOFİZYOLOJİ.....	21
6. KLİNİK BULGULAR.....	22
6.1. Tip 1 diyabetin klinik dönemleri.....	23
6.1.1. Preklinik dönem.....	23
6.1.2. Erken klinik dönem.....	24
6.1.3. Klinik dönem.....	24
6.1.4. İleri klinik dönem.....	25
7. TANI.....	25
8. KOMPLİKASYONLAR.....	27
8.1. Akut komplikasyonlar.....	27
8.1.1. Diyabetik ketoasidoz.....	27
8.1.2. Hipoglisemi.....	30
8.2. Kronik komplikasyonlar.....	32
8.2.1. Büyüme ve gelişme geriliği.....	32
8.2.2. Enfeksiyonlara eğilim.....	32
8.2.3. Lipodistrofi.....	33
8.2.4. Smogy fenomeni.....	33
8.2.5. Down fenomeni.....	33
8.2.6. Hepatomegali.....	33
8.2.7. Eklem hareketlerinde kısıtlanma.....	34
8.2.8. Osteopeni.....	34
8.3. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	34
8.3.1. Retinopati.....	34
8.3.2. Nöropati.....	36
8.3.3. Nefropati.....	36
9. İNSÜLİN LIKE GROWTH FAKTÖR-1 (IGF-I)	39
10. C- PEPTİD.....	42
11. GLUKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA1C).....	44
c. MATERYAL VE METOT.....	46

d. BULGULAR.....	51
e. TARTIŞMA.....	78
f. SONUÇLAR.....	88
5) TÜRKÇE ÖZET.....	90
6) YABANCI DİLDE ÖZET.....	91
7) KAYNAKLAR.....	92

TABLO VE ŞEKİLLER

SAYFA

Tablo:

1) Diyabet ve glukoz intoleransının sınıflandırması (WHO,1985).....	6
2) Çocuk ve adolesanlarda diyabetin sınıflaması (ISPAD – IDF/ WHO European REGION Policy Group, 1995).....	7
3) İnsüline bağımlı diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	8
4) Tip 1 ve Tip 2 diyabetin karakteristik özellikleri.....	9
5) Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre diyabet gelişme riski...	12
6) Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar.....	14
7) Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliklerine örnekler..	16
8) IBDM ile ilişkili antikolar.....	17
9) IBDM gelişiminde risk faktörlerinin etiyopatogenezdeki yeri.....	18
10) Çocuklarda diyabetes mellitusun tanı kriterleri.....	26
11) Diyabetik ketoasidozunun kolaylaştırıcı nedenleri.....	27
12) Normal glukoz kontrregülasyonu.....	30
13) Tip 1 diyabette bozulmuş glukoz kontrregülasyonu.....	31
14) Klinik hipogliseminin derecesine göre semptomları.....	32
15) Diyabetes mellitusta albuminüri.....	36
16) Diyabetik nefropatinin evreleri.....	38
17) Hasta ve kontrol gruplarının cinse göre dağılımı.....	51
18) Hasta ve kontrol grubu kızların yaşlara göre dağılımı.....	52
19) Hasta ve kontrol grubu erkeklerin yaşlara göre dağılımı.....	53
20) Hasta ve kontrol gruplarının ortalama boy değerleri.....	54
21) Hasta ve kontrol gruplarının ortalama ağırlık değerleri.....	54
22) Hasta ve kontrol gruplarının ortalama BMI değerleri.....	55
23) Hasta ve kontrol gruplarının ortalama kan basıncı değerleri	55
24) Hasta ve kontrol gruplarının pubertal evreleri.....	56
25) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama IGF-I değerleri...	57
26) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama mikroalbumin değerleri.....	57
27) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama GFR değerleri...	58
28) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama HbA1C değerleri.	58
29) Pubertal evrelere göre hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum IGF-I değerleri.....	59
30) Hasta grubu kız ve erkeklerin çeşitli parametreler açısından önem kontrolleri.....	60
31) Kontrol grubu kız ve erkeklerin çeşitli parametreler açısından önem kontrolleri.....	61
32) Prepubertal hasta kız ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri.....	62
33) Pubertal hasta kız ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri.....	63
34) Prepubertal hasta erkek ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri.....	64

35) Pubertal hasta erkek ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri.....	65
36) Hasta ve kontrol grubunun ortalama IGF-I düzeyinin yaşla ilişkisi...	66
37) Hasta ve kontrol grubu kızların IGF-I değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	67
38) Hasta ve kontrol grubu erkeklerin IGF-I değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	67
39) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki.....	67
40) Hasta kız ve erkeklerde HbA1C ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki...	68
41) Hasta kız ve erkeklerde mikroalbuminüri ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki.....	69
42) Hasta ve kontrol grubunda IGF-I ile GFR arasındaki ilişki.....	69
43) Hasta kız ve erkeklerde GFR ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki.....	69
44) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde bazı parametreler ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki.....	70
45) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde GFR ile yaş arasındaki ilişki.....	70
46) Hasta ve kontrol grubunda GFR ile yaş arasındaki ilişki.....	71
47) Hasta ve kontrol grubunda GFR ile mikroalbumin arasındaki ilişki...	72
48) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde GFR ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki.....	72
49) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile GFR arasındaki ilişki.....	72
50) Hasta kız ve erkeklerde GFR ile HbA1C arasındaki ilişki.....	73
51) Hasta ve kontrol grubunda yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki...	74
52) Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde mikroalbuminüri ile yaş arasındaki ilişki.....	74
53) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki.....	75
54) Hasta kız ve erkeklerde HbA1C ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki.....	75
55) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile HbA1C arasındaki ilişki....	76
56) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile BMI arasındaki ilişki.....	76
57) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile sistolik tansiyon arasındaki ilişki.....	77
58) Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile distolik tansiyon arasındaki ilişki.....	77

Sekiller

Sayfa

1) Tip 1 diyabet gelişiminin immün patogenezi.....	15
2) Beta hücre harabiyetinin şematik görünümü.....	18
3) Diyabet gelişiminin moleküler teorisi.....	20
4) Diyabetik ketoasidozun fizyopatolojisi.....	29
5) Diyabetik retinopatinin gelişimi.....	35
6) Hasta ve kontrol grubu kızların yaşlara göre dağılımı.....	52
7) Hasta ve kontrol grubu erkeklerin yaşlara göre dağılımı.....	53
8) Pubertal evrelere göre hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum IGF-I değerleri.....	59
9) Hasta ve kontrol grubu kızların IGF-I değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	67
10) Hasta ve kontrol grubu erkeklerin IGF-I değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	67
11) Hasta kız ve erkeklerin IGF-I değerleri ile HbA1C arasındaki ilişki.....	68
12) Hasta ve kontrol grubu kızların GFR değerleri ile yaş arasındaki ilişkisi.....	71
13) Hasta ve kontrol grubu erkeklerin GFR değerleri ile yaş arasındaki ilişkisi.....	71
14) Hasta kız ve erkeklerin GFR değerleri ile HbA1C değerleri arasındaki ilişkisi.....	73
15) Hasta kız ve erkeklerde yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkisi.....	74
16) Kontrol kız ve erkeklerde yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkisi.....	74
17) Hasta kız ve erkeklerde mikroalbuminüri ile HbA1C değerleri arasındaki ilişki.....	76

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince en iyi Şekilde yetiŐmemi sağlayan Anabilim Dalı BaŐkanı sayın Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN başta olmak üzere, Sn. Doç. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU, Sn. Doç. Dr. Metin KILINÇ, ve Sn. Doç. Dr. AyŐe BALAT'a teŐekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması süresince yardımlarını esirgemeyen hocam Prof.Dr. M.Yavuz COŞKUN başta olmak üzere Sn.Yrd. Doç. Dr. Ercan SİVASLI ve tüm mesai arkadaşlarıma, büyük desteğini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı BaŐkanı Mehmet TARAKÇIOĞLU ve tüm biokimya personeline , ayrıca psikiyatri Anabilim Dalından Sn. Yrd. Doç.Dr. Hasan HERKEN' en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet GÖZÜBÜYÜK

KISALTMALAR

APC	: "Antigen presenting cell"
BH	: Büyüme hormonu
BMI	: "Body Mass Index" Vücut kitle indexi
DKA	: Diyabetik keto asidoz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EEG	: Elektro ensefalo grafi
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz antikoruna
GFR	: Glomerul Filtrasyon hızı
HLA	: "Human leucocyte antigen" İnsan lökosit antijeni
IBDM	: İnsüline bağımlı diyabetes mellitus
IAA	: İnsülin otoantikoruna
ICA	: "Islet Cell Antibody", Adacık hücre antikoruna
IDF	: "International Diabetes Federation"
IFN	: İnterferon
IGF-I	: İnsülin growth faktör-I
IGFBP	: İnsülin growth faktör bağlayıcı protein
IL	: İnterlökin
MHC	: "Major histocompatibility complex"
MODY	: "Maturity onset diabetes of young", Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet
MRDM	: "Malnutrition related diabetes mellitus", Malnütrisyonla ilgili diyabet
NaN ₃	: Sodyum azid
NIDDM	: "Non insulin dependent diabetes mellitus", İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus
NIDDY	: "Non insulin dependent diabetes in the young", Gençlerde görülen insüline bağımlı olmayan diyabet
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RNA	: Ribonükleik asit
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TH	: Helper T lenfosit
TNF	: "Tumor necrosing factor", Tümör nekroz faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisinde yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülin pankreasın beta hücrelerinde sentez edilen ve enerji hemeostazını kontrol eden en önemli hormondur. İnsülinin mutlak veya rölatif eksikliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasına yol açar. Son yıllarda hastalığın teşhis ve tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen uzun süreli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar halen önemini korumaktadır. Diabetik nöropati, retinopati, ateroskleroz ve nefropati hayatı tehdit edici komplikasyonlardır. Diabetli hastalarda büyüme ve gelişme geriliği de ilk zamanlarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktaydı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha yeni insülinlerin kullanılmaya başlanması, iyi bir bakım ve metabolik kontrolle tüm bu komplikasyonların önlenebileceği gösterilmiştir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda başta nefropati olmak üzere diğer komplikasyonlar halen önemini korumakta ve hayatı tehdit etmektedir (1-5).

Diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlar üzerinde yapılan çalışmalarda lineer gelişmeyle büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörleri arasındaki ilişkiler birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (6,7). Büyüme hormonunun (BH) hem diabetiklerde, hemde non diabetiklerde glukoz hemostazında önemli rol oynadığı, İnsüline bağımlı diabetes mellitus'lu (IBDM) hastalarda, ve özellikle puberte döneminde artmış olan BH'nunun mikroanjiopatik komplikasyonların etyolojisinde rol oynadığı ve insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (8-11).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF -I) insülin benzeri metabolik etkiye sahip bir büyüme faktörüdür. Glukoz ve aminoasit uptake'ini, protein ve glikojen sentezini stimüle eder. Diabetes mellituslu hastalarda insülin eksikliği ile beraber dolaşımdaki IGF-I düzeyi de azalmıştır. Çeşitli çalışmalarda IGF-I üretimi üzerinde insülinin direk stimülatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Diabetik hastalarda büyüme hormon düzeyinin artmış olmasına karşın IGF-I'nin düşük bulunması BH-IGF-I

aksındaki bozukluklara bağlanmıştır (12). Normal sağlıklı çocuklarda ise artmış büyüme hormonu düzeyi ile beraber IGF-I düzeyi de artmaktadır (13-17).

Diabetes mellituslu hastalarda nefropati hastalığının en ciddi ve hayatı tehdit edici kronik komplikasyonudur. İleride gelişebilecek böbrek yetmezliği açısından önemini korumakta ve bu konu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda değişik rakamlar bildirilmekteyse de bu oran ilk 25 yılda % 40 olarak tahmin edilmekte ve hastaların çoğu diyaliz ve transplantasyon tedavileri görmektedir. Nefropatinin daha erken dönemde tespitine yönelik çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda mikroalbuminüri nadir görülür. Yapılan birçok çalışmada kötü metabolik kontrol ile nefropati arasındaki ilişki bariz bir şekilde gösterilmiştir (1,6,18-21).

Diabetik çocuk ve adolesanlar üzerinde yapılan bir çok çalışmada IGF-I düzeyi ile mikroalbuminüri ve pubertal gelişim üzerinde durulmuş, artmış yaş ile beraber mikroalbuminürinin arttığı gösterilmiştir(22,23). Özellikle puberte döneminde artan BH'nun böbrek kan akımını , GFR'nı ve glomeruler geçirgenliği arttırdığı, bununda mikroalbuminüriye yol açtığını göstermektedir. Ancak BH 'nun bu etkiye nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Çoşitli araştırmacılar bunda IGF-I'lerin rolü olduğunu söylemişlerdir(22,24-27).

Biz bu çalışmamızda değişik yaş grubundan diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlar ile aynı yaş grubundaki sağlam çocuklarda IGF -I düzeyinin karşılaştırılması ve bunun mikroalbuminüri, pubertal gelişim ve metabolik kontrol ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM) insülinin tam veya kısmi eksikliği veya değişik derecede insülin direnci sonucu oluşan ve kan şekeri düzeyindeki artış başta olmak üzere karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki düzensizliklerle kendini gösteren, büyüme ve gelişme üzerindeki önemli etkileri ile çocukluk ve adolesan çağında en sık rastlanan, kronik seyirli, heterojen, kalıtsal kökenli bir metabolik ve endokrin hastalıktır. İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM), her yaştaki tüm diabet vakalarının %25'ini oluşturur. Diabeti olan hastalar günlük insülin gereksinimini dışarıdan karşılamak, zorunlu metabolik kontrol ve sıkı bir diyet takibi ile karşı karşıyadır (1-3,6,18, 28,29).

Morbidite ve mortalite, metabolik bozukluklara, kan damarlarının tutulumu, retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı, arteriyel tıkanmaya bağlı ekstremiteler gangrenlerine bağlıdır. Akut klinik bulgular insülin etkisi ve sekresyonundaki düzensizlikle açıklanabilir. Genetik yatkınlık ve etyolojiye yönelik diğer düşünceler Tip 1 diabetin gelişmesinde otoimmün mekanizmaya işaret etmektedir (1,28,30).

1. TARİHÇE

Diabetes Mellitus hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara dayanır. M.Ö. 1500 yıllarında Mısır papürüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık tanımlanmıştır. M.Ö. V.yüzyılda Hintli hekim Susruta aşırı susama, ağız kuruluğu, yorgunlukla birlikte ballı idrarla seyreden bir hastalıktan bahsetmiştir. M.Ö.30-M.S. 50 yılları arasında Hintli hekim Tashasaka da benzer bulgularla seyreden ve tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktan bahsetmiştir. Hastalığa ilk kez diabet adını M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim, Aretheaus vermiştir. Daha sonra Çinli, Japon ve Hintli bilginler benzer tanımlamalar yapmışlardır. M.S. 1000 yıllarında İbni Sina diabetiklerde ilk kez gangreni tanımlamış, ayrıca diabetin birbirinden farklı gidiş gösteren iki ayrı tipinin olduğunu belirtmiştir.

Yüzyıllar boyunca diabetiklerin idrarı tatlı olarak bilinmekle birlikte, 1674 yılında Willis, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus adını vermiştir. Bundan yüzyıl sonra Dobson hastalığın şekere bağlı olduğunu kanıtlamıştır.

19. yüzyıl başlarında pankreas ile hastalık arasında ilişki belirlenmiş ve Brocliman balıklarda pankreas adacıklarını göstermiştir. 1869'da Langerhans memelilerde pankreas adacıklarını tanımlamıştır. 1893'de Laguesse bunlara Langerhans adacıkları adını vermiştir. 19. Yüzyılın sonlarında Opie, diabet nedeni ile ölen insanlarda, adacıklarda beta hücrelerinin hasara uğradığını kanıtlamıştır.

1921 yılında Banting ve Best'in, dış salgı kanalı bağlanarak ekzokrin bölümü atrofiye edilmiş pankreas ekstrelerinin diabetik köpeklerde yüksek glukoz düzeylerini düşürdüğünü göstermeleri, diabet tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1922 yılında ilk kez 14 yaşındaki bir çocuğa enjekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek glukoz düzeyini düşürdüğü, glukozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Meyer, Langerhans adacıklarından salgılanan bu maddeye İnsülin adını vermiştir. Daha sonraki yıllarda insülin üzerindeki çalışmalar giderek hızlanmıştır. İnsülin tedavisindeki olumlu gelişmeler, kısa ve uzun etkili insülinlerin çeşitli kimyasal yollarla elde edilmesiyle başlar. Hagedor'un NPH insülini keşfetmesinden yaklaşık yirmi yıl sonra, rekombinan DNA tekniği ile E.coli'den insan insülin molekülünün sentezi yapılmış böylece hiperglisemi ve glukozürinin kontrol altına alınması kolaylaşmıştır.

1970'li yılların başında diabet ile HLA arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar Tip 1 diabetin oluşumunda immunogenetiğin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (18).

2.SINIFLAMA

Diabet genel olarak iki gruba ayrılır. İlk grubu pankreasın beta hücrelerinin primer hasarına bağlı parsiyel veya komplet insülin eksikliği, ikinci grubu ise doku seviyesinde insülin rezistansı oluşturur. İkinci grupta insülin sentezi ve salınımında bozukluk yoktur veya minimaldir. Diabetin bu iki formu genetik, patolojik ve klinik yönleri ile birbirinden farklıdır. Klinik seyir ve prognozları da ayrıdır .

Önceki yıllarda diabet, Jüvenil (çocuk) ve adult (erişkin) olmak üzere iki tipe ayrılırdı. Ancak bu ayırım diabetes mellitusun daha önemli özelliklerini belirtmede yeterli olmamıştır. Bu nedenle ilk kez 1979 'da Amerika Birleşik Devletleri'nde " National Diabetes Data Group" diabetin gerçekçi bir sınıflamasını yapmıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO), 1980 ve 1985 yıllarında bu sınıflamayı temel alarak yeniden düzenledi ve son şeklini verdi. Bu sınıflama uluslararası kabul görmüş olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Geliştirilen bu sınıflamadan sonra daha önce kullanılan jüvenil diabet, jüvenil başlayan diabet ifadesi kullanımdan kalkmıştır. Bunun yerine insüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM) veya Tip 1 diabet olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik diabet, kimyasal diabet, subklinik veya preklinik diabet, borderline diabet veya latent diabet terminolojisi yerine bozulmuş glukoz toleransı kullanılmaya başlamıştır (3,31). Tablo l'de diabet ve glukoz intoleransının klinik sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo-1:Diabet ve Glukoz İntoleransının Klinik Sınıflaması (WHO, 1985)

I. Klinik Sınıflar
A. Diabetes Mellitus
1.İnsüline bağımlı diabetes mellitus
2.İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
- Non-obes
- Obes
3.Malnutrisyonla ilgili diabetes mellitus
4.Aşağıdaki durum ve sendromlara eşlik eden diabet
- Pankreas hastalıkları
- Hormonal bozukluklar
- İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
- İnsülin veya insülin reseptör bozuklukları
- Genetik sendromlar
- Diğer
B. Bozulmuş glukoz toleransı
1.Non-obes
2.Obes
3.Bazı durumlar ve sendromlarla giden
C. Gestasyonel diabet
II. İstatiksel risk gurubu (Normal glukoz toleransı gösteren fakat diabet gelişme riski yüksek olan grup)
A. Daha önce glukoz tolerans bozukluğu olan grup
B. Potansiyel glukoz tolerans bozukluğu olan grup

Son olarak "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD), "International Diabetes Federation" (Europe,IDF) ve "World Health Organization" (Europe.WHO) 1995 yılında çocuk ve adolesanlarda diabetin sınıflamasını yapmışlardır. Bu sınıflama tablo-II' de özetlenmiştir (3).

Tablo-2:Çocuk ve adolesanlarda diabetin sınıflaması (ISPAD-IDF/WHO European REGION Policy Group, 1995)

TİP	BAŞLICA ÖZELLİKLERİ
İnsüline bağımlı diabetes mellitus (İnsulin dependent diabetes mellitus), IDDM, Tip 1 diabet,otoimmün diabet	Çocuklarda görülen diabetin tamamına Yakını bu tiptedir.Ketozis belirgindir:
İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (Non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM,Tip 1I diabet,Non insulin dependent diabetes in the young,(NIDDDY)	Çocuklarda nadirdir.Genellikle obezite ile beraberdir
Gençlerde görülen erişkin tip diabet (Maturity onset Diabetes of young ,MODY)	NIDDM'un dominant geçiş gösteren formudur.
Neonatal diabet	Nadirdir, geçici olabilir.
Pankreas agenezisi veya gelişim anomalisi	Çok nadirdir,bazen genetik olabilir.
Mitokondrial DNA defektlerine bağlı diabet	Sağlıklı veya renal anomalilerle birlikte olabilir.
Malnutrisyonla ilgili diabet (Malnutrition related diabetes mellitus;MRDM)	Tropikal ülkelerde adolesan ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır
İnsuline dirençli diabet	İnsulin, insülin resptörü veya postreseptör seviyesindeki bozukluklara bağlıdır.Çocuklarda birkaç şekli vardır.
Gestasyonel diabet	Hamilelik esnasında geçici bir durumdur.Bu vakaların bir kısmı IDDM veya NIDDM geliştirebilir.
Enfeksiyon veya travma esnasında görülen geçici glukoz intoleransı	Prediabetin bir formu olarak kabul edilir.
Otoimmün nedeni olmayan pankreas hasarına bağlı gelişen IDDM	Kistik fibrozis,talasemi
IDDM ve NIDDM' in diğer hastalık veya sendromlara eşlik etmesi	Genetik sendromlar,kromozomal bozukluklar, ilaca bağlı(steroid,diazoxide vs.) diğer otoimmün hastalıklar.

Çocuk ve adolesanlarda görülen diabetin tamamına yakını IBDM tipinde olup diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan diabet tipleri çok nadirdir. Pittsburg Üniversitesi'nde takip edilen 2000'in üzerindeki diabetik çocuğun değerlendirilmesi sonucunda % 97' den fazlasının beta hücre hasarı sonucunda gelişen insüline bağımlı diabet olduğu, geri kalanının MODY tipi diabet ve sekonder nedeni beta

hücre harabiyetine bağılı diabetin oluşturduğı bildirilmiştir.Tablo-3'de çocuk ve adolesanlarda diabetin etiyolojik sınıflaması verilmiştir (3).

Tablo-3: İnüline bağımlı diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması

-
- 1.Pankreasın beta hücrelerinin idiyopatik otoimmün hasarı
 - 2.Poliglandüler otoimmün sendrom tipli (Schmidt sendromu)
 - 3.Viral enfeksiyonların neden olduğı beta hücre hasarı
 - Konjenital rubella
 - Koksaki virus
 - Sitomegalovirus
 - Diğer
 - 4.Pankreas dokusunun azalması
 - Akut pankreatit
 - Kronik pankreatit
 - Konjenital pankreatik hipoplazi
 - Pankreatektomi
 - 5.Beta hücre hasarı yapan kimyasal maddeler.
 - 6.Genetik sendromlar
 - Wolfram sendromu
 - Friedrich ataksisi
 - 7.Diğer (Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle insülin salgısının azalması)
-

Tip 1 ve Tip II diabet klinik, genetik ve etiyopatogenetik yönden farklı antitelendir.Tablo- 4'de bu farklılıklar gösterilmiştir (18).

Tablo-4:Tip1 ve Tip 1I Diabetin karakteristik özellikleri

ÖZELLİK	TIP 1 DIABET	TIP II DIABET
Başlangıç yaşı	Genellikle çocuklarda,fakat herhangi bir yaşta.	Genellikle 35 yaşın üzerinde fakat herhangi bir yaşta.
Başlangıç şekli	Genellikle aniden	Sinsi
Genetik duyarlılık	HLA-DR3,DR4 ile ilgili	HLA ile ilgisi yok
HLAB8/D3veyaHLAB15/D4 ile birlikte bulunma	Ümit edilenin 2.5 katı sıklıkta	Normal popülasyonla aynı sıklıkta
İkizlerin konkordans oranı	%20-50	%100
İslet-cell antibody(ICA)	Başlangıçta var.	Yoktur.
Endojen insülin	Minimal veya yok	Uyarılmış cevap yeterli fakat gecikmiş sekresyon azalmış
Nutrisyonel durum	Zayıf ince	Obes veya normal olabilir.
Semptomlar	Susuzluk hissi,poliüri,polifaji zayıflık	Hiçbir semptom yok veya hafif
Ketozis	Eğilimli;başlangıçta veya insülin eksikliği sırasında.	Dirençli; enfeksiyon veya stres dışında.
İnsülin	Hepsinde gerekli	%20-30'unda gerekli
Pankreatik insülin içeriği	0	Normalin %50'sinden fazla
İnsülin rezistansı	Minimal	Belirgin
Sulfanilurea	Etkisiz	Etkili
Vasküler ve nörolojik komplikasyonlar	Diabetin başlangıcından 5 veya daha fazla yıl sonra görülür	Sıklıkla görülür.

3. EPİDEMİYOLOJİ

Son 10 yıl içerisinde çocukluk çağı diabetesinin temel özellikleri ile ilgili bilgilerde önemli gelişmeler olmuştur. Epidemiyoloji de bu konulardan biridir.

Tip 1 diabetes insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir (1-3,33).

Tip 1 diabetesin başlangıç yaşı bimodal bir dağılım gösterir. İlk tepe-noktası 10-14 yaşları arasında görülürken, diğer tepe noktası beşinci dekatta görülür. Tip 1 diabetes yaşamın ilk altı ayında oldukça nadirdir. İnsidans yaklaşık dokuzuncu ayda keskin bir şekilde artmaya başlar. Bu artış 12-14 yaşa kadar devam eder ve sonra büyüme döneminin sonuna doğru azalır. En yüksek insidans hızı kızlarda erkeklere göre yaklaşık 18 ay daha erken olarak görülmektedir. Hastalığın ergenlik yaşlarında ortaya çıkışını kolaylaştıran olay ergenlikte büyüme hormonu salgısının artması ve buna bağlı olarak insülin direncinin artmasıdır. Tip 1 diabetes çocukluk çağı kronik hastalıkları içinde malign hastalıkların önünde olarak en yüksek insidansı göstermektedir(3,5,29).

Tip 1 diabetes beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da 35/100.000 (33) olarak bildirilmiştir. Buna karşılık siyah ırkta, Hispanik ve Asya ırklarında daha seyrek. Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklarda insidans 12-14/100.000 arasında bildirilmiştir (34). Genel olarak hastalık tüm dünya verilerinin ortalamaları göz önüne alındığında %1.2-1.9 oranında görülmektedir (33).

Tip 1 diabetes insidansı yaşanan bölgenin coğrafi konumu ile yakından ilişkilidir. Tip 1 diabetes ile ortalama çevre ısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş, yıllık ortalama en düşük ısıya sahip ülkelerde diabetes sıklığı yüksek bulunmuştur.

Tip 1 diabetes başlangıcının mevsimlerle de ilişkisi bulunmaktadır. Kuzey ve güney yarımkürelerde kış aylarında Tip 1 diabetes sıklığı artmaktadır. Bu durumun viral bir etiyolojiye bağlı olabileceği öne sürülmüş ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır. Konjenital rubela enfeksiyonu geçirenlerde risk artmaktadır (33).

Sosyoekonomik durum ile diabetes arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır.

Tip 1 diabetes insidansında yıldan yıla olan değişiklikler de dikkat çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu yüzyılın ilk 30 yılında 15 yaşın altındaki nüfusta Tip 1 diabetes insidansı sabitken sonraki 30 yılda bu oran üç kat artmıştır. Diğer

lkelerdeki veriler de benzer tablolar çizmektedir. Bununla birlikte insidanstaki bu artış ile ilgili açıklamalar net değildir. Viral bir ajana maruz kalmanın pankreastaki beta hücrelerini de içine alan bir otoimmuniteye neden olabileceği öne sürülmüştür. Zaman içinde ortaya çıkan insidans artışıların henüz tam olarak bilinmeyen çevresel faktörlere bağlı olabileceği ve tüm bu çevresel faktörlerin ortadan kaldırılması ile Tip 1 diabetin % 75 oranında önlenebileceği düşünülmektedir (3,33,35-40).

4. ETİYOPATOGENEZ

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM) genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreasın beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmun bir hastalıktır. Otoimmun hastalıklarla beraber sık görülmesi otoimmuniteyi desteklemektedir. Pankreas beta hücrelerinin zedelenmesi ya da total kaybına bağlı olarak gelişen mutlak insülin eksikliği ile ortaya çıkan ve insüline bağımlı olarak sürüp giden diabet etiopatogenezinden sorumlu bir çok etiyolojik faktör tanımlanmıştır. Ancak doku kaybına bağlı etiopatogenik nedenler içinde en önemlisi otoimmün saldırı nedeniyle ortaya çıkan beta hücre zedelenmesidir. Kalıtsal olarak belli HLA tiplerini taşıyan ve bu nedenle otoimmun hücre yıkımına yatkınlığı olan bireylerde kesin olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen bir virus veya toksik bir ajanın olayı başlattığı düşünülmektedir(1,6 ,28,41).

Hastalığın etiyolojisinde rol oynayan faktörler genetik yatkınlık, otoimmunit ve çevresel faktörler olmak üzere üç ana grupta incelenebilir.

4.1.Genetik yatkınlık

İnsüline bağımlı diabetes mellitusun ailesel özelliği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak kalıtım şekli bilinen Mendel kanunlarından farklılık göstermektedir. IBDM'lu hastaların birinci derece akrabalarında diabet gelişme oranı yaklaşık 1/20' dir. Son epidemiyolojik çalışmalarda birinci dereceden akrabalar arasında 18 yaşa kadar diabet prevalansının % 6 olduğu bildirilmiştir. Tek yumurta ikizlerinden biri hasta ise diğerinde gelişme riski yaklaşık % 50 dir. Tablo-5'de IBDM'lu hastaların akrabalarında diabet gelişme riski gösterilmiştir(41).

Tablo-5: Diabetik hasta ile yakınlık derecesine göre diabet gelişme riski

Diabetik hasta ile yakınlık derecesi	Risk(%)
Genel populasyon	0.4
Kardeş	5
Anne	5
Diabetik babanın çocuğu	6.1
Diabetik babanın annesi	2
Doğumda anne yaşı > 25	1.1
Doğumda anne yaşı < 25	3.6
Diabetik anne ve babanın çocuğu	30
Tek yumurta ikizi (beyaz)	30-50
Tek yumurta ikizi (Japon)	30-50
Çift yumurta ikizi	5

IBDM'lu hastalarda pankreasın beta hücrelerindeki yıkımın sıklıkla 6 nolu kromozom üzerindeki HLA bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 1970'li yılların başında HLA B5 antijeninin diabetli hastalarda daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiş, bundan sonraki çalışmalarda ise HLA B8 antijeninin diabetle yakınlık, HLA B7 antijeninin ise rezistans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise diabet gelişimi ile Klass II antijenleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. IBDM'lu beyaz ırktan olan hastaların % 90'dan fazlası HLA DR3 ve/veya DR4 taşımaktadır. Normal populasyonda ise bu oran % 40 olarak saptanmıştır. DR3/DR4 kombinasyonu bulunan kimselerde diabet oluşumu tek başına DR3 veya DR4 bulunanlardan daha yüksektir. DR3 ve DR4'e ilave olarak DR1, DR8 ve DR16 da daha zayıf olmakla beraber diabetle yakınlıkta rol oynamaktadır. Ayrıca HLA DR2 ve DR5 koruyucu etki göstermektedir. HLA DQ bölgesindeki genler ile diabet gelişimi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. DQ beta zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asidin mevcut olmamasının diabet gelişimi açısından daha büyük bir risk oluşturduğu

gösterilmiştir. Aspartik asidin her iki allelde olmaması yani homozigot yokluğu diabet gelişme riskini 100 kat arttırmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda HLA DQA1ve HLADQB1 genlerinin belli kombinasyonlarının farklı etnik gruplarda diabete değişken derecede yatkınlık veya rezistans yaratabileceği gösterilmiştir. HLA DQA1 ve HLA DQB1 diabete yatkınlığı DR3 ve DR4'ten daha fazla arttırmaktadır. ABD'de beyaz ırkta non diabetik populasyonun % 20'sinde homozigot non aspartik asit DQ mevcut olmasına karşın diabetik populasyonun % 90'nında DQ mevcuttur (1, 18,34,41-43).

4. 2.Otoimmunitite

IBDM'un otoimmün bir çok hastalıkla birlikte sıklıkla görüldüğü daha önceki yıllardan beri bilinmekteydi. Bugün IBDM'un otoimmün hastalık olduğu kabul edilmektedir(6,18,27,38).

Tip 1 diabetin klinik bulgu vermesinden kısa bir süre öncesinde akut olarak beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyonun geliştiği, uzun süreli olan bir preklinik dönemi izleyerek ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Klinik semptomlar, ancak geç inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Günümüzde immünogenetik bilgilerin ışığı altında Tip 1 diabetin uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar (insülinitis) sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (18,38).

Hastalığın patogenezinde otoimmunitenin rolünü destekleyen kanıtlar aşağıda özetlenmiştir (18).

1.Adacık hücrelerinde inflamasyonun mevcudiyeti (İnsülinitis)

2.Tanı sırasında adacık hücre antikorlarının % 80-90 oranında, insülin antikorlarının ise % 30-40 oranında pozitif olması

3.Tanı sırasında adacık hücre komponenti olan 64 kDalton molekül ağırlıklı antijene karşı antikorların %80-90 oranında pozitif bulunmuş olması ve deneysel olarak diabet oluşturulan farelerde de aynı bulgunun mevcudiyeti.

4.64 kDalton molekül ağırlıklı antijenin glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu ve buna karşı gelişen antikorların nadir bir nörolojik hastalık olup sıklıkla diabet gelişen "Stiffman" sendromlu hastalarda gösterilmiş olması.

5.Yeni tanı konan diabetli hastalarda T-lenfosit bozukluklarının gösterilmiş olması (Killer hücrelerinde ve helper/supressor T hücre oranlarında artış)

6.Genetik yatkınlığın immun cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemi ile ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması.

Daha önce tecrit edilmiş kendi antijenine maruz kalma immun sistemi aktive ederek otoimmün olayı başlatabilir. Kişinin kendi antijenleri yapısal veya moleküler değişime uğrayarak yeni tanınan bir antijen haline gelebilir. Diabette insülin antikörlerinin bu mekanizmayla geliştiği düşünülmektedir. Diğer bir mekanizma ise kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı bir antijenin moleküler benzerlik nedeni ile olayı başlatmasıdır (1,6,28,42,44-46). Antijenler arası moleküler benzerliğin teorik olarak diabet gelişimine yol açması Şekil 1' de şematik olarak gösterilmiştir. Beta hücre proteini ile yabancı antijenler arasındaki moleküler benzerliğe dikkat çeken pek çok çalışma mevcuttur(1, 6,34,41,45).

Tablo-6'da otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar özetlenmiştir.

Tablo-6:Otoimmün olayın başlamasında rol oynayan mekanizmalar

ANTİJEN

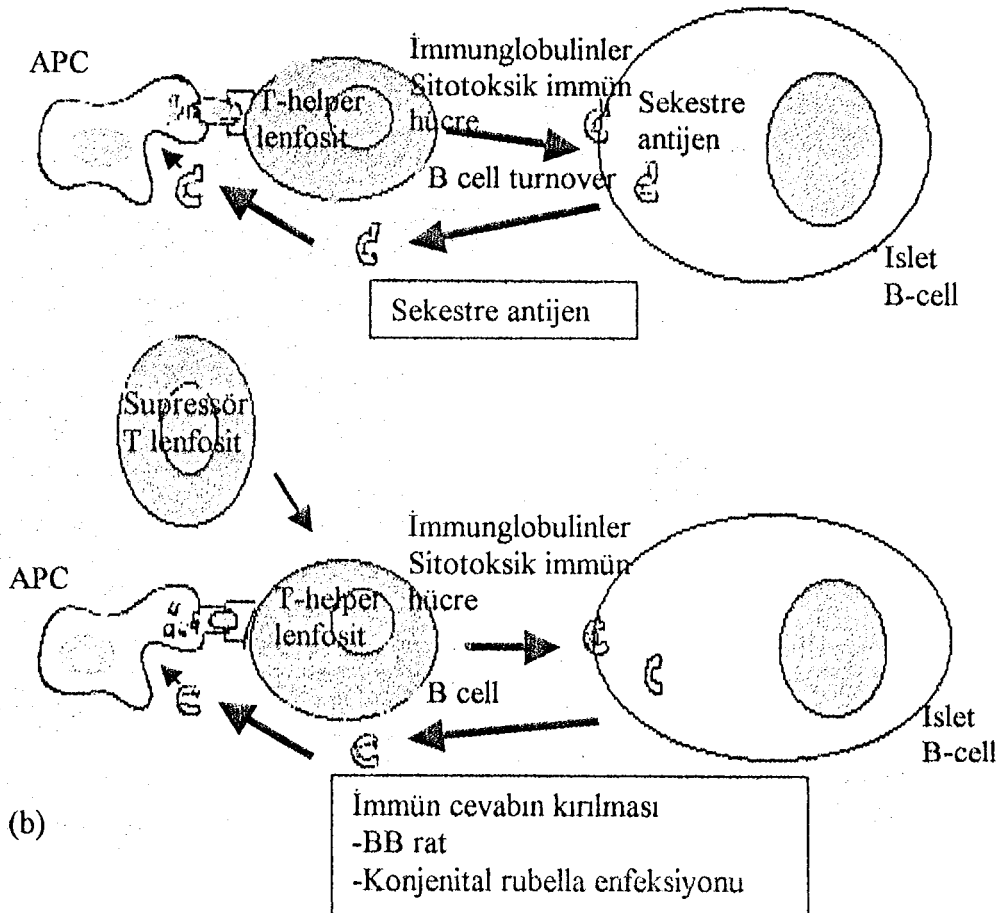
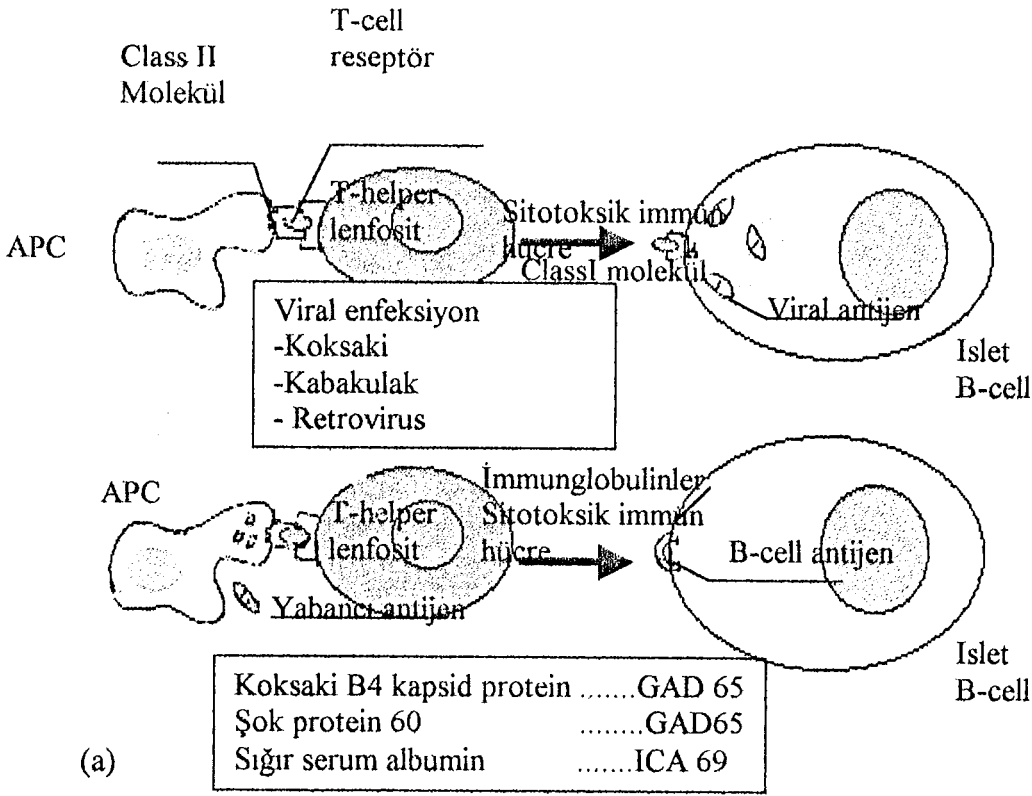
- Daha önce tecrit edilmiş kendi antijenine maruz kalma
- Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler
- Moleküler benzerlik

ANTİJEN SUNUMU

- Klas I veya Klas II antijen ekspresyonunda artış
- Antijenin MHC'ye bağlanmasında değişiklikler
- Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler

REGÜLASYON

- Supressor/Helper T hücre oranındaki değişiklikler
 - Süper antijenlere bağlı genel aktivasyon
-



Sekil:1: Tip 1 diabet gelişiminin immün patogenezi

Tablo-7: Yabancı antijen ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler

<u>Pankreatik antijen</u>	<u>Yabancı antijen</u>
GAD	Koksaki virus PC2 proteini
ICA 69	Siğir serum albumininin ABBOS proteini
38 kDa	Sitomegalovirus
İnsülin	Endojenler retrovirus p73 proteini

İmmün sisteme antijenin normalden farklı bir şekilde sunulması otoimmün olayı başlatabilmektedir. T hücrelerinin antijeni tanıması için antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bağlanabileceği MHC moleküllerine ihtiyaç duyar. MHC ekspresyonundaki anormallikler, MHC antijen bağlanması, sitokin oluşumu ve antijen sunan hücrelerdeki anormallikler otoimmün olayı başlatabilir. Hayvan deneylerinde bu mekanizmaların diabet gelişimini başlatabileceği gösterilmiştir. Önceki yıllarda IBDM'lu hastalarda yapılan çalışmalar T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisine dikkat çekmişlerdir (18).

Buna ek olarak hastalığın aşikar hale gelmediği yüksek riskli bireylerde CD4/CD8 T hücre oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulguların sekonder değişiklikler olabileceği düşünülmeyle beraber supresyonun ortadan kalkmasının olayı başlatabileceği de tartışmalıdır.

Diabetli hastalar ve diabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikorlar adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatabilir (1,18,41). IBDM ile ilişkili otoantikorların mevcudiyetine rağmen diabet patogeneğinde doku yıkımına neden olan esas olayın bu antikorlardan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise deneysel olarak hastalığın bu antikorlar ile nakledilememesidir (4,6,34,45). Adacık hücre antikorları ilk kez 1974 yılında diabet ile poliendokrin hastalığı olan kişilerde tanımlanmış ve bunu takiben yeni tanı konan diabetli hastalar ve onların yakınlarında saptanmıştır(18,41). İnsülin otoantikorları (IAA) ilk kez 1983 yılında yeni tanı alan ve henüz tedavi başlanmamış bir hastada tanımlanmıştır (41).

Tablo-8:IBDM ile ilişkili antikörler

Antikor Popülasyon	Yeni tanı(IBDM) %	Yakınlarında %	Genel %
Adacık hücre Antikörları (ICA)	70-90	3-5	0.2-4
İnşülin Otoantikörları (IAA)	40-60	1-3	1
GAD-65 antikörları	60-90	40	1.5
GAD-67 antikörları	9-18	1	1
Siğir serum albumini	100	-	0
Antisülfatid	88	-	0
HSP 65	92	-	27
38kDa	17	-	0
IA2	58	-	99

4.3.Çevresel faktörler

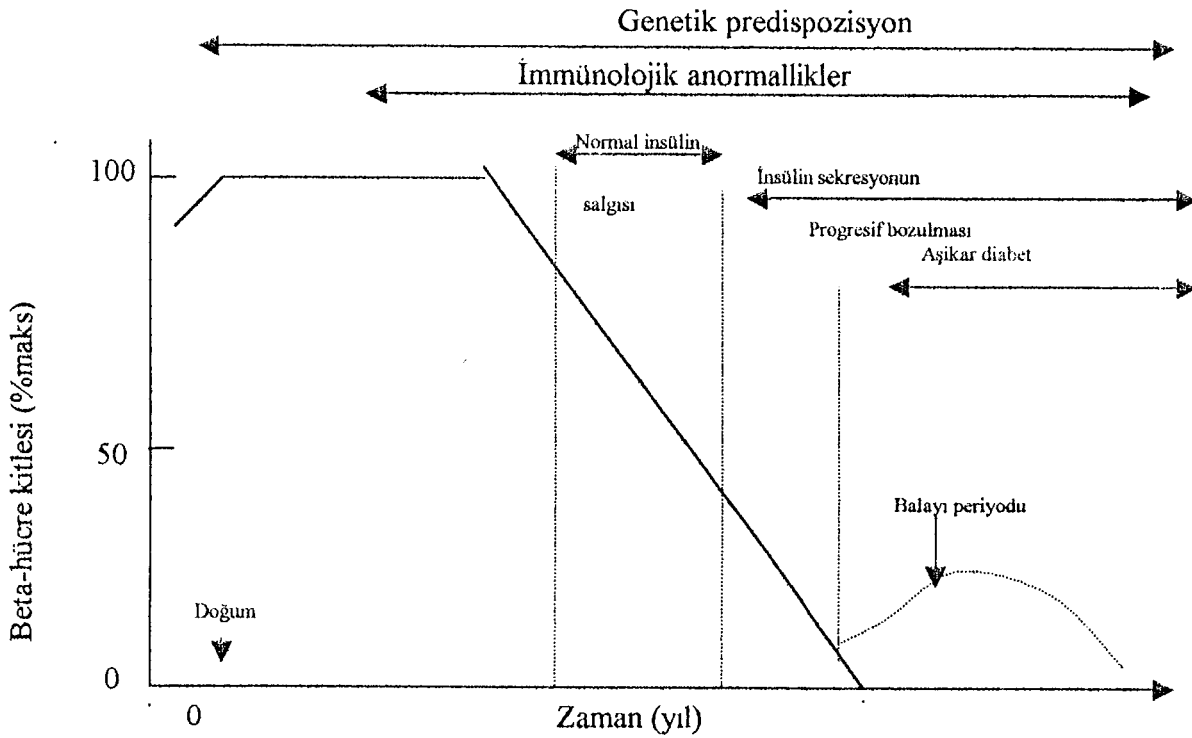
Moleküler genetik ve immünopatoloji konularındaki yoğun çalışmalar beta hücre harabiyetinin mekanizmasının anlaşılabilmesini sağlamıştır. Bundan sonraki basamak ise otoimmün olayı başlatan veya beta hücre harabiyetinin ilerlemesine neden olan çevresel faktörlerin tanımlanmasıdır (18,41,44). Genetik olarak diabete yatkın şahıslarda otoimmün proçesi başlatan çevresel faktörleri aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz. (Tablo-9)

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler tek tek veya hep beraber hareket ederek hastalığın aşikar hale gelmesine neden olurlar. Diabetin aşikar hale gelmesine kadar geçen basamaklar şekil-2'de görülmektedir (2).

İnşülin sekresyon kapasitesi % 10-20'nin altına inmedikçe aşikar diabet görülmemektedir (18,41).

Tablo-9:IBDM gelişiminde risk faktörlerinin etiopatogenezdeki yeri

Başlatıcı faktörler	Viral enfeksiyonlar -Kızamık,Kızamıkçık,Kabakulak,CMV Koksaki B4, Polio, İnfluenza, Anne-çocuk kan uyumsuzluğu İnek sütü proteini Nitrözaminler
Ortaya çıkarıcı ve/veya İlerletici faktörler	Sık enfeksiyonlar Karbonhidrat ve proteinden zengin gıda alımı Soğuk iklim Artmış büyüme hızı Stresli yaşam
Sinerjist etki edenler	Nitrözaminler ve enfeksiyonlar

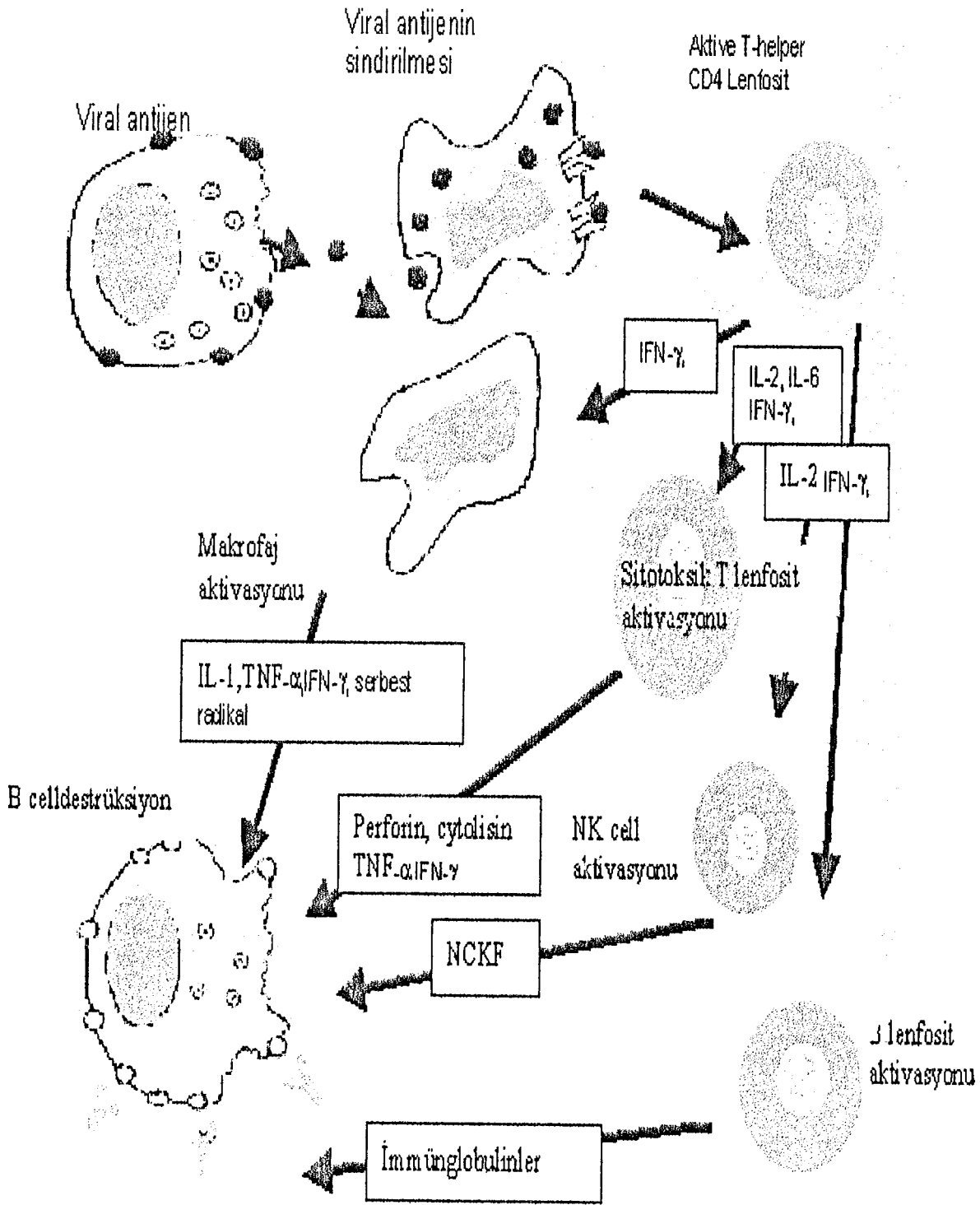


Şekil-2:Beta hücre harabiyetinin şematik görünümü (2)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tip 1 diabetin gelişiminde virüslerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Virüsler beta hücrelerini enfekte ederek ya da enfekte etmeden destrüksiyona uğratabilirler. Beta hücrelerini enfekte eden virüsler ya direk lizis yaparak ya da spesifik/nonspesifik otoimmünite yoluyla etkili olurlar. Beta hücre lizisi yapan virüsler içinde en önemlisi ensefalomyokardit virusüdür. Otoimmün tetikleyici rolü oynayan Rubella virus, Retrovirus, Reovirus Tip 1,3 Sitomegalovirus, Kabakulak virusları Class I molekülleri ile CD8 sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ile ya da Class II molekülleri ile CD4 yardımcı T lenfosit aktivasyonu yoluyla spesifik veya nonspesifik otoimmüniteyi başlatabilir. Virüsler beta hücrelerini enfekte etmeden otoimmün aktiviteyi başlatabilir. Bu mekanizmalar içinde en önemlisi moleküler benzerliktir (18,44).

Bakteriyel bazı toksinler bir süper antijen olarak T hücre reseptörünün V β bölgesi ile antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molekülü arasında bağlanmayı sağlayarak otoimmün destrüksiyonu başlatabilir. Toksinler içerisinde streptazosin (STZ) Alloxan, Vacor örnek gösterilebilir(18,44).

Tip 1 diabetin oluşumunda inek sütünün önemi son yılların güncel konuları arasındadır. Sığır serum albuminine (BSA) karşı oluşan ve İnek sütü proteinine karşı oluşan antikor (ABBOS) adı verilen antikorun ve 17 aa'lık bir fraksiyonun beta hücrelerinin p69 yüzey proteini ile çapraz reaksiyon verdiği ve otoimmün reaksiyonu başlattığı gösterilmiştir. Virüsler ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle (IFN- α) ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada, endotelial hücre yüzeyinde ve diğer nükleuslu hücre yüzeyinde bulunan HLA Class I molekülleri hiperekspre olur. CD8+sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı nonspesifik immün aktivasyonu başlatır. Eğer, kişide diabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik stimulusla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC Class II molekülleri hipereksprese olur ve spesifik otoimmün reaksiyonun başlamasına neden olur. Antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki MHC Class II molekülleri ile T lenfosit yüzeyindeki reseptör (TCR)-CD3 birleşmesi aşamasında adhezyon molekülleri önemli rol oynar. Aktive T lenfositleri IL1b, TNF- α , sitotoksik makrofajlar, nitrik oksit (NO) , TNF- β ve IFN- γ alınımları ile destrüktif insülinitis başlatılır (18,44). Diabet gelişiminin moleküler teorisi şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil-3:Diabet gelişiminin moleküler teorisi(45)

Geç faz immün aktif dönem, inflamatuvar ve inflamasyon dönemi ya da insülinitis olarak değerlendirilir. Adacıkları önce makrofajlar CD8+ sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4+ lenfositleri (TH1), NK (natural Killer) hücreleri ve B lenfositleri infiltre eder ve destrüksiyona uğratar. İnsülinitis beta hücre destrüksiyonu ve diabetin transferi için CD4+ve CD8+ lenfositler gereksinim vardır.

İnsülinitis ve IL1 gibi sitokinlerle nitrik oksit sentetaz (NOS), hücre içinde nitrik oksit (NO) yapımını hızlandırır. NO, DNA bant kırılmalarına yol açarak hücre ölümüne ve apoptozise neden olur. Otoimmün aktivasyon ve buna bağlı olarak gelişen beta hücre destrüksiyon hızını etkileyen birçok başka faktör vardır. Destrüksiyon, hastalığın başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder enfeksiyonlarda ya da kız çocuklarında daha hızlıdır. Destrüksiyon hastalık ne kadar ileri yaşta ortaya çıkarsa o ölçüde yavaşlar.

Sağlam beta hücre oranının % 20 civarına inmesi ve mutlak insülin yetersizliğinin gelişmesi klinik dönem Tip 1 diabetin başlamasına neden olur. Bu dönemde halen az da olsa C-peptid mevcuttur. Birinci yıldan sonra C- peptid düzeyleri sifira kadar gerileyebilir. C- peptidin ileri derecede düşüklüğü ortaya çıkınca eksojen insüline gerek duyulur (18, 41,44).

Çevresel faktörlerin IBDM gelişimindeki rollerini gösteren bulgular

1. Monozigotik ikizlerden birinde diabet varsa ikizinde diabet gelişme şansının % 30-50 arasında olması
2. Genel populasyonun % 45'inde HLA-DR ve % 20'sinde HLA-DQ pozitif olmasına karşın sadece % 0.4'ünde IBDM gelişmektedir.
3. Bazı çevresel faktörler (viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, stres) maruz kalan şahıslarda IBDM gelişme insidansının yüksek olarak gözlenmesi (41,44)

5. PATOFİZYOLOJİ

Progresif beta hücre harabiyeti major anabolik hormon olan insülinin eksikliğine yol açar. Normalde insülin sekresyonu nöronal, hormonal ve substrata bağlı mekanizmaların karşılıklı etkileşimi sonucu düzenlenir. Açlık süresinde enerjinin mobilizasyonu düşük plazma insülin seviyelerine bağlıdır. Normal metabolizmada 3 major dokuyu (karaciğer, kas ve yağ) etkileyen postprandiyal yüksek insülin

seviyeleri (Anabolik durum) ve açlıktaki düşük insülin seviyesi (Katabolik durum) arasında düzenli değişim vardır. Tip 1 diabette'de devamlı olarak düşük insülinli katabolik durum vardır ve beslenme ile değişmez (2,29).

İnsülin eksikliği primer defekt olmakla birlikte stres hormonlarını (epinefrin,kortizol, büyüme hormonu, glukagon) da içeren sekonder değişiklikler metabolik dekompanseasyonun daha da belirgin olmasına yol açar. Bu hormonal bozukluklar periferde glukozun kullanımının azalmasına, karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenez'in artmasına neden olur ve sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar. Kan glukoz düzeyi 160-180 mg/dl'yi aştığında glukozüri görülür. Sonuçta osmotik diürezle su ve elektrolit kaybı olur. Dehidratasyon ve hiperosmolalite ortaya çıkar. Hiperosmolalite sonucu serebral bulgular görülebilir.

İnsülin eksikliği sonucu glukozun hücre içine girmesi azaldığından ve glukoz enerji için kullanılmadığından, hücreler alterne yakıt olarak protein ve yağları kullanır. Protein yıkımı sonucu ortaya çıkan aminoasitler hepatik glikoneogenez için kullanılır. Lipoliz sonucu plazma gliserol ve serbest yağ asitleri artar. Gliserol glikoneogenezde kullanılır, artan yağ asitleri karaciğerde oksidasyona uğrar Asetil CoA'ya dönüşür. Diabetli kişilerde Asetil CoA yapımı arttığından bu madde tam okside olamaz ve keton cisimlerine dönüşür. (Asetoasetat, betahidroksibütirat) Normal kişilerde keton cisimleri başlıca kaslarda olmak üzere enerji kaynağı olarak kullanılır. Diabetiklerde ise keton cisimleri birikerek metabolik asidoza neden olur. Asetoasetat'ın nonenzimatik konversiyonu ile oluşan aseton nefesin çürük meyva gibi kokmasına neden olur. Artan keton cisimleri idrarla atılırken katyonları da birlikte sürükler, su ve elektrolit kaybı daha da ağırlaşır. Progresif dehidratasyon, asidoz hiperosmolalite ve serebral oksijen utilizasyonunun azalmasıyla bilinç bozulur ve hasta komaya doğru ilerler. İnsülin eksikliği derin katabolik durum yaratır. İlk klinik bulgular insülin eksikliği ve karşıt hormonların sekresyonu ile açıklanabilir(1-3,18,29,44).

6. KLİNİK BULGULAR

IBDM çocukluk ve adolesan çağının diabetidir, her yaşta başlayabileceği biliniyorsa da genellikle erken yaşlarda başlar. IBDM'un başlangıcı akut olup klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. (4 haftadan

kısa) Pankreasın insülin salgısındaki değişikliğe bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler klinik bulgulardan sorumludur. Glukozun kullanımı bozulmuş, glukojenez azalmış, glukojenoliz ve glukoneogenez artmıştır. Bunun sonucunda hiperglisemi ve buna bağlı olarak poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik ve kilo kaybı gibi bulgular görülür. Glukozun böbrek eğiğinin aşılması ile glukozüri başlar. Kan glukozunun artması osmotik diürece neden olur, glukoz kendisi ile beraber su ve elektrolitleride sürükler, poliüri ve dehidratasyona neden olur. Su kaybı aynı zamanda su içme isteğininide ortaya çıkarır. Tuvalet eğitimi almamış bir çocukta enürezis'in başlaması diabetin bir bulgusu olabilir (1-3).

İnsülin eksikliği enerji depolarının mobilizasyonuna neden olur, lipoliz başlar ve bunun sonucunda serbest yağ asitleri artar. Serbest yağ asitlerinin karaciğerde metabolizasyonu sırasında ketoasit yapımı artmakta ve ketozis oluşmaktadır. Ketozise bağlı olarak hastalarda karın ağrısı ve kusma görülebilir. Kas dokusunda proteinlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan amino asitler karaciğerde glikoneogenezde kullanılmaktadır. Proteoliz ve lipolizin artması zayıflama ve halsizliğe neden olur. Dolaşımdaki artmış glukoz ve serbest yağ asitleri ile hiperosmolalite gelişir. Daha ileri evrelerde metaboik asidoz ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık 1/4'ü ketoasidoz tablosu ile hastaneye başvururlar. Uzamış ağır ketoasidozda kussmaul solunum ve ağızda aseton kokusu vardır. Tablonun ilerlemesi ile bilinç değişiklikleri ve koma görülebilir. Dehidratasyon dikkat çeken önemli bir bulgudur (29,44,47).

6.1 Tip 1 Diabetin Klinik Dönemleri

6.1.1. Preklinik dönem: Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden, klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süre preklinik dönem olarak alınır. Bu dönem asemptomatiktir.

Preklinik dönemde tanı için en önemli üçlü triad, genetik risk, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken faz insülin salgısı bozukluğudur. Yüksek genetik risk taşıyan doku grupları immün patogene z bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Humoral immün belirteçlerden en önemlisi, beta hücresindeki otoimmün aktivasyon göstergesi olarak kabul edilen sensitive ve spesifitesi en

yüksek testlerden birisi, adacık hücre antikorudur (ICA). ICA sensitivitesi % 83 risk oranı %70, insülin otoantikörünün ise sırasıyla % 57 ve %5'dir. GADA veya IA2b den ikisinden herhangi birinin varlığı durumunda sensitive %88, risk ise %79'a çıkar. Beta hücelerine yönelik sirkülasyondaki antikorlar Tip 1 diabetesin henüz asemptomatik olduğu preklinik dönemde saptanabilirler. Preklinik dönemde antikor pozitifliği özellikle ICA, GAD65 veya IA2 kişinin ciddi olarak Tip 1 diabetes adayı olduğunu gösterir. ICA'nın 20 IDF ünitesinin üzerinde olması, birden fazla antikor pozitifliği , birinci faz insülin sekresyon bozukluğu Tip 1 diabetes için risk oranının %90'ın üzerinde olduğunun bir göstergesidir.

6.1.2. Erken klinik dönem: Tip 1 diabetesde klinik semptomların, hipergliseminin (açlık plazma glukozu 140 mg/dl) ve immün belirteçlerin ortaya çıkışından başlayarak beta hücre rezervinin tamamına yakın bölümünün tükenmesine (C peptid düzeylerinin 0.1 ng/ml'nin altına inmesi) kadar geçen klinik süre erken klinik dönem olarak tanımlanır. Tanı için klinik, metabolik ve immünopatolojik semptomların varlığı gerekmektedir. Tip 1 diabetesin başlangıcında en sık görülen major semptomlar noktüri, susama, poliüri, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve polifajidir. Kramplar, görme azalması, huzursuzluk, sinirlilik, enfeksiyon eğilimi, kandidiazis erken klinik dönemin minör semptomlarını oluşturur. Bulantı, kusma aseton kokusu, şuur bulanıklığı, abdominal ağrı gibi semptomlar ancak ketoasidoz varlığında görülebilir. Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri, hiperglisemi ve glukozürinin varlığıdır. 8 saat açlıktan sonra alınan venöz kan örneğinde plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile gliseminin 140 mg/dl'nin üzerinde olması yada 75 gr. glukoz alımından sonra ilk iki saat içinde venöz plazmada glisemi değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması, diabetes tanısı için gerekli değerlerdir. İdrarda glukoz varlığı tanıyı güçlendirir. Bu dönem de beta hücre rezervi azalmıştır. C peptid ve glukagonla uyarılmış C peptid değerleri normale göre azalmıştır. Fakat tam anlamıyla tükenmemiştir. Açlık C peptid değeri 0.1 ng/ml'nin üzerinde fakat 0.8 ng/ml'nin altında olmalıdır.

6.1.3. Klinik dönem: Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok düşük (<0.1 ng/ml) olduğu dönemdir. Bu dönemde otoantikor titreleri azalmıştır. Bununla birlikte hiperglisemiye bağlı glukozillenme ürünleri (HbA1C, Fruktozamin) artmıştır. Hastalar mutlak eksojen insülin gereksinimi

gösterirler ve glisemi ayırımı güçtür. Bu dönemde ketoasidoz; hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır.

6.1.4. İleri klinik dönem: Endojen C peptid düzeylerinin azaldığı ve kronik mikroanjiopati ve makroanjiopati komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde otoimmünite oldukça azalmıştır (18).

7. TANI

Çocuk ve adolesanlarda diabetes tanısı klasik klinik semptomlar ve biokimyasal parametrelerle konur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve ketonüri sıklıkla hiperglisemiye eşlik eder. Kan glukoz düzeyi sıklıkla 200 mg/dl'nin üzerindedir. Glukoz tolerans testi çocuklarda nadiren yapılır. OGTT açlık kan şekeri bariz olarak artmamış ancak normal değerlerin üst sınırında bulunan, asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Diabetes mellitusun 1979'da "National Diabetes Data Group" tarafından belirlenen ve uluslararası kabul edilen tanı kriterleri Tablo-10'da özetlenmiştir. Tip 1 Diabetik hastalarda henüz hiperglisemi ile seyreden klinik dönem gelişmeden beta hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesi olan otoantikörlerin saptanması ile prelinik dönemde tanı konabilmesi mümkündür. Ayrıca glukolize hemoglobin (HbA1C) tayini de tanıda yardımcıdır (2,3,6,18,29).

Tablo-10:Çocuklarda diabetes mellitusun tanı kriterleri(3,18)

	Açlık kan şekeri	OGTT'de2. saatte alınan kan şekeri
Normal		
Venöz plazma	<130mg/dl	<140mg/dl
Venöz tam kan	<115mg/dl	<120mg/dl
Kapiller tam kan	<115mg/dl	<140mg/dL
Bozulmuş glukoz toleransı		
Venöz plazma	<140mg/dl	140-200 mg/dl
Venöz tam kan	<120mg/dl	120-180 mg/dl
Kapiller tam kan	<120mg/dl	140-200 mg/dl
Diabetes Melitus		
A. poliüri, polidipsi, hızlı kilo verme gibi klasik semptomlarla beraber, rastgele alınan plazma glukozunun 200mmg/dl'nin üzerinde olması		
B. Asemptomatik kişilerde açlık ve OGTT'de glukoz konsantrasyonunun artışı		
Venöz plazma	≥140mg/dl	≥200mg/dl
Venöz tam kan	≥120mg/dl	≥180mg/dl
Kapiller tam kan	≥120mg/dl	≥200mg/dl

8. KOMPLİKASYONLAR

8.1. Akut Komplikasyonlar:

Tip 1 diabetesin en sık görülen ve en önemli iki akut komplikasyonu ketoasidoz ve hipoglisemidir. Dolaşımdaki insülin düzeyinin mutlak veya göreceli yetersizliği ketoasidoz, fazlalığı ise hipoglisemiye yol açar. Bu iki önemli komplikasyon önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilmekte ise de tedaviye cevap hızlı ve yüz güldürücüdür. Ayrıca iyi bir eğitimle bu komplikasyonların görülme sıklığı önemli derecede azaltılabilir (1,2,6,30,48).

8.1.1. Diabetik Ketoasidoz

Diabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur değişikliklerine sebep olabilen akut bir komplikasyondur. Diabetlilerin yoğun bakıma yatış nedenlerinin % 5,4'ünü oluşturmaktadır. Buna karşın vaka ölüm oranı % 1-2 civarında bildirilmiştir (2,6,18,29,30).

Tablo-11: DKA'un kolaylaştırıcı nedenleri (18)

1. Mutlak insülin yetmezliği
-Yeni ortaya çıkan Tip 1 diabetes
- İnsülinin kesilmesi veya yapılmasına ara verilmesi (yolculuk, ihmalklik, bozuk insülin kullanımı)
2. Göreceli insülin yetmezliği
-Stresler (enfeksiyon, travma, operasyon, yanıklar...)
-İlaçlar (steroidler, adrenarjik agonistler thiazid grubu diüretikler)
-Endokrin hastalıklar (hipertiroidi, feokromasitoma, akromegali, cushing sendromu)
-İnsülin direnci (immünolojik, insülin reseptör antikörları
3. Nedeni bilinmeyenler

DKA, glukoz, yağ ve protein metabolizmasının kompleks metabolik bir bozukluğu olup semptom ve bulgular primer olarak karbonhidrat ve yağ metabolizması bozukluğuna bağlıdır (18).

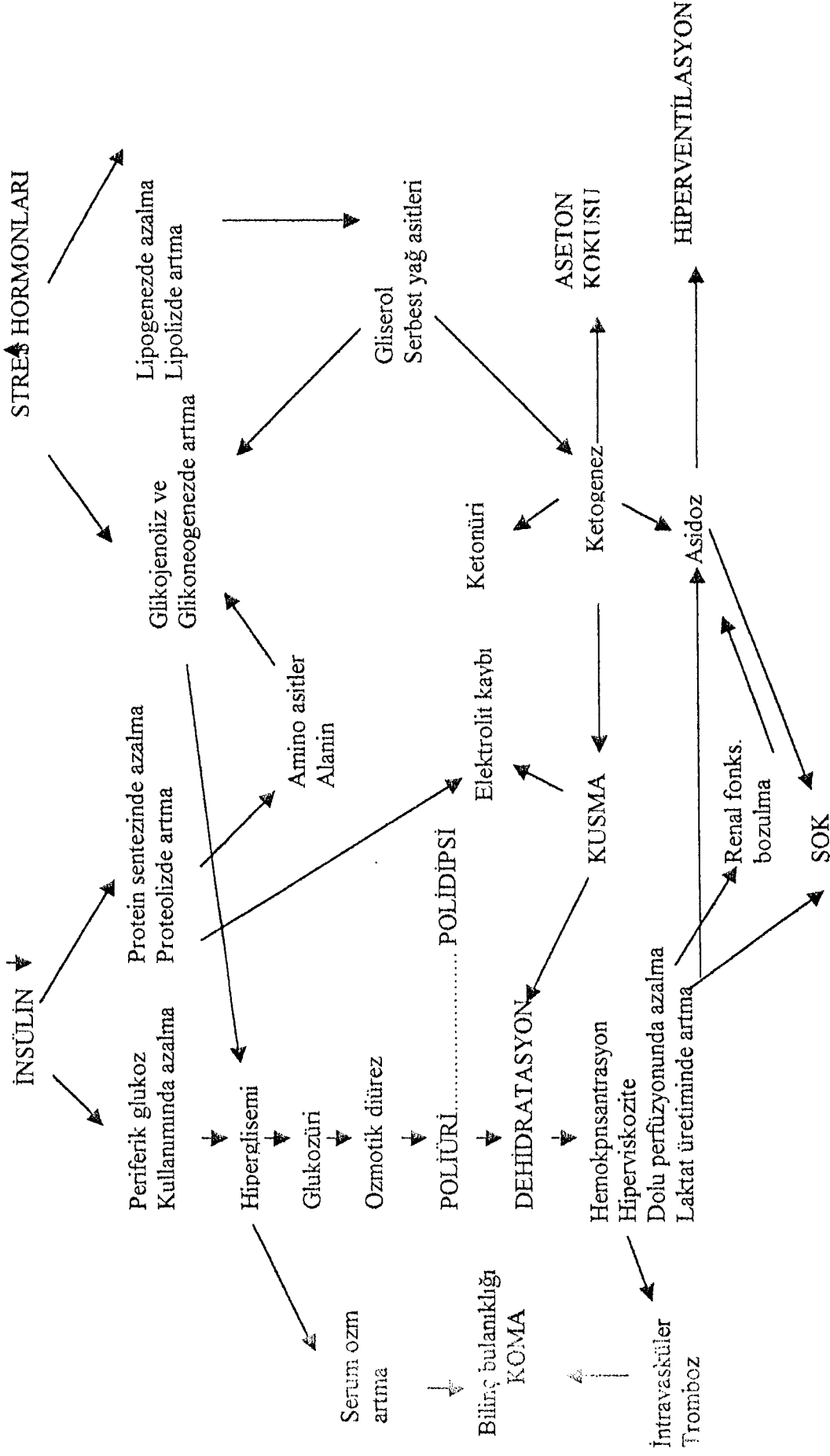
DKA patogeneğinde 3 faktör önemlidir.

- İnsülin eksikliği (mutlak veya göreceli)
- İnsülin karşıtı hormonların salınımı
- Dehidratasyon

Diabetik ketoasidoz tanısı klasik semptom ve bulguların yanı sıra;

1. Kan şekerinin >250 mg/dl'nin üzerinde olması
2. Arteriyel kan pH'sının <7.35, venöz pH<7.30 veya serum bikarbonat düzeyinin <15 meq/L olması
3. Ketonüri veya ketonemi olması tanı kriterlerinin esasını oluşturur(18).

DKA'da klinik tablo metabolik bozukluğun derecesine, bu da insülin eksikliğinin şiddeti ve süresine bağlıdır. Hipovoleminin derecesine göre bulgular mukozalarda kuruluk, nabızda hızlanma, ortostatik hipotansiyon, turgorda azalma ve kapiller dolun süresinde uzamadan, ekstremitelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilir. Asidoza bağlı olarak derin iç çeker tarzda solunum (Kussmaul solunum) genellikle pH'nın 7.2 nin altında olduğuna işaret eder. Asetonun solunum yoluyla atılması nefesde çürük elma kokusuna neden olur. Hastanın bilinci açık veya değişik derecelerde bulanık olabilir. Bilinç düzeyi genellikle serum osmolaritesindeki artış ile korelasyon gösterir. Ayrıca hikayede şiddeti gittikçe artan poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kusma vardır. Hipopotasemi nedeniyle parolitik ileus, mide distansiyonu bulunabilir. Eşlik eden enfeksiyon varsa ona ait bulgular olabilir. DKA'da sıklıkla hipotermi vardır, bu nedenle ateş saptanması enfeksiyon lehinedir. Bilinen diabetli bir hastada DKA'nın tanısı kolaydır ancak ilk kez DKA tablosuyla gelen yeni diabetli hastalarda tanıda gecikmeler olabilir. Hiperpne astım, pnömoni ya da salisilat entoksikasyonu olarak, poliüri idrar yolu enfeksiyonu olarak, karın ağrısı ve dehidratasyon akut batın olarak yorumlanabilir (2,6,18,29,30,47,30). Şekil-4 te diabet ketoasidozunun fizyopatolojisi gösterilmiştir (29).



Şekil-4: Diabet ketoasidozunun fizyopatolojisi(30)

8.1.2. Hipoglisemi

Akut hipoglisemi, yaşamı tehdit eden en önemli metabolik komplikasyondur. İnsülin tedavisinden önce hastalar hiperglisemik komplikasyonlar nedeniyle kaybedilirken günümüzde bu sonuç çok az görülmektedir. Ancak insülin tedavisi sırasında dozu, gıda alımı ve enerji tüketimindeki problemlere bağlı olarak ortaya çıkabilen hipoglisemi çok sık rastlanan bir akut komplikasyon olup iyatrojenik hipoglisemi olarak adlandırılmakta ve en önemli iyatrojenik ölüm sebebi olarak görülmektedir(18,50).

Normalde, çeşitli hormonal, nöral ve glukoz düzenleyici faktörlerin faaliyeti ile sistemik glukoz dengesi sağlanmakta, hipoglisemi düzeltilmekte ve beyin fonksiyonları için gerekli glukoz temin edilmektedir. Diabetiklerde ise bu faktörlerin işlevi ile ilgili çeşitli kademelerdeki bozukluklar hipoglisemi riskinin yüksek olmasına neden olmaktadır(2,18,29,30,47).

Tablo- 12: Normal glukoz kontrregülasyonu(18)

Glukoz ↓	↓ İnsülin ↑ Glukagon ↑ Epinefrin ↑ STH(Somatotropik hormon) ↑ Kortizol Glukoz otoregülasyonu Diğer hormonlar Nörotransmitterler Glukozdan başka substratlar
----------	---

Tablo- 13: Tip 1 Diabette bozulmuş glukoz kontrregülasyonu(18)

Glukoz ↓	↓ İnsülin (Glukagon ↑ yok (Epinefrin ↑ yok) ↑ STH- Kortizol Glukoz otoregülasyonu Diğer hormonlar ? Nörotransmitterler Glukozdan başka substratlar	↑ Glukoz
----------	---	----------

İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda normal kontrregulasyonu değişmekte ve glukagon artışı olmamaktadır. Bu hastalarda diabetin başlangıcından 5 yıl sonra ise glukoz kontrregülasyonu bozulmakta hem glukagon hem de epinefrin artışı olmamaktadır (18).

. Diabetli çocuklarda hipoglisemi sıklığı haftada birden ayda bire kadar değişik oranlarda bildirilmektedir. Ağır hipoglisemi sıklığı ise % 17 civarında rapor edilmektedir. Kan glukoz düzeyi 50 mg/dl'nin altındadır. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenarjik semptomlar (çarpıntı, terleme , açlık ve halsizlik hissi) ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak nöroglikopeni semptomları (Baş dönmesi, konfüzyon, konvülziyon, koma) görülür. Asemptomatik veya hafif semptomlarla görülen hipoglisemi sıkı kontrollü diabetiklerde kaçınılmaz bir sonuçtur. Ancak konvulzyon ve koma gibi ciddi sonuçlara yol açabilen ağır hipoglisemiler alınan insülin ile tüketilen glukoz arasındaki dengenin ağır bir biçimde bozulmasından kaynaklanır. Günlük olağan aktivitenin çok üzerinde ağır egzersiz, ana veya ara öğünlerin kısmen ya da tamamen atlanması veya geciktirilmesi, kusma veya ishal nedeniyle yetersiz kalori alımı, ya da insülin dozundaki hatalardan ileri gelir. Ayrıca adolesanlarda bilinçli olarak aşırı miktarlarda insülin alımı ve alkol tüketiminde hipoglisemiye yol açabileceği bilinmelidir (2,18,29,30).

Hafif veya orta derecede olan yakınmalar basit şekerlerin verilmesiyle düzeltilebilir. Ciddi hipoglisemi vakalarında intravenöz (IV) glukoz verilmesi gerekebilir. Hasta ailesine ağır hipoglisemi durumlarında IM glukagon kullanımının öğretilmesi önemlidir (30).

Tablo-14: Klinik hipogliseminin derecesine göre semptomlar(18)

Hafif hipoglisemi	Orta hipoglisemi	Ağır hipoglisemi
Terleme	Konsantrasyon güçlüğü	Şuur kaybı
Çarpıntı	Şuur bulanıklığı	Oryantasyon bozukluğu
Titreme	Bulanık görme	Uykudan uyanmamak
Dikkat dğılması		
Baş dönmesi		
Bulanık görme		

8.2.KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Diabetin hem kendisi hemde oluşan uzun süreli komplikasyonları yalnızca hastayı değil, aynı zamanda yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır. İyi bir glukoz kontrolünün diabet komplikasyonlarını azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir. HbA1C düzeylerinin normal seviyelerde tutulması komplikasyonları %50-75 oranında azaltmaktadır(2,47,48,51,52).

8.2.1. Büyüme ve Gelişme Geriliği

Tip 1 diabette ağır büyüme geriliği nadir görülmektedir. Ancak uzun süreli insülin alımının yetersizliği ve hipotiroidi ile beraber seyreden vakalarda büyüme geriliği görülür. Büyüme geriliği diabetin başlangıç yaşı ve süresi ile de ilişkilidir. Hastalığın puberteden önce ortaya çıktığı vakalarda büyüme geriliği daha belirgin olmaktadır. Eski çalışmalarda kötü metabolik kontrolle diabetli çocuklarda saptanan büyüme geriliğine karşın, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda orta derecede hipergliseminin büyüme üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir. Son yıllarda uygulanan yoğun insülin tedavisinde de büyüme hızında anlamlı artış saptanmıştır. Puberte döneminde insülin ihtiyacında artış olabilir, normoglisemiyi sağlamak için insülin dozunu arttırmak gerekebilir. Glukoz kontrolü kötü olmadıkça pubertede büyümede yavaşlama olmamaktadır. Diabetli çocuklarda görülen puberte gecikmesi hemen daima büyüme geriliği ile birlikte (47,53-58).

8.2.2. Enfeksiyonlara Eğilim

Diabetiklerde enfeksiyonlara karşı direnç azalmıştır. Lökosit fonksiyonlarında bozulma, fagositoz ve kemotaksis de yetersizlik, T ve B lenfosit fonksiyonlarında azalma gösterilmiştir. Bu bozukluklar büyük olasılıkla hiperglisemiye bağlı olup, kan şekerinin normale dönmesiyle düzelmektedir. Özellikle idrar yolu ve cilt enfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır(2,47).

8.2.3. Lipodistrofi

Hipertrofi veya lipoatrofi şeklinde olabilir. İnjesiyon yerinde derialtı yağ dokusunun atrofisi kullanılan insülin preparatının saf olmayışı nedeniyle alerjik yanıt olarak açıklanır. Saf domuz veya insan kökenli insülin kullanılmasıyla günümüzde bu komplikasyonlara çok nadir rastlanmaktadır. Hipertrofi insülin enjesiyonlarının aynı yere yapılmasına bağlıdır. Hipertrofiye sahadan insülin emiliminin azalmasıyla metabolik durum bozulabilir (2,47).

8.2.4. Smogy Fenomeni

2 ü/kg/gün üzerinde insülin alanlarda hipoglisemi izleyerek insüline karşı etkili hormonların artışıyla ortaya çıkan hiperglisemik dalgalanmalar olarak tanımlanır. Başlıca bulgular sabaha karşı ortaya çıkan terlemeler, gece korkuları baş ağrısı şeklinde ortaya çıkan hipoglisemi ve bunu izleyerek gelişen ketoz, hiperglisemi, aşırı glukozüri ve ketonüridir. Sabah kahvaltı öncesi glukozürisiz ketonüri görülebilir. Hastaların kan glukoz düzeyi gece 02-06 saatleri arasında kontrol edilmelidir. Ayrıca hastanın yatmadan önceki kan glukozu 80mg/dl'nin altında ise akşam dozu (özellikle orta etkili) azaltılmalıdır (2,47,59).

8.2.5. Dawn Fenomeni

Smogy'den farklı olarak hiperglisemi öncesi hipoglisemi görülmez. Normal kişiler gece artan büyüme hormonu salgısını kompanse edecek şekilde insülin salgısını arttırmasına karşın; diabetikerde bu olmadığından sabah 02-06 saatleri arasında kan glukoz düzeyi artar. Ketonürili veya ketonürisiz hiperglisemi saptanır. Akşam yapılan orta etkili insülin saatinin geciktirilmesi veya gece verilen ara öğününün kaldırılması önerilir (2,47,60).

8.2.6. Hepatomegali

Metabolik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda karaciğerde yağlanma sonucu ortaya çıkar. Bu hastaların karaciğer biopsilerinde hepatositlerde yağ infiltrasyonu saptanır. Fizyopatolojisi karmaşık olmakla birlikte karaciğere gelen yağ aşitleri miktarındaki artışla birlikte fazla miktarda yapılan trigliserid ve lipoprotein

senteziyle açılır. Ağır ketoasidozda karaciğerden yağ asitleri ve lipoprotein eksresyonu da bozulmuştur (2,29,47).

8.2.7. Eklem Hareketlerinde Kısıtlanma

Bu komplikasyon muhtemelen doku proteinlerinin glikolizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve uzun süreli kötü diabet kontrolünün önemli bir göstergesidir. Sıklıkla retinopati ve nefropati ile beraberdir (47).

8.2.8. Osteopeni

Diabetin daha az görülen komplikasyonlarından. Radyolojik ve dansitometrik yöntemlerle çalışılan hastalarda %7-54 oranında kemik mineral miktarında azalma görülmüştür. Osteopeninin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte kötü kontrollü diabetiklerde hiperkalsiüri görülmektedir (2,29,47).

8.3. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

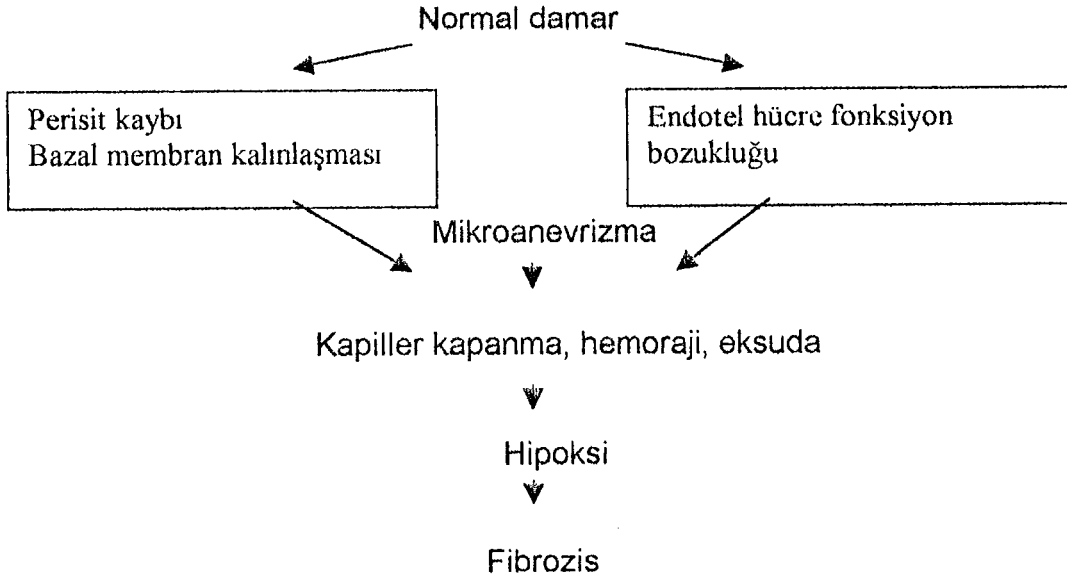
IBDM'da mikrovasküler komplikasyonlarda primer patoloji bazal membran kalınlaşması olup membran permeabilitesindeki değişiklik ve kan akımında bozulma da buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler tüm vucut damarlarında olmakla birlikte en çok böbrek ve retina bir miktarda sinir dokusunda meydana gelir.

Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar olup daha çok lipid metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar sonucu meydana gelmektedir. Diabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adolesan çağına kadar uzanmaktadır. Diabetik hastalarda erken ölüm en sık ateroskleroz ve böbrek yetmezliğinden olmaktadır (48).

8.3.1. Retinopati

İnsüline bağımlı diabet hastalarında en sık görülen komplikasyondur ve vakaların hemen hemen % 9'unda gelişir. Görülme sıklığı yaş ve diabet süresi ile artmaktadır. Basit retinopati ve mikroanevrizmalar; beş yıldan daha az süredir diabeti olan çocuk ve adolesanların % 20'sinde, 5-10 yıl arasında % 60, 10 yıldan

fazla öyküsü olanların ise % 80'inde görülür. Proliferatif retinopati ise daha çok 20 yıl veya daha uzun süreden beri diabeti olan hastalarda gelişmektedir. Prepubertal dönemde nadirdir. Göz bulguları proliferatif retinopatiye geçiş halinde olan diabetlilerde insüline benzer büyüme faktörü (IGF-I) yüksek bulunmuştur. Diabetik hastalara yılda bir kez göz kontrolü yaptırılmalıdır. Diabetik retinopati tespit edilmişse kontroller daha sık aralarla yapılmalıdır (2,18,447,48,61).



Sekil-5: Diabetik retinopatinin gelişim şeması(48)

8.3.2. Nöropati

Hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Hiperlipidemi ve sigara kullanımı da hem periferik hem de otonomnöropatiyi arttırmaktadır. Nöropati prevalansı hastanın yaşı ve diabet süresi ile ilişkili olarak artmaktadır. Periferik ve otonom nöropati çocukluk çağında çok nadir olup daha çok erişkin döneminde görülür. 15-59 yaş arasındaki diabetik hastaların ancak % 10'unda nöropati gelişmektedir. Çocuklarda klinik olarak nöropati nadir olmasına rağmen subklinik olarak motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliği tanımlanmıştır. Diabetik çocukların % 20'sinde ilk 5 yılda , 10 yıldan fazla diabet öyküsü olanların ise % 60'ında sinir iletim hızında azalma tespit edilmiştir. Çoğu puberte sonrası yaşta olmak üzere %

20 vakada vibrasyon eşiğinde azalma bulunmuştur. Diabetik hastalarda santral sinir sistemine ait kognitif fonksiyonlarda bozulma ve EEG değişiklikleri de meydana gelmektedir. Özellikle diabet tanısı beş yaşın altında olan hastalarda EEG değişiklikleri olmaktadır (2,18,47,48).

8.3.3. Diabetik Nefropati

Diabetin önemli olan ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlardan birisidir. Onsekizinci yüzyıldan beri diabetik hastalarda proteinüri olduğu bilinmesine karşın, ilk kez 1936'da Kimmelstiel ve Wilson diabetik hastaların böbreklerinde nodüler glomeruler interkapiller değişiklikler tarif etmiş ve bunların proteinüri ve böbrek yetmezliği ile birlikte olduğunu göstermişlerdir(19).

Nefropati prevalansı hastalığın süresi ile birlikte artmakta , ilk 10 yıllık süre içinde % 4 sıklıkta görülürken, sıklık 12-20 yıl da % 44 ve 20-25 yıl arasında % 21'e çıkmaktadır(19). Daha sonraki yıllarda prevalans azalmakta 40 yaşından sonra % 10'lara düşmektedir. Tanı yaşı prevalansı etkileyen başka bir faktördür. Puberte öncesi diabet gelişen hastalarda nefropati daha uzun dönemde gelişmektedir. Puberte öncesi tanı alanlarda 14 yılda son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, 12-20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre 8 yıla inmektedir (22,23,61). Son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi ile kalıcı proteinüri görülme süresi arasında çok yakın ilişki vardır (18,19,63,64).

İdrarla atılan protein miktarının sınıflandırılmasının prediktif önemi vardır. Mikroalbuminüri olanların % 9'unda bir yıl içinde makroalbuminüri gelişmekte ve makroalbuminürik hastalar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) için risk taşımaktadırlar (18,19).

Tablo-15: Diabetes mellitusta albuminüri (19)

	24 saatlik idrar	Kısa süreli örnek	Spot idrar
Normoalbuminüri	< 30 mg	<20µg/dk	< 30mcg/g kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300 mg	20-200µg/dk	30-300mcg /g kreatinin
Makroalbuminüri	>300 mg	>200µg/dk	>300mcg /g kreatinin

8.3.3.1. Diabetik nefropati fizyopatolojik olarak beş evreden geçer.

Evre I: Glomeruler hiperfiltrasyon, erken görülen işlevsel değişikliklerden biridir. Fonksiyonel ve yapısal anormalliklere bağlı olarak vakaların % 25'inde GFR normalin üst sınırında yada normale göre % 20-40 artmış; %9-14'ünde renal plazma akımı artmış bulunur. Hiperglisemi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır. Yoğun insülin tedavisi ile ve iyi glisemik kontrol ile GFR normal sınırlara indirilebilmektedir. Ancak hastaların % 25-40'ında kan şekeri kontrol düzeyinden bağımsız olarak GFR yüksek seyredebilir. Bu grup hastalarda ileride nefropati gelişme şansı 20 kez daha fazladır (18,19).

Evre II: Erken glomeruler lezyon: Glomeruler bazal membranda kalınlaşma tanıdan sonraki 18-24. aylarda gelişmeye başlar ve 3-5 yılda belirgin olabilir. Renal tutulumun bu evredeki tek klinik bulgusu egzersiz ile uyarılmış mikroalbuminüridir. GFR normal yada artmış bulunabilir. Bu evre 5 yıldan 15 yıla kadar sürebilir.

Evre III: Tutulan glomerul sayısına bağlı olarak GFR azalma eğilimindedir. Ancak kalan nefronlarda devam eden hiperfiltrasyon nedeniyle GFR yüksek bulunabilir. Mikroalbuminüri intermittanttır. Diabetli hastaların %25-40'ında 5-15 yıl içinde kalıcı mikroalbuminüri gelişir ve bu hastaların % 40'ında hipertansiyon vardır.

Evre IV: Klinik diabetik nefropati: İdrarla albumin atılımı $>200\mu\text{g}/\text{dk}$ yı (makroalbuminüri) aşmıştır. Makroalbuminüri insidansı 15-20 yıllar arasında en yüksek düzeye ulaşır. İdrarla albumin atılım hızı giderek artar ve $2500\mu\text{g}/\text{dk}$ 'ya ulaşır; bu massif proteinüri nefrotik sendroma yol açabilir. Bu hastalarda GFR ayda $1\text{ ml}/\text{dk}$ hızında azalır. SDBY gelişmesine neden olan bu sürecin ilerlemesine etki eden faktörler arasında yaş, cins, diabet süresi, proteinüri derecesi sayılabilir. HbA1C ile GFR düşüş hızı arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından belirtilmesine karşın kesin değildir. Diyastolik kan basıncı ile GFR arasındaki ilişki daha belirgindir.

Evre V: Son dönem böbrek yetmezliği: 20-30 yıldır diabeti olan hastaların % 30-40'ında görülür. Üremi ile seyrederek GFR $< 10\text{ ml}/\text{dk}$ altına düşmüştür. İdrarla protein atılımı azalmıştır. Tedavi diyaliz ve transplantasyondur (18,19). Tablo-12'de diabetik nefropatinin evreleri gösterilmiştir.

Tablo-16:Diabetik nefropatinin evreleri (21)

Evre	Evre tanımı	Temel karakter	Yapısal değişiklik	GFR	Mikroalbuminüri	Kan basıncı	Temel patofizyoloji
1	Hiperfonksiyon	Büyük böbrek	Glomeruler hipertrofi	150 ml/dk/1.73m ²	Normal	Normal	Glomeruler Volüm artar
	Hipertrofi	GFR artar	Bazal membran ve Mezangium normaldir				Intraglomeruler Basiñç artar
2	Normal Mikroalbuminüri ilimli bulgular	Normal	BM kalınlığı Artarve mezangium normaldir	N veya ↑	Normal	Normal	Evre I gibi
							Uzun süreli
3	Geçici diabetik nefropati	Kalıcı mikroalbuminüri	Evre 2-4 arası bulgular	160 ml/dk/1.73m ²	20-70 µg/dk	Yaşlılarına oranla artar	Glomerul kapanma başlar
							Erken
4	Belirgin diabetik nefropati	Klinik proteiniüri veya >200µg/dk	Artmış glomeruler kapanma	130-70 ml/dk/1.73m ²	>200µg/dk	Orta hipertansiyon	Artmış glomeruler kapanma
							Orta ileri
5	Üremi	Terminal dönem böbrek hastalığı	Glomerullerde kapanma	0-10 ml/dk/1.73m ²	Azalma	Kalıcı hipertansiyon	İlerlemiş lezyonlar

9. İNSÜLİN-LİKE GROWTH FAKTÖR-I (IGF-I)

İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) diğer bir deyim ile somatomedinler hücre sel büyüme faktörlerine, büyüme hormonu (BH) aracılığı ile etkili olmaktadır. Bu grup altında toplanan hormonlar polipeptid yapısında olup, insüline benzer etki göstermektedirler. Kondrosit, osteoblast ve diğer dokularda mitojenik etkilidirler ve plazma proteinlerine bağlı olarak taşınırlar(13,17).

Araştırmacılar, serumda BH kontrolü altında olan ve kıkırdak dokusuna işaretlenmiş sülfatların yerleşmesini sağlayan aktif bir faktörün mevcut olduğunu söylemişler ve bunu growth hormonun etkisinde bulunan bir mediatör, "sulfation faktör olarak" tanımlamışlardır. İleri yıllarda yapılan klinik çalışmalar "sulfation faktör"ün akromegali olgularında artmış olduğunu, BH yetersizliği gösteren vakalarda ise düşük bulunduğunu göstermişlerdir. BH tedavisi ile sulfation faktörün yükseldiği görülmüştür(13,17,5865-67).

Sulfation faktör'ün DNA, RNA, protein ve kondrositlerde hidrokspirolin sentezini arttırdığı, insüline benzer etki gösterdikleri anlaşılmıştır. 1972 yılında "sulfation faktör" terimi yerini somatomedine bırakmıştır. Somatomedin üzerinde yapılan incelemeler sonucunda özellikleri şu şekilde özetlenmiştir(17).

1. Serum konsantrasyonları BH bağımlıdır
2. Ekstraskeletal dokularda insülin benzeri aktivite gösterir
3. DNA sentezi ve hücre çoğalmasının stimülasyonunu sağlar
4. Kartilaj dokusuna proteoglikan yerleşmesini sağlar

IGF-I ve IGF-II mitojenik ve metabolik etkileri olan peptidler olup, insülinle yakın ilişki içindedirler. Relaxin ve sinir büyüme faktörüyle de uzaktan ilgilidirler. İnsülin ve IGF-I metabolik regülasyon ve büyüme için gereklidir (13,17,66).

IGF-I, 70 aminoasitlik bir peptiddir. Somatomedin-C olarak da bilinmektedir. İnsan genomu üzerinde yapılan incelemeler IGF-I genini 12. kromozomun uzun kolunda genomik DNA'nın yaklaşık 95 kb boyutundadır(13,17).

IGF-I üretimi en fazla karaciğerde olmaktadır, sentez edildikten sonra depolanmayıp plazmaya verilmektedir. Somatomedinler fibroblastlar, miyoblastlar, kondrositler, osteoblastlar, kemik, beyin böbrek ve gastrointestinal epitelde de sentez edilirler. IGF-I, insanda termle birlikte artan, en önemli postnata büyüme

faktörüdür. 1970'li yılların başında IGF'lerin, insülin reseptörlerine düşük affinite ile bağlandığı ve bunun insülin benzeri aktivitesiyle açıklanmaktaydı. Daha sonra karaciğer membranlarında IGF ve insülin reseptörlerinin farklı olduğu gösterilmiştir. 1980'li yıllarda bu farklı iki reseptörün heterotetramer yapıda olduğu gösterilmiştir. IGF'lerin etkileri öncelikle Tip-I IGF reseptörleri aracılığıyla olur, fakat henüz tam olarak belirlenmemiş başka reseptörlerin de işlev gördüğü sanılmaktadır. IGF'ler spesifik reseptörlerine bağlanarak birbirleriyle ilişkilidirler. Tip-I IGF reseptörü genellikle yapısal olarak insülin reseptörü ile ilgilidir ve IGF-I'i, IGF-II'den daha yüksek affinite ile bağlar. İnsülini zayıf olarak bağlar. Tip-II reseptörü IGF-II'yi daha iyi bağlar, insülin bağlamaz (13,17,66,68-70).

Otokrin ve parakrin etkiye sahip olan somatomedinler, fizyolojik yönden büyük önem taşımaktadır. Birçok malign hücre ve fetal hücre somatomedin mRNA'ya sahip olup, somatomedin salgılamaktadır. Bu nedenle somatomedinlerin malign olaylarda ve fetal organogenezde rol oynadıkları düşünülmektedir. IGF-I fetal ve postnatal gelişim için esansiyel bir büyüme faktörüdür. Birçok hücre tipinin proliferasyonu ve gelişimini stimüle eder. Organogenez sırasında, IGF-I'in işlevi lokaldir. Ancak, postnatal dönemde endokrin fonksiyonları daha çoktur ve nutrisyonel durum ve BH için iyi bir göstergedir(13,17).

IGF-I, BH'u salgısı üzerine negatif feed-back etki yapmaktadır, bu etki , hipotalamik kökenli somatostatin aracılığı ile veya direk olarak BH salgılatıcı faktör etkisini antagonize etmek yoluyla olmaktadır. IGF-I hipofiz üzerine direk etkili olmakta, bu etkisi (BHRH) büyüme hormon salgılatıcı hormonu baskılayarak gerçekleşmektedir(13,17,58).

IGF-I düzeyleri, doğumda düşük düzeyde olup, çocukluk çağında artış göstermekte ve pubertede zirve yapmaktadır, yaşla azalma göstermektedir. Bu azalma muhtemelen yaşa bağlı BH'u sekresyonundaki azalmaya sekonderdir. Kız çocuklarında, puberte dönemindeki zirve erkek çocuklarına oranla 2 yaş daha erken görülmektedir, (Maximum zirve 14.5 yaşta) bu zirve pubertede görülen büyüme hızlanmasına uymakta olup, BH'u artışını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ortalama serum IGF-I konsantrasyonu prepubertal çocuklarda hafif artış gösterip 80-200 ng/L bulunurken, puberte sırasında 500ng/L'ye ulaşmakta , puberteden sonra azalma sürecine girmektedir(13,17,65).

IGF-I düzeylerinde gündüz boyunca önemli bir değişiklik kaydedilmemektedir. Günlük faaliyetler esnasında da değişiklikler olmamaktadır.

IGF'nin serum konsantrasyonu beslenme durumu, seks hormonları ve tiroid hormonu ile yakın ilişki gösterir. Düşük IGF-I değerleri, büyüme hormonu yetersizliği dışındaki hastalıklarda, örneğin; malnütrisyon, malabsorpsiyon, hipotiroidi ve karaciğer hastalıklarında görülmektedir. Dengeli beslenme ve protein alımı, değerlerin normal düzeye gelmesini sağlamaktadır(13,17).

IGF-I enerji metabolizması üzerine insülin benzeri etki yapar ve normal kişilerde insülin sekresyonunu suprese eder. İnsülininden farklı olarak, dolaşımdaki İnsülin growth faktör bağlayıcı protein'lere (IGFBP) yüksek affiniteyle bağlanır. IGF-I'in bağlandığı IGFBP 5 farklı tiptedir. Bunlardan IGFBP 3 tek glukozillenmiş proteindir, bu protein düzeylerinin büyüme hormonu sekresyonuna bağlı olduğu ve bunun düzeylerinin ölçümünün büyüme hormonunun eksikliğinin tanısında değerli olduğu öne sürülmektedir. Bu taşıyıcı proteinlerin IGF'leri dolaşımda yıkımdan koruyarak yarı ömürlerini uzatmak, dolaşım dışına çıkartmak ve IGF-I reseptörlerine ulaştırmak gibi önemli rolleri vardır(13,17,25,66,68-72).

Glomerul filtrasyon hızı IBDM'lu hastalarda sıklıkla artmıştır (hiperfiltrasyona bağlı) ve bu diabetik nefropatinin gelişiminde önemli bir neden olabilir. Ayrıca büyüme hormonu salgılatıcı hormona BH'u cevabı da normal kişilere oranla daha yüksektir. Daha önce Blankenstijn ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada bu bulguları destekler yöndedir. Ancak BH'nun nasıl olupta renal vasküler direnci azalttığı ve GFR ile beraber efektif renal plazma akımını arttırdığı bilinmemektedir. Hirschberg ve arkadaşlarıyla (26) beraber Güler ve arkadaşları(74) bu konuda IGF'lerin rol oynayabileceğini ortaya sürmüşlerdir. Ancak Blankenstijn ve arkadaşları(73) çalışmalarında IGF düzeylerinin normalin alt sınırında olduğunu saptamış ve bu yüzden bu olayda etkilerinin olmadığını açıklamışlardır. Janssen ve arkadaşları(75) ise etkili glisemik kontrolün hem BH'u salınımını ve hemde GFR'yi azalttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde somatostatin analogları da IBDM'da artmış GFR'yi baskılar ve böbrek IGF-I düzeyinde artma ve hipertrofiyi önler(26,68,73,74).

Yapılan pek çok araştırmada artmış BH'u salınımının IBDM'lu hastalarda vasküler komplikasyonlarda özellikle retinopati ve nefropati rol oynadığını

göstermektedir. Salardi ve arkadaşları(61) BH'u ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir ve çalışmalarında bu ilişkinin ileri yaşlarda olduğunu vurgulamışlardır.

Birçok araştırmacı özellikle puberte döneminde idrarda mikroalbumin atılımının arttığına yönelik çalışmalar yapmışlardır. Non diabetik çocuklarda dahi puberte döneminde idrarda mikroalbuminüri bulunabileceğini savunmuşlardır(22,23,65,76).

10. C-PEPTİD

C-Peptid, molekül ağırlığı 3600 kd olan ve 31 amino asit içeren bir peptid'dir. Biyolojik aktivitesi yoktur, ancak insülinin doğru yapısının gerçekleşmesini sağlamak açısından önemlidir. İnsülinin biyosentezinde C-peptid, hormonun sekonder ve tersiyer yapısının doğru olarak oluşmasını kolaylaştırarak önemli bir biyolojik rol oynar. Bu fonksiyon endoplazmik retikulumda tamamlandıktan sonra, yeni oluşan pro-insülin beta hücrelerinin golgi bölgesinde insülin ve C-peptid olarak proteolitik bir şekilde yıkılıma uğrar. Bu işlemin golgi lamelleri ve immatür salgı granülleri içinde gerçekleşmesi, granüllerde insülinin yanı sıra C-peptid'in de birikimi ile sonlanmakta ve eksositoz sırasında her iki peptid de dolaşıma birlikte salınmaktadır(77).

Bazal açlık koşullarında ve salgılatıcı uyarıların uygulanmasından sonra, C-peptid beta hücrelerinden insülin ile equimolar konsantrasyonda salgılanmaktadır. Böylece C-peptid salgısının miktar ölçümlerinin insülin sekresyon miktarını yansıtabileceği kabul edilmektedir.

Karaciğer tarafından alınmayan C-peptid'in dolaşımdan uzaklaştırılması böbrek tarafından gerçekleştirilmektedir. Parçalanırken bir fraksiyonu da idrarla atılmaktadır.

C-peptid'in sağlıklı kişilerde açlıkta serum konsantrasyonu ≤ 4 ng/ml dir. Glukoz veya glukagon ile uyarıldıktan sonra değerler 2.73-5.64 ng/ml olur (uyarılmadan önceki değerlerin 5-6 katı). Devamlı beta hücre fonksiyonu takibi için veya sık kan alınmasının sakıncalı olduğu hallerde C-peptid ölçümleri idrarda yapılabilir. 24 saatlik idrardaki C-peptid ölçümleri serum C-peptid örnekleri ile iyi bir korelasyon gösterir. Normalde günde ortalama $74 \pm 56 \mu\text{g}$ C-peptid atılmaktadır.

Üriner C-peptid atılımının birçok fizyolojik durumlarda (akut açlık, egzersiz, oral veya iv. glukoz uygulaması sonrası, total parenteral beslenme sonrası) insülin sekresyonunun doğru bir indeksi olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu görüşü desteklemeyen veriler de bulunmaktadır. İzokalorik diyetlerde dahil gıda içeriğindeki ufak değişiklikler, egzersiz normal ve diabetik vakalarda üriner C-peptid atılımında önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Böbreğin boyutları ve glomerül filtrasyon (GFR) miktarı diabetiklerde en azından başlangıçta artabileceğinden C-peptid klirensi etkilenebilmektedir(77-79).

İBDM'lu hastalarda irreversible bir beta hücre harabiyeti olmaktadır. Bu hastaların tanı rezidüel insülin sekresyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. Fakat sürenin ilerlemesi ile belirgin bir kayıp olmakta beş yılın üzerindeki hastaların çok azında ölçülebilir düzeyde insülin sekresyonu kalmaktadır.

Tip 1 diabet'te C-peptid konsantrasyonu normal vakaların yaklaşık % 20'si kadardır ve insülin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanması C-peptid sekresyonunda bir yükselme ile izlenmektedir. Artan endojen insülin sekresyonu remisyonun sağlanmasında önemli bir faktördür. Tip 1 diabette beta hücre fonksiyonu düzelme gösterebilir fakat sekretuar kapasitedeki artış geçicidir.

Diabetin erken fazında en yüksek C-peptid düzeyine sahip hastalar daha düşük düzeylere sahip hastalardan daha stabil kan şekeri tablosu çizmektedirler. Bu gözlemler rezidüel beta hücre fonksiyonunun metabolik olarak çok önemli olduğunu kanıtlamaktadır. İBDM'taki remisyonun doğal gidişi tam olarak aydınlatılamamıştır. Remisyonun gelişmesi için gerekli faktörlerin yaş, erkek cinsiyet, ılımlı metabolik bozukluk ve tanı anında C-peptid salgısının varlığı sayılmaktadır.

Birçok araştırmacı günlük insülin dozajı ile beta hücre fonksiyonu arasında ters bir bağlantı olduğunu bildirmişlerdir (77,78). Beta hücre fonksiyonuna sahip olmayan hastalar en yüksek dozda insüline gereksinim duyarlar. Beta hücre fonksiyonuna sahip hastalar içinde ise, C-peptidleri en yüksek olanlar en düşük insülin dozuna ihtiyaç duyarlar. Bu genelleme metabolik kontrol düzeyi birbirine yakın olan hastalar için geçerlidir. Değişik rezidüel insülin salgısına sahip hastalardan en düşük C-peptid salgısına sahip olanlar, en yüksek insülin dozunu kullanmalarına rağmen en yüksek glisemik düzeye sahiptirler. Glukagon stimülasyonu ile yapılan

çalışmalarda C-peptid düzeyleri 1.8 ng/ml'yi aşan hastalarda glisemik kontrol için eksojen insüline gereksinim duyulmadığı gösterilmiştir. Ancak rezidüel beta hücre fonksiyonu, metabolik kontrolün sağlanmasında ve devamında önemli olmakla birlikte, diyet, egzersiz ve doğru insülin tedavisi gibi faktörlerin etkisine fazla bir üstünlük sağlamamaktadır.

Üriner C-peptid ölçümü hem 24 saatlik insülin üretimi hakkında fikir vermesi hemde yüksek hassasiyeti nedeniyle önemlidir. Stimülasyonlu ve stimülasyonsuz plazma C-peptid ölçümleri sadece belirli bir andaki beta hücre fonksiyonunu göstermektedir. Üriner C-peptid klirensi plazma konsantrasyonununun bağımsız gibi görünmektedir. Glukoz kontrolünün plazma C-peptid'inden çok idrar düzeyleri ile sıkı korelasyon gösterdiğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Üriner C-peptid miktarlarında geniş dalgalanmalar olabilir, bu durum diyetin içeriğine total kalori alımındaki değişmelere, günlük aktivitedeki değişimlere, böbrek C-peptid klirensindeki değişmelere ve ilaçların etkisine bağlı olabilmektedir. Yapılan araştırmalar üriner C-peptid ölçümlerinin, özellikle yeterli diürezin sağlanamadığı durumlarda, insülin sekresyonunu yansıtmaması açısından kullanılabilirliğinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak bu görüşlerin aksini savunan çalışmalarda bulunmaktadır. İdrar ve kan C-peptid düzeylerin birlikte değerlendirilmesi daha uygun olmaktadır(77-79).

11. HEMOGLOBİN A1C

HbA1c insan eritrositlerinde en fazla bulunan minör hemoglobin komponentidir. HbA1c, eritrositlerin 120 günlük yaşamı boyunca çok yavaş, irreversibl, enzimatik olmayan glukolizasyon ile oluşur. HbA1c'nin saptanması geriye dönük 2-3 aylık ortalama glisemik kontrolün ölçülmesi için önemli bir klinik metod olarak saptanmıştır. Total hemoglobinin %1.6'sı HbA1a, %0.8'i HbA1b, %4'ü HbA1c dir.

Diabetik hastaların tedavisinde amaç mümkün olduğu kadar iyi bir glisemik kontrol sağlamaktır. Glukohemoglobinin yüksek konsantrasyonları diabet için çok spesifiktir. HbA1c stabil periyod boyunca diabetiklerin monitörize edilmesinde yararlıdır, fakat hızlı metabolik değişimleri sezmede yararlı değildir.

Diabetin kontrol altında tutulması ile diabetik komplikasyonların önlenebileceği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada diabet komplikasyonları ile HbA1c

arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. HbA1C düzeylerinin optimal düzeyde tutulması ile bu komplikasyonların önlenileceği de birçok çalışmada gösterilmiştir(16,52).

MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde 1994-2000 yılları arasında takip edilmekte olan 35 Tip 1 diabetes mellituslu hasta ile 35 kontrol grubu dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları seçilirken sayı, yaş ve cinsiyet açısından benzer olmalarına dikkat edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 6 ile 18 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $11,8 \pm 4,07$ yıl idi. Hastaların 18'i kız (%51,4) ve 17' si erkek (%48,6) idi. Kız hastaların yaşları 5 ile 17 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $12,0 \pm 3,49$ yıl, erkek hastaların yaşları 6 ile 18 yaş arasında değişmekte olup ve yaş ortalaması $11,58 \pm 4,70$ yıl olarak belirlendi.

Hastaların diabet süreleri yeni tanı almış olandan 12 yıl'a kadar değişmekte ve ortalama süre $4,03 \pm 2,7$ yıl idi. Kız hastalarda bu süre $4,02 \pm 2,78$ yıl, erkeklerde ise $3,37 \pm 2,75$ yıl arasındaydı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar günde iki kez subkutan olarak karışım insülin kullanmaktaydı. Çalışma sırasında hasta grubunda diabet dışında başka bir rahatsızlık saptanmadı.

Kontrol grubuna önemli bir yakınması olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal olan 35 sağlarn çocuk alındı. Bu çocukların yaşları 5 ile 17 yaş arasında olup yaş ortalaması $11,40 \pm 4,07$ yıl idi. 35 çocuğun 18'si kız (% 51,4) ve 17'si erkek (% 48,6) idi. Kızların yaşları 5 ile 17 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $11,5 \pm 3,27$ yıl, erkek çocukların yaşları 5-17 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $11,29 \pm 3,68$ yıl olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının pubertal gelişimleri Tanner kriterlerine göre evrelendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının kan alınmadan önce tansiyon, boy ve kilo ölçümleri yapıldı ve persantil değerleri saptandı.

Hastaların persantil değerleri %3- %97 persantiller arasında değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının vucut kitke indeksi(BMI) Tartı(kg)/boy² (m) formülüne göre hesaplandı.

Hasta ve kontrollerin kan basıncı ölçümleri çocuklar dinlenmiş ve oturur pozisyondayken yapıldı. Kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesinde yaş'a uyan alt ve üst sınırlar dikkate alındı.

Örneklerin toplanması

Diabetli ve kontrol grubu hastalardan çalışmaya dahil edilecek olanlara 24 saatlik idrarlarını toplamaları için eğitim verildi. Hastalar sabah kalktıklarında ilk idrarlarını dışarıya yaptıktan sonra tüm gün ve gece boyunca idrarları bir kaptaki toplamaları belirtildi. Hastalara sabah aç karnına polikliniğe gelmeleri söylendi ve hastalardan IGF- I, HbA1C, ve böbrek fonksiyonları için kan alındı. Böbrek fonksiyonları aynı gün çalışıldı. IGF- I için düz tüpe 5 cc kan alındı ve serumları ayrıldı. Hba1C için tam kan tüpüne 1 cc kan alındı . 24 saatlik toplanan idrarların miktarları kaydedildi ve aynı gün GFR hesabı için kreatinin düzeyleri çalışıldı. Mikroalbumin tayini için idrarlar çalışmanın yapılacağı güne kadar – 20 derecede plastik tüplerde saklandı. 24 saatlik idrarda C-peptid tayini için idrarlar yine plastik tüplerde çalışma yapılincaya kadar – 20 derecede derin dondurucuda saklandı.

Serum IGF 1 düzeyinin ölçümü:

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç karnına 5 cc kan alındı. Kanlar santrifüj edilip serumları ayrıştırıldı ve çalışma yapılincaya kadar –20 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma toplu olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp laboratuvarında yapıldı. Çalışmada DSL firmasının DSL-5600 IGF-I IRMA kiti kullanıldı. Sonuçlar Berthold LB2111 (Germany) gama counter cihazında değerlendirildi.

1. Her örnek için 2 adet işaretlenmiş polypropylene tüp alındı.
2. İlk tüplere 100 µl örnek serumlardan kondu.
3. Örneklerin üzerine 400 µl extraction solusyonu eklendi.
4. Örnekler oda ısısında 5000 devirde +4 derecede 30 dk süreyle santrifüj edildi.

5. Örnekler çalkalanmadan ikinci tüplere üstteki supernatanttan 100 µl ilave edildi
6. Supernatanın üzerine 500 µl nötralizasyon solusyonu eklendi.
7. Total sayım için işaretlenmiş düz tüpler alındı
8. Standart , control ve extractlardan tüplere 50 µl ilave edildi
9. Hemen tüplere 200 µl Anti-IGF-I (I_125) kondu
10. Örnekler oda ısında 180 devirde 3 saat süreyle inkube edildi.
11. Total sayım yapılacak tüpler hariç tüm tüpler boşaltıldı.
12. Bütün tüplerde leke, artık ve damla kalmayacak şekilde kurutuldu
13. Total sayım tüpü dışındaki tüplerin her birine 3 ml deiyonize su kondu ve tüpler boşaltıldı. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi.
14. Sonuçlar gama counter cihazında 1dk süreyle sayım yapılarak elde edildi

Mikroalbumin düzeyinin ölçümü

Mikroalbumin ölçümü Nefelometrik yöntemle yapıldı. Alınan idrarlar 1000 devirde 3 dk santrifüj edilerek yabancı partiküllerden temizlendi. İdrarlar 2 çç'lik plastik tüplere kondu, içerisine koruyucu olarak %0.1 lik sodyum azid solusyonundan (NaN₃) 50 µl kondu ve -20 derecede derin dondurucuda çalışma yapılıncaya kadar saklandı. Mikroalbumin ölçümü. Nefelometrik yöntemle yapıldı (Behring Nephelometer 100 Analyzer, Behring Diagnostica Gm, Germany). Yüksek proteinli değerleri dilüe etmek amacıyla idrar örnekleri 1:5 oranında dilüe edildi. Bulunan değerler normal referans değerlerine (0-30g/L) göre hesaplandı ve Uluslar arası diabet cemiyetinin kurallarına göre nefropatinin derecesini saptamak amacıyla µ/dk'ya çevrildi ve üst sınırı 20µg/dk olarak kabul edildi.

Glomeruler Filtrasyon Hızının Hesapanması

GFR hesaplanması kreatinin klirensi yöntemiyle yapıldı. 24 saatlik idrarda kreatinin tayini Beckan Instruments Brea, Calif Analyzer ile kalorimetrik yöntemle

yapıldı (Modifiye Jaffe reaksiyonu). Eş zamanlı olarak alınan kanlardan serum kreatinin düzeyleri Beckman Analyzer ile çalışıldı.

GFR = İdrar kreatinini/ serum kreatinini x dakikalık idrar volümü x 1.73 m² formülüyle hesaplandı. Dakikalık idrar volümünü bulmak amacıyla idrar miktarı 1440' a bölündü. Bulunan değerler hastanın vucut yüzeyine göre düzeltildi. Tüm yaş grupları için normal değerler 85-135 ml/dk/1.73 m² olarak kabul edildi.

C-peptid düzeylerinin ölçümü

C-peptid ölçümleri 24 saatlik toplanan idrar örneklerinden yapıldı. Çalışma yapılincaya kadar idrarlar – 20 derecede derin dondurucuda sakalandı. Çalışma toplu olarak yapıldı. Immulate Analyzer ile ve aynı marka kit kullanılarak yapıldı. İdrar örnekleri yüksek değerleri saptamak için C-peptid dilüent soluyonu ile 1:5 oranında dilüe edildi. Bulunan değerler 5 ile çarpıldı. ng/ml olan değerler test prosedürüne göre µg/gün'e çevrildi. Normal referans değerler 79±56 µg/gün (2-260 µg/gün) olarak kabul edildi.

HbA1C düzeylerinin ölçümü

HbA1C ölçümü için tam kan tüpüne alınan örneklerden 20µl kan alındı üzerine 2000 µl hemolizat solusyonu eklenerek çalışma yapılincaya kadar –20 derecede derin dondurucuda saklandı. Ölçüm Roche/Hitachi Analyzer ile Tina-quant HbA1C kiti kullanılarak turbidimetrik yöntemle yapıldı. Referans değerler % 4-6 olarak kabul edildi.

Kan basınçlarının ölçümü

Kan basıncı ölçümleri çocuklar dinlenmiş ve oturur pozisyondayken yapıldı. Ölçümler sağ koldan aynı kişi tarafından yapıldı.

Vucut kitle İndeksi

Tartı(kg)/ boy ² (m) formülüyle hesaplandı. Yaşa göre 5 persantilin altında olanlar zayıf, 95 persantilin üzerinde olanlar ise şişman olarak kabul edilir.

İstatistik Metodları

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, normal ve diabetik çocukların aritmetik ortalamalarının arasındaki farkın önemliliği testleri; "student t testi" ile yapıldı. Cinse bağlı analizlerin karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U testi" kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde korelasyon analizi kullanıldı. Tüm sonuçlar SPSS for Windows 8.0 (Microsoft, USA) istatistik programı ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilmekte olan ve Tip 1 diabet tanısı konmuş olan değişik yaş gruplarından 35 çocuk ve aynı yaş gruplarından 35 sağlam çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların diabet dışında başka bir problemleri saptanmadı. Çalışmaya alınan diabet hastalarının hepsi de günde iki doz halinde karışım insülin almaktaydılar.

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 18'i kız (%51,4) 17'si erkek (%48,6) idi. Kontrol grubunun'da 18'i kız (%51,4) ve 17'si erkek (%48,6) idi.

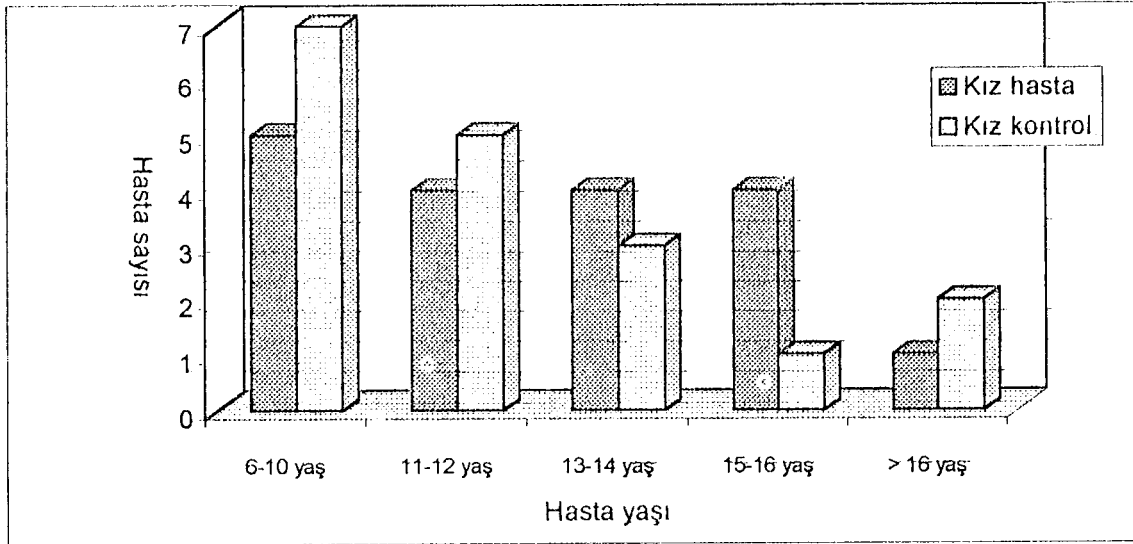
Tablo-17: Hasta ve kontrol gruplarının cins'e göre dağılımı

Cins	Hasta	Kontrol	Toplam
Erkek	17 (%48,6)	17 (% 48,6)	34 (% 48,6)
Kız	18 (%51,4)	18 (%51,4)	36 (% 51,4)
Toplam	35 (%100)	35 (%100)	70 (% 100)

Hasta kızların yaşları 5 ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaşları $12,0 \pm 3,4$ yıl, kontrol grubu kızların yaşları 6 ile 17 yıl arasında olup yaş ortalaması $11,5 \pm 3,2$ yıl olarak belirlendi. Hasta erkeklerin yaşları 6 ile 18 yıl arasında olup yaş ortalaması $11,5 \pm 4,7$ yıl, kontrol grubu erkeklerin yaşları 5 ile 16 yaş arasında olup yaş ortalaması $11,2 \pm 3,6$ yıl olarak belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının yaşları pubertal gelişim aşamalarına uygun olacak şekilde yaş gruplarına ayrıldı.

Tablo-18 : Hasta ve kontrol grubu kızların yaşlara göre dağılımı

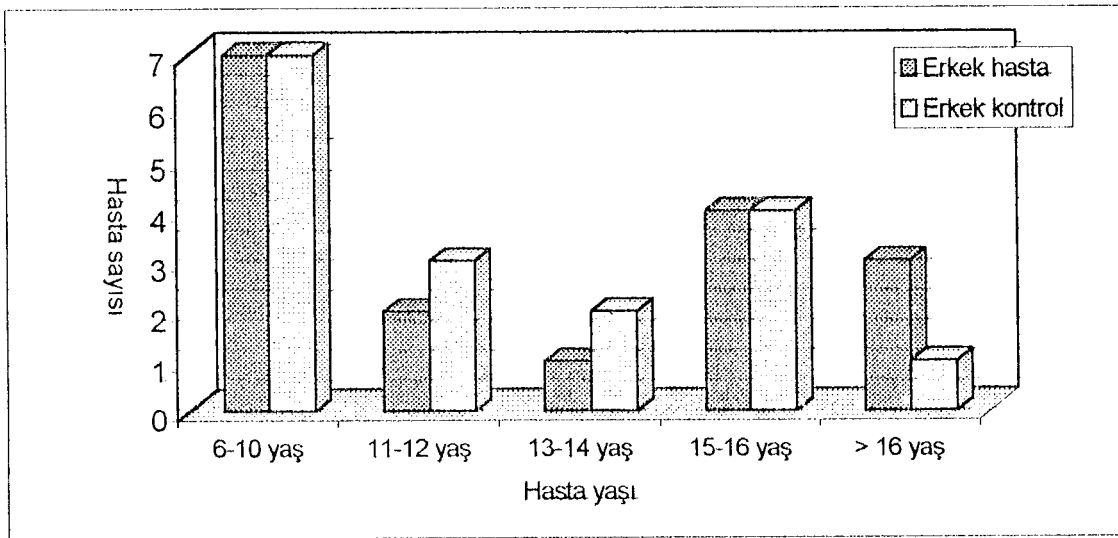
Yaş	Kız hasta	Kız kontrol	Toplam
6-10	5 (% 13,8)	7 (% 19,5)	12 (% 33,3)
11-12	4 (% 11,2)	5 (% 13,8)	9 (% 25)
13-14	4 (%11,1)	3 (%8,3)	7 (% 19,4)
15-16	4 (% 11,1)	1 (% 2,7)	5 (13,8)
16 ↑	1 (%2,8)	2 (% 5,5)	3 (% 8,3)
Toplam	18 (% 50,0)	18 (% 50,0)	36 (% 100)



Şekil-6: Hasta ve kontrol grubu kızların yaşlara göre dağılımı

Tablo-19 :Hasta ve kontrol grubu erkeklerin yaşlara göre dağılımı

Yaş	Erkek hasta	Erkek kontrol	Toplam
6-10	7 (%20,6)	7 (%20,6)	14 (% 41,2)
11-12	2 (% 5,8)	3 (% 8,9)	5 (% 14,7)
13-14	1 (% 2,9)	2 (% 5,8)	3 (% 8,7)
15-6	4 (% 11,8)	4 (% 11,8)	9 (% 26,5)
16↑	3 (% 8,9)	1 (% 2,9)	3 (% 8,9)
Toplam	17 (% 50,0)	17 (% 50,0)	34 (% 100)



Şekil-7: Hasta ve kontrol grubu erkeklerin yaşlara göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubu boy (cm) ortalamasına göre değerlendirildiğinde; Hastaların ortalama boyu $138,4 \pm 20,8$ cm, kontrol grubunun ortalaması $143,6 \pm 16,5$ cm olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Kız hastaların ortalama boyu $138,3 \pm 24,7$ cm, kontrol grubu kızların boyları $142,2 \pm 20,8$ cm arasında değişmekte olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Hasta erkeklerin boy ortalaması $142,7 \pm 22,5$ cm kontrol grubunun ise $145,0 \pm 21,7$ cm olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo-20 : Hasta ve kontrol gruplarının ortalama boy değerleri

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	138,3 ± 24,7	142,2 ± 20,8	143,6±16,5
Hasta	142,7 ± 22,5	145,0 ± 21,7	138,4±20,8
p	p> 0,05	p> 0,05	p> 0,05

Hasta ve kontrol grupları vücut ağırlıklarının ortalamasına göre değerlendirildi. Hastaların ortalama ağırlık değeri 38,4±15,0 kg, kontrol grubunun ortalama ağırlık değeri 36,5±12,6 kg olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p> 0,005). Hasta kızların ortalama vücut ağırlığı 34,7 ± 15,0 kg, kontrol grubu kızların ortalama vücut ağırlığı 32,5 ± 11,7 kg olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p > 0,05) Hasta erkeklerin vücut ağırlığı ortalaması 36,5 ± 12,2 kontrol grubunun ise 37,7 ± 12,4 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p > 0,05)

Tablo-21 : Hasta ve kontrol gruplarının ortalama ağırlık (kg)değerleri

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	32,5 ± 11,7	37,7 ± 12,4	36,5±12,6
Hasta	34,7 ± 15,0	36,5 ± 12,2	38,4±15,0
P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Hasta ve kontrol grupları vücut kitle indekslerine göre değerlendirildi. Erkek hastalardan ikisi %95 persantilin üzerindeydi. Diğer hasta ve kontrol grupları%5-95 persantil değerleri arasındaydı. Hasta grubunun ortalaması19,6±4,8, kontrol grubunun ortalaması 17,1±2,4 olarak saptandı. Her iki grup arasında fark yoktu. Hasta kızların ortalaması 18,54 ± 3,89, kız kontrollerde 17,21 ± 2,74 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0,05) Hasta erkeklerin ortalama BMI' i 20,45 ± 5,23, kontrol grubunun ise 16,79 ± 2,83 olarak bulundu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0,05)

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları Tanner kriterlerine göre pubertal evrelendirmeleri yapıldı. Kız hastaların yedisi evre I, ikisi evre II, dördü evre III, dördü evre IV ve biri evre V olarak tespit edildi. Kontrol grubu kızların yedisi evre I, üçü evre II, dördü evre III, ikisi evre IV ve ikisi evre beş idi. Hasta grubu erkeklerin yedisi evre 1, ikisi evre II, dördü evre III, ikisi evre IV ve ikisi evre 5 idi. Kontrol grubu erkeklerin yedisi evre I, üçü evre II, ikisi evre III ve üçü evre IV ve biri evre V idi.

Tablo-24: hasta ve kontrol gruplarının pubertal evreleri

Pubertal evre	Kız hasta	Kız kontrol	Erkek hasta	Erkek kontrol	Toplam
Evre I	7 (% 38,8)	7 (% 38,8)	7 (% 41,1)	7 (% 41,1)	28 (% 39,4)
Evre II	2 (% 11,1)	3 (% 16,6)	2 (% 11,2)	3 (% 17,6)	10 (% 14,2)
Evre III	4 (%22,2)	4 (% 22,2)	4 (% 23,5)	3 (% 17,6)	15 (% 21,4)
Evre IV	4 (% 22,2)	2 (% 11,1)	2 (% 11,2)	3 (% 17,6)	11 (% 15,7)
Evre V	1 (% 5,5)	2 (% 11,1)	2 (% 11,2)	1 (% 5,8)	6 (% 8,5)
Toplam	18	18	17	17	70

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama IGF-I düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalaması $159,4 \pm 103,6$ ng/ml , kontrol grubunun ortalaması ise $257,8 \pm 102,6$ ng/ml olarak saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Hasta kızların ortalama düzeyleri $178,4 \pm 109,6$ ng/ml kontrol grubu kızlarda $267,8 \pm 102,6$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Hasta erkeklerin ortalama değerleri $139,5 \pm 96,3$ ng/ml kontrol grubunun ise $247,4 \pm 123,0$ ng/ml olarak bulundu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) Hem kız hemde erkek hasta ve kontrol gruplarında pubertal dönemdeki IGF-I düzeyleri prepubertal dönemden yüksek olarak bulundu.

Tablo-25: Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama IGF-I düzeyleri (ng/ml)

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	267,8 ± 102,6	247,4 ± 123,0	257,8±102,6
Hasta	178,4 ± 109,6	139,5 ± 96,3	159,4±103,6
P	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05

Hastaların mikroalbumin atılı incelendiğinde sekiz hasta da mikroalbuminüri tespit edildi. Hastaların 4'ü kız, 4'ü erkek idi ve ortalama diabet süreleri 5 yılın üzerindeydi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama mikroalbumin düzeyleri, hastalarda ortalama $22,3 \pm 12,0$ $\mu\text{g}/\text{dk}$, kontrol grubunda $3,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark anlamlı idi. Hasta kızlarda $20,0 \pm 12,2$ $\mu\text{g}/\text{dk}$ kontrol grubu kızlarda $3,3 \pm 1,2$ $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hasta erkeklerin ortalama değerleri $24,4 \pm 12,9$ $\mu\text{g}/\text{dk}$, kontrol grubunda ise $3,9 \pm 0,9$ $\mu\text{g}/\text{dk}$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Tablo-26: Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama mikroalbumin ($\mu\text{g}/\text{dk}$) değerleri

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,2	3,8±1,1
Hasta	20,0±12,2	24,4±12,9	22,3±12,0
P	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05

Hasta ve kontrol gruplarının glomerüler filtrasyon hızları (GFR ml/dk/1,73m²) karşılaştırıldı. Hasta grubunun ortalaması $93,3 \pm 18,7$, kontrol grubunun ortalaması $103,1 \pm 17,6$ olarak saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Hasta kızlarda ortalama $89,6 \pm 20,9$, kontrol grubunda $102,5 \pm 15,2$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hasta

erkeklerin ortalaması $97,7 \pm 15,8$ kontrol grubunda $103,7 \pm 20,3$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi. ($p > 0,05$)

Tablo-27: Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde ortalama GFR düzeyleri(ml/dk/1,73m²)

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	$102,5 \pm 15,2$	$103,7 \pm 20,3$	$93,3 \pm 18,7$
Hasta	$89,6 \pm 20,9$	$97,7 \pm 15,8$	$103,1 \pm 17,6$
P	$P < 0,05$	$p > 0,05$	$P > 0,05$

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama HbA1C (%) düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar iyi kontrolde kötü kontrole doğru 5 gruba ayrıldı. 6-8 arası değerler iyi kontrol olarak kabul edildi. Hasta kızlardan 4' erkeklerden ise 2'si iyi metabolik kontrol grubunda idi. Hasta grubunun ortalaması $10,2 \pm 2,6$, kontrol grubunun ise $5,4 \pm 0,2$ olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hasta kızların ortalaması $10,2 \pm 2,4$, kontrol grubu kızlarda $5,3 \pm 0,1$ olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Hasta erkeklerde $10,3 \pm 2,8$, kontrol grubunda ise $5,4 \pm 0,2$ olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Tablo-28: Hasta ve kontrol gruplarının ortalama HbA1C değerleri(%)

	Kız	Erkek	Total
Kontrol	$5,3 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$
Hasta	$10,2 \pm 2,4$	$10,3 \pm 2,8$	$10,2 \pm 2,6$
P	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

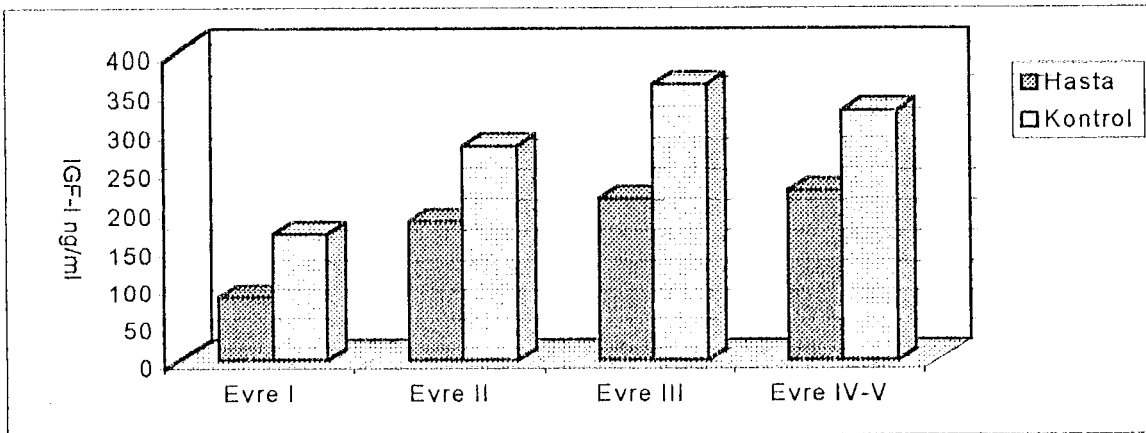
Hasta ve kontrol gruplarının ortalama C-peptid ($\mu\text{g/gün}$) düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta kızlardan diabetes süresi 1 yılın altında olan iki hastada (1ay ve 6 ay) ölçülebilir düzeyde C-peptid saptandı (0.5 ng/ml) diğer kız ve erkek hastalarda ölçülebilir düzeyde C-peptid yoktu ($<0.5 \text{ ng/ml}$). Kontrol grubu kızlarda ise C-peptid

düzeyi $25,8 \pm 11,0$ $\mu\text{g/gün}$ olarak tespit edildi. Kontrol grubu erkeklerde ise $28,2 \pm 11,3$ $\mu\text{g/gün}$ olarak bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarının pubertal evrelerine göre ortalama IGF-I (ng/ml) düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda evre I deki ortalama değer $84,9 \pm 53,6$, evre II de $184,7 \pm 87,0$, evre III de $213,5 \pm 124,0$, ve evre IV-V de $223,2 \pm 97,2$ olarak tespit edildi. Evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,05$). Kontrol gruplarının ortalama değerleri ise; evre I de $168,8 \pm 64,8$, evre II de $281,2 \pm 24,2$, evre III de $359,8 \pm 83,2$ ve evre IV-V de $326,8 \pm 137,9$ olarak tespit edildi. Evreler arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hasta grubunda bütün evrelerde ortalama IGF-I değerleri kontrol grubundan düşük bulundu.

Tablo-29: Pubertal evrelere göre hasta ve kontrol gruplarının serum IGF-I düzeyleri(ng/ml)

	Hasta (n= 35)	Kontrol (n= 35)	P
Evre I	$84,9 \pm 53,6$	$168,8 \pm 64,8$	$P < 0,05$
Evre II	$184,7 \pm 87,0$	$281,2 \pm 24,2$	$P < 0,05$
Evre III	$213,5 \pm 124,0$	$359,8 \pm 83,2$	$P < 0,05$
Evre IV-V	$223,2 \pm 97,2$	$326,8 \pm 137,9$	$P < 0,05$



Şekil-8: Hasta ve kontrol grubunun evrelere göre IGF-I düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının kendi aralarında ortalama değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları tüm parametreler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta kızlarla erkekler arasında ortalama değerler karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$). Kontrol grubu kız ve erkeklerin ortalama parametreleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo-30: Hasta kız ve erkeklerin çeşitli parametreler açısından önem kontrolü

	Hasta kız	Hasta erkek	Total	p
IGF-I(ng/ml)	178,4 ± 109,6	139,5 ± 96,1	159,4±103,6	$p > 0,05$
GFR (ml/dk/1,73m ²)	89,6 ± 20,9	97,1 ± 15,8	93,3±18,7	$p > 0,05$
HbA1C(%)	10,2 ± 2,4	10,3 ± 2,8	10,2±2,6	$p > 0,05$
Mikroalbumin (µg/dk)	20,0 ± 12,9	24,4 ± 12,9	22,3±12,0	$p > 0,05$
C-peptid (µg/gün)	-	-		
BMI [kg/boy(m ²)]	18,8 ± 3,6	20,4 ± 5,2	19,6±4,8	$p > 0,05$
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	106,2 ± 9,5	107,0 ± 13,1	106,6±11,4	$p > 0,05$
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	63,8 ± 13,6	63,5 ± 11,9	63,7±12,6	$p > 0,05$
Yaş(yıl)	12,2 ± 3,4	11,5 ± 4,7	11,8±3,2	$p > 0,05$
Diabet süresi(yıl)	4,0 ± 2,78	3,3 ± 2,75	3,6±2,6	$p > 0,05$

Tablo-31: Kontrol grubu kız ve erkeklerin çeşitli parametreler açısından önem kontrolü

	Kontrol kız	Kontrol erkek	Total	p
IGF-I(ng/ml)	267,8 ± 102,6	247,4± 123,0	257,8±102,6	p > 0,05
GFR (ml/dk/1,73m ²)	102,5 ± 15,2	103,7 ± 20,3	103,2±17,6	p > 0,05
HbA1C(%)	5,3 ± 0,1	5,4 ± 0,2	5,4±0,2	p > 0,05
Mikroalbumin (µg/dk)	3,8 ± 1,2	3,9 ± 0,9	3,8±1,1	p > 0,05
C-peptid (µg/gün)	25,8 ± 11,0	28,2 ± 11,3	26,9±11,1	p > 0,05
BMI [kg/boy(m ²)]	17,2 ± 2,7	16,7 ± 2,8	16,9±2,1	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	104,4± 13,0	105,8 ± 14,3	105,1±13,4	p > 0,05
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	63,8 ± 11,9	62,9 ± 12,1	62,0±11,0	p > 0,05
Yaş(Yıl)	11,5 ± 3,2	11,2 ± 3,6	11,5±3,2	p > 0,05

Hasta ve kontrol grubu kız ve erkekler kendi aralarında prepubertal ve pubertal dönemlere ayrılarak ortalama değerler açısından karşılaştırıldı. Prepubertal hasta kızlarla kontrol grubu kızlar karşılaştırıldığında; Yaş, kilo, boy, BMI, sistolik ve diastolik tansiyonları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0,05). Prepubertal hasta kızlardaki ortalama IGF-I düzeyleri kontroller göre oldukça düşüktü. Hasta kızlarda 110,1 ± 59,8 kontrol grubunda 196,0 ± 69,9 olarak bulundu (p < 0,05). GFR, HbA1C, Mikroalbumin, düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0,05)

Tablo-32: Prepubertal hasta kız ve kontrollerde çeşitli parametrelerin ortalama değerleri ve önem kontrolü

Parametre	Hasta kız	Kontrol kız	p
Yaş (yıl)	8,4 ± 2,6	8,2 ± 1,7	p > 0,05
Kilo(kg)	24,7 ± 5,4	25,0 ± 5,5	p > 0,05
Boy(cm)	124,4 ± 9,3	128,2 ± 11,0	p > 0,05
IGF-I (ng/ml)	110,3 ± 59,8	196,0 ± 69,8	p < 0,05
GFR (ml/dk/1,73m ²)	80,3 ± 14,7	105,4 ± 18,8	p < 0,05
HbA1C(%)	9,4 ± 2,8	5,4 ± 0,6	p < 0,05
Mikroalbumin (µg/dk)	14,2 ± 11,1	2,8 ± 0,8	p < 0,05
C-peptid (µg/gün)	-	18,9 ± 6,0	
BMI[(kg/boy(m ²))]	15,6 ± 1,4	15,1 ± 1,0	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	97,1 ± 5,6	95,7 ± 6,0	p > 0,05
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	54,2 ± 7,8	51,4 ± 3,7	p > 0,05

Pubertal dönemdeki hasta ve kontrol grubu kızlar ortalama değerler açısından karşılaştırıldı. Yaş, kilo, boy, GFR, BMI, sistol ve diyastolik tansiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0,05). Pubertal kızların ortalama IGF-I düzeyleri kontrollere göre düşük bulundu. Hasta kızlarda ortalama 221,9 ± 113,7 kontrol grubunda 315,6 ± 95,1 olarak bulundu (p < 0,05). HbA1C ve mikroalbumin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p < 0,05).

Tablo-33: Puberte dönemindeki hasta kız ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri

Parametre	Kız hasta	Kız kontrol	p
Yaş (yıl)	14,2 ± 1,4	13,5 ± 2,1	p > 0,05
Kilo(kg)	45,8 ± 10,9	43,8 ± 10,0	p > 0,05
Boy(cm)	149,7 ± 10,2	152,7 ± 9,7	p > 0,05
IGF-I (ng/ml)	221,9 ± 113,7	315,6 ± 95,1	p < 0,05
GFR (ml/dk/1,73m ²)	95,6 ± 22,7	102,0 ± 13,4	p > 0,05
HbA1C(%)	10,7 ± 2,0	5,3 ± 0,1	p < 0,05
Mikroalbumin (µg/dk)	22,4 ± 7,5	4,4 ± 1,0	p < 0,05
C-peptid (µg/gün)	-	30,1 ± 1,3	
BMI[(kg/boy(m ²))]	20,8 ± 3,5	18,5 ± 2,7	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	112,2 ± 7,1	110,0 ± 13,4	p > 0,05
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	70,0 ± 10,0	67,2 ± 7,8	p > 0,05

Prepubertal dönemdeki hasta erkek ve kontrol grubunun ortalama değerleri karşılaştırıldı. Ortalama yaş, kilo, GFR, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0,05) . Hasta erkeklerin ortalama IGF-I değerleri kontrol grubundan oldukça düşüktü. Hasta erkeklerde 59,7 ± 34,8 kontrol grubunda 141,7 ± 49,9 olarak bulundu. Boy, HbA1C, mikroalbumin ve BMI değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,05).

Tablo-34: Prepubertal dönemdeki hasta erkek ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri

Parametre	Erkek hasta	Erkek kontrol	p
Yaş (yıl)	6,5 ± 1,7	7,4 ± 1,6	p > 0,05
Kilo(kg)	23,0 ± 5,8	24,7 ± 4,9	p > 0,05
Boy(cm)	111,1 ± 12,2	125,7 ± 8,6	p < 0,05
IGF-I (ng/ml)	59,7 ± 34,8	141,7 ± 49,9	p < 0,05
GFR (ml/dk/1,73m ²)	98,7 ± 21,7	92,4 ± 16,0	p > 0,05
HbA1C(%)	9,8 ± 2,9	5,4 ± 0,1	p < 0,05
Mikroalbumin (µg/dk)	15,4 ± 18,2	3,2 ± 0,4	p < 0,05
C-peptid (µg/gün)	-	23,5 ± 12,8	
BMI[(kg/boy(m ²))]	18,3 ± 1,8	15,0 ± 3,1	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	98,5 ± 11,0	96,4 ± 6,9	p > 0,05
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	57,1 ± 12,5	52,8 ± 4,8	p > 0,05

Pubertal dönemdeki hasta erkek ve kontrollerin ortalama değerleri karşılaştırıldı. Ortalama yaş, kilo, boy, BMI, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0,05). Hasta erkeklerin ortalama IGF-I değerleri kontrol grubundan düşük bulundu. Hasta erkeklerde ortalama 195,4 ± 85,0 kontrol grubunda 321,4 ± 102,4 olarak bulundu (p < 0,05). GFR, HbA1C ve mikroalbumin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,05)

Tablo-35: Pubertal dönemindeki hasta erkek ve kontrollerin çeşitli parametrelerinin ortalama değerleri ve önem kontrolleri

Parametre	Erkek hasta	Erkek kontrol	p
Yaş (yıl)	15,1 ± 2,0	14,0 ± 1,0	p > 0,05
Kilo(kg)	49,7 ± 11,6	44,8 ± 7,9	p > 0,05
Boy(cm)	153,1 ± 12,9	157,0 ± 9,3	p < 0,05
IGF-I ng/ml	195,4 ± 95,0	321,4 ± 102,3	p < 0,05
GFR ml/dk/1,73m ²	96,0 ± 11,2	111,6 ± 19,9	p < 0,05
HbA1C(%)	0,7 ± 2,5	5,4 ± 0,3	p < 0,05
Mikroalbumin (µg/dk)	28,4 ± 12,3	4,4 ± 0,8	p < 0,05
C-peptid (µg/gün)	-	31,5 ± 8,4	
BMI[(kg/boy(m ²))]	21,8 ± 6,3	18,0 ± 1,8	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	113,0 ± 11,3	112,5 ± 14,7	p > 0,05
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	68,7 ± 13,1	70,0 ± 10,5	p > 0,05

Hasta ve kontrol grupları tek tek ele alınarak IGF-I düzeyi ve diğer parametrelerin korelasyon analizleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında ortalama IGF-I düzeylerinin yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05). Hasta kızlarda IGF-I düzeyinin yaşla ilişkisi değerlendirildi. Hasta kızlarda yaşla IGF-I arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (r=0,412, p> 0,05) Kız hastalardaki artış 13-14 yaşlarında daha belirgindi. Hasta erkeklerdeki artış ise 15-16 yaşlarında daha belirgin olup artış istatistiksel olarak anlamlı idi(r=0,751,p<0,001). Kontrol grubunda benzer sonuçlar bulundu. Hem kız hem de erkeklerde yaşla anlamlı bir korelasyon vardı. Hasta ve kontrol grupları

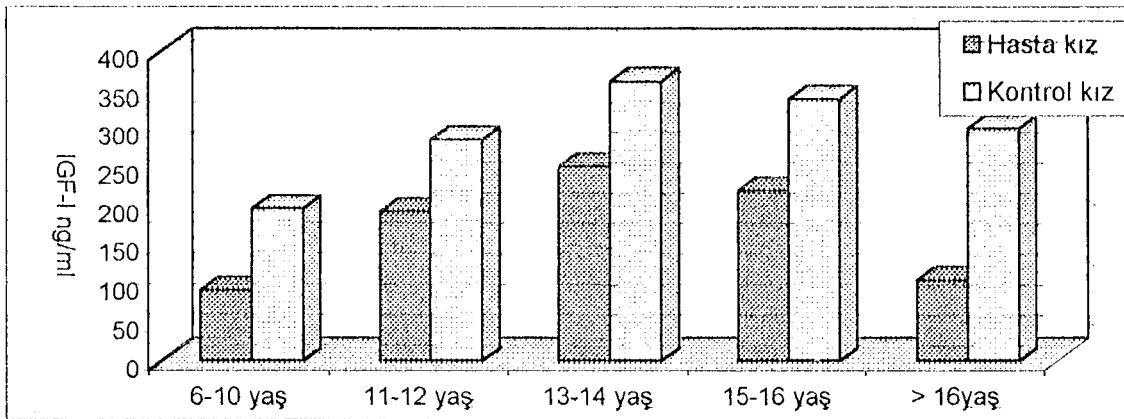
karşılaştırıldığında tüm yaş grubu hastalarda sonuçlar kontrol grubundan düşük bulundu. ($p < 0,05$)

Tablo-36: Hasta ve kontrol gruplarının ortalama IGF-I (ng/ml) düzeylerinin yaş ile ilişkisi

Yaş(yıl)	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	p
6-10	75,7±37,4	168,8±59,9	$p < 0,05$
11-12	166,3±90,7	279,4±25,4	$p < 0,05$
13-14	212,6±75,1	359,0±70,3	$p < 0,05$
15-16	228,8±110,2	337,7±71,9	$p < 0,05$
> 16	150,4±47,2	320,5±122,7	$p < 0,05$

Tablo-37: Hasta ve kontrol grubu kızların IGF-I (ng/ml) düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı

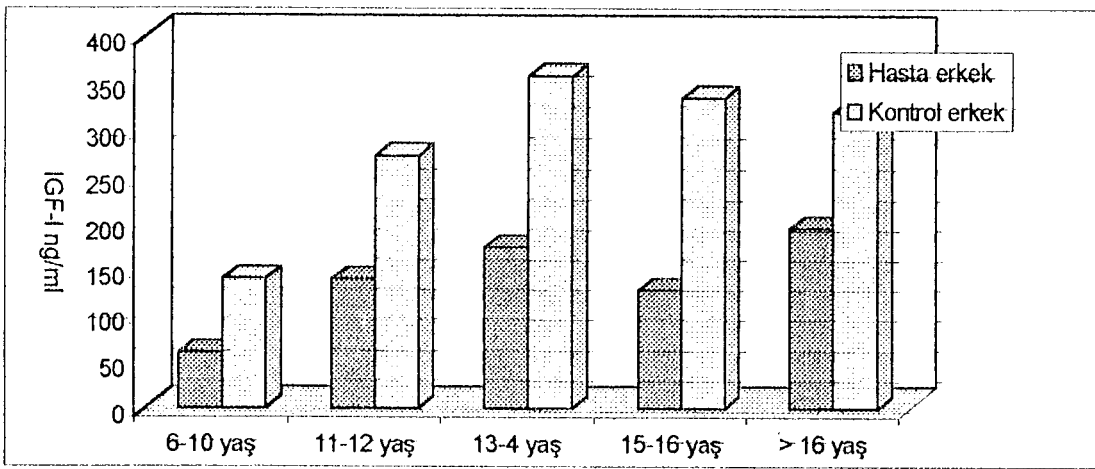
Yaş(yıl)	Hasta kız (n=18)	Kontrol kız(n=18)	p
6-10	91,8 ± 40,7	196,0 ± 69,9	$p < 0,05$
11-12	192,7 ± 71,4	285,4 ± 22,7	$p < 0,05$
13-14	250,3 ± 150,1	361,0 ± 116,3	$p < 0,05$
15-16	219,5 ± 119,7	339,0	$p < 0,05$
> 16	104,0	300,5 ± 222,7	$p < 0,05$



Şekil-9: Hasta ve kontrol grubu kızların IGF-I düzeylerinin yaşla ilişkisi

Tablo-38: Hasta ve kontrol grubu erkeklerin IGF -I düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş(yıl)	Hasta erkek(n=17)	Kontrol erkek(n=17)	p
6-10	59,7 ± 34,0	141,7 ± 49,9	p < 0,05
11-12	140,0 ± 117,3	274,3 ± 30,1	p < 0,05
13-14	175,0	358,4 ± 24,0	p < 0,05
15-16	238,2 ± 102,2	335,0 ± 142,9	p < 0,05
> 16	196,4 ± 78,2	320,4	p < 0,05



Şekil-10: Hasta ve kontrol grubu erkeklerin yaşa göre IGF dağılımı

Hasta grupları arasında diabetes süresi ile IGF-I düzeyleri karşılaştırıldı. Diabetes süresi 5 yılın altında olan kız hastalarda ortalama IGF-I düzeyi $187,4 \pm 115,1$ olup 5 yılın üstünde $167,2 \pm 108,9$ idi. Kız hastalarda diabetes süresi ile IGF-I arasında ilişki saptanmadı. ($r = -0,113$, $p > 0,05$) Erkek hastalarda 5 yılın altında $151,1 \pm 101,7$, 5 yılın üstünde $144,7 \pm 73,2$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($r=0,015$, $p > 0,05$)

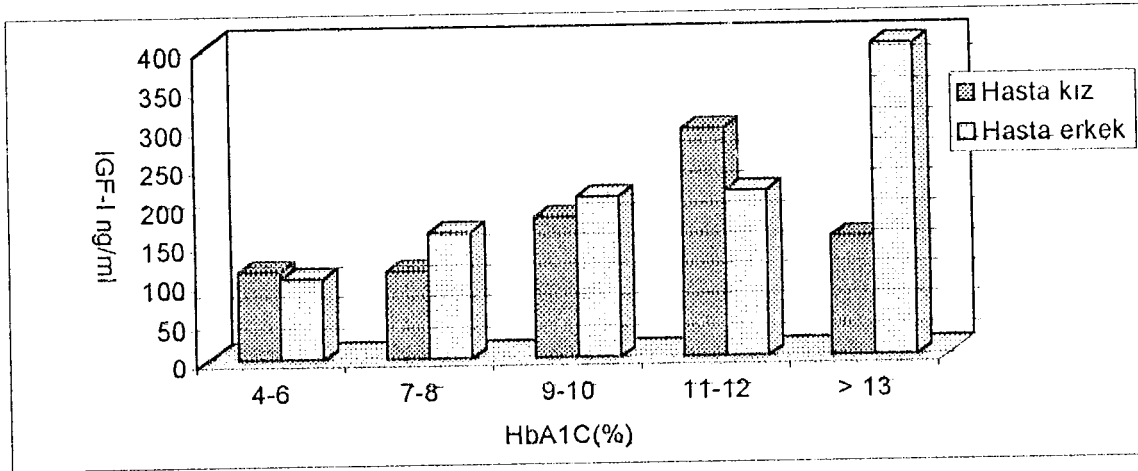
Tablo-39: Hasta kız ve erkeklerde diabetes süresi ile IGF-I düzeyinin karşılaştırılması

Diabetes süresi	Hasta kız(n=18)	Hasta erkek(n=17)	Total(n=35)
5 yıl ↓	$187,4 \pm 115,1$	$151,1 \pm 101,7$	$169,2 \pm 108,4$
5 yıl ↑	$167,2 \pm 108,9$	$144,7 \pm 73,2$	$155,9 \pm 90,5$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Hasta kız ve erkeklerde son üç aylık kan glukoz düzeyini gösteren HbA1C düzeyi(%4-6) ile IGF-I düzeyi karşılaştırıldı. Hasta kızlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. ($r= 0,376, p> 0,05$). Hasta erkeklerde HbA1C düzeyi arttıkça IGF-I düzeyinde arttığı görüldü. Bu da metabolik kontrolün iyi olmaması ile gerçekleşmektedir. Hasta erkeklerdeki bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($r=- 0,045, p> 0,05$)

Tablo-40: HbA1C ile IGF-I düzeyi arasındaki ilişki

HbA1C(%)	Kız hasta	Erkek Hasta	Kız kontrol	Erkek Kontrol	p
4-6	113,0	103,0±97,6	267,8±102,6	259,4±116,2	$p> 0,05$
7-8	112,6±75,0	162,1±17,0	-	-	$p> 0,05$
9-10	181,6±112,6	206,2±98,3	-	-	$p> 0,05$
11-12	293,0± 78,5	216,5±77,0	-	-	$p> 0,05$
>13	152,0±126,2	398,2±79,9	-	-	$p> 0,05$



Şekil-11: Hasta gruplarında HbA1C ile IGF-I arasındaki ilişki

Hasta kız ve erkeklerde IGF-I düzeyleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki incelendi. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p> 0,05$).

Normoalbuminürik hasta kız ve erkeklerde IGF-I düzeyi mikroalbuminürik hastalardan daha yüksek bulundu.

Tablo-41: IGF-I düzeyi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

IGF-I ng/ml	Kız hasta (n=18)	Erkek hasta (n=17)	p
Normoalbuminüri	161,8 ± 101,4	151,7 ± 69,7	p > 0,05
Mikroalbuminüri	196,2 ± 112,8	160,2 ± 101,9	p > 0,05

Hasta ve kontrol gruplarında IGF-I ile GFR arasındaki ilişki incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Hasta kızlarda yüksek IGF-I değerleri ile anlamlı olarak yüksek GFR değerleri ile uyum gösterirken (r=0,861, p < 0,05) Kontrol grubu kızlar ile hasta erkek ve kontrol grubu erkeklerde IGF-I ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p > 0,05)

Tablo-42: Hasta ve kontrol grubunda IGF-I ile GFR arasındaki ilişki

GFRml/dk/1,73m ²	Hasta(n=35)	Kontrol(n=35)	p
100 ↓	121,4±72,5	201,6±126,7	p>0,05
100 ↑	218,7±81,7	296,7±108,6	p>0,05

Tablo-43: Hasta ve kontrol gruplarında cinse göre IGF-I ile GFR arasındaki ilişki

GFRml/dk/1,73m ²	Hasta kız	Kontrol kız	Hasta erkek	Kontrol erkek
100 ↓	109,2 ± 68,2	200,7 ± 75,4	133,6 ± 77,4	202,6 ± 144,3
100 ↑	287,1 ± 61,1	321,6 ± 108,4	150,3 ± 131,7	271,8 ± 109,3
P	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Hasta ve kontrol gruplarında IGF-I ile BMI, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki ilişki incelendi. Her iki grupta hem kız hemde erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.(p > 0,05)

Tablo-43 : Hasta ve kontrol gruplarında IGF-I ile bazı parametrelerin ilişkisi

Değişken	Kız hasta	Erkek hasta	Kız kontrol	Erkek kontrol
BMI[kg/(boym ²)]	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Diastolik kan basıncı (mm/hg)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

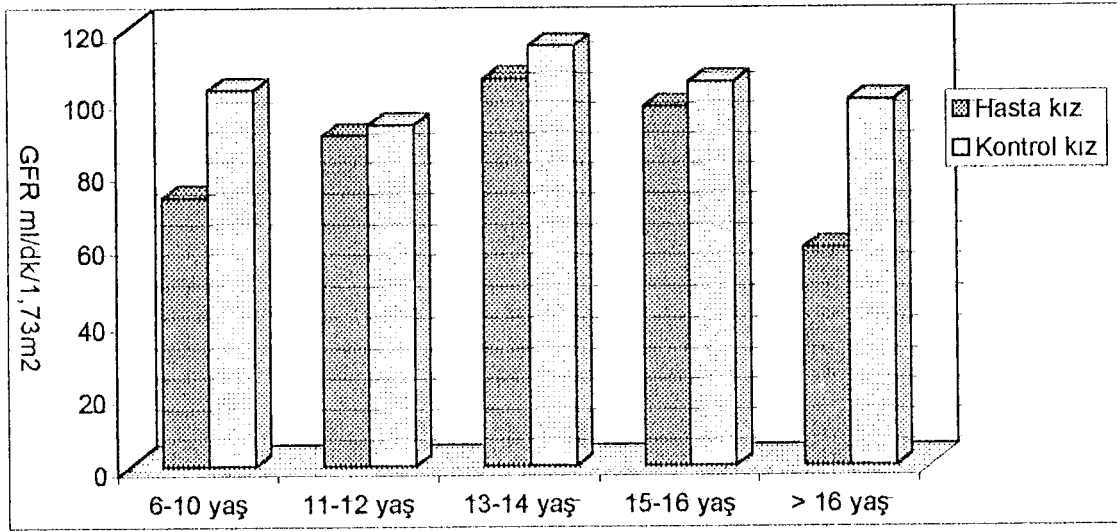
Hasta ve kontrol gruplarının ortalama GFR değerleri ile yaş arasındaki ilişki karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde GFR ile yaş arasındaki ilişki incelendi. Hasta kızlarda 12-15 yaş arasında GFR'de bir artış olduğu görüldü. Ancak yaş ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (p > 0,05) Hasta erkek ve kontrol gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. p > 0,05

Tablo-45: Hasta ve kontrol gruplarında GFR ile yaş arasındaki ilişki

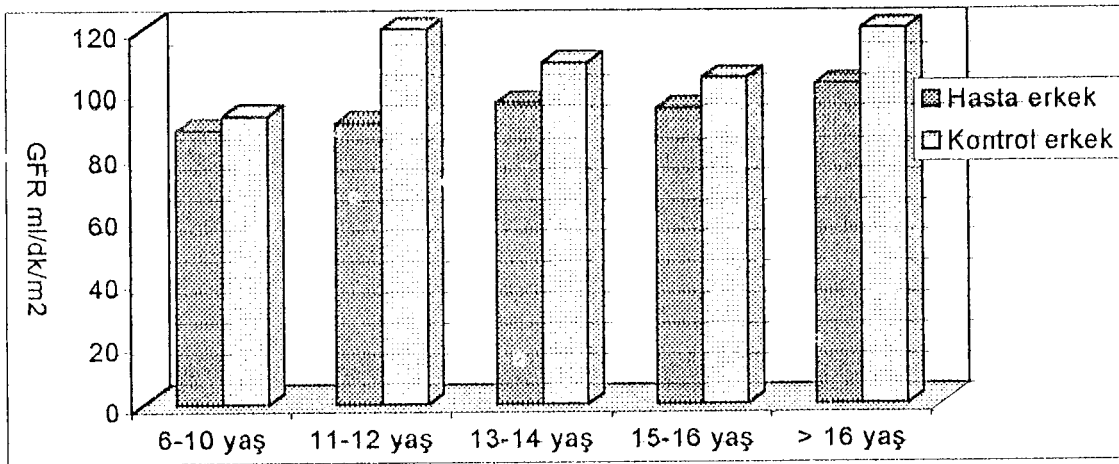
Yaş	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	p
6-10	81,2±23,2	97,9±17,4	p > 0,05
11-12	90,6±7,4	107,3±26,2	p > 0,05
13-14	101,7±8,5	112,2±8,7	p > 0,05
15-16	96,3±21,1	104,9±6,7	p > 0,05
> 16	80,9±7,6	110,4±11,2	p > 0,05

Tablo-46: Hasta ve kontrol gruplarında cins'e göre GFR ile yaş arasındaki ilişki

Yaş	Hasta kız	Kontrol kız	Hasta erkek	Kontrol erkek	p
6-10	73,8 ± 10,4	103,4 ± 18,8	88,6 ± 17,4	92,4 x 16,0	p > 0,05
11-12	90,7 ± 12,9	93,8 ± 13,2	90,6 ± 2,8	120,8 ± 37,1	p > 0,05
13-14	106,9 ± 17,1	115,4 ± 7,6	96,6	109,0 ± 9,8	p > 0,05
15-16	98,6 ± 25,8	105,7	94,1 ± 16,3	104,2 ± 6,2	p > 0,05
> 16	59,2	100,7 ± 10,3	102,7 ± 8,5	120,1	p > 0,05



Şekil-12: Hasta ve kontrol grubu kızların GFR ile yaş arasındaki ilişkisi



Şekil-13: Hasta erkek ve kontrollerin GFR ile yaş arasındaki ilişkisi

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama GFR değerleri ile 24 saatlik idrardaki mikroalbumin atılımı karşılaştırıldı. Her iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerin GFR'si ile 24 saatlik idrardaki mikroalbumin atılımı karşılaştırıldı. Bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0,05$).

Tablo-47: Hasta ve Kontrol gruplarında GFR değerlerine göre mikroalbuminüri (μgdk)

GFR ml/dk/1,73m ²	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	p
100 ve ↓	20,5±9,6	3,6±1,2	p > 0,05
100 ↑	23,2±20,9	4,0±0,9	p > 0,05

Tablo-48: Hasta ve Kontrol gruplarında GFR değerlerine göre mikroalbuminüri

GFR ml/dk/1,73m ²	Hasta kız	Kontrol kız	Hasta erkek	Kontrol erkek	p
100 ve ↓	17,9 ± 9,3	3,6 ± 1,4	23,2 ± 9,9	3,6 ± 1,0	p > 0,05
100 ↑	20,7±14,7	3,9 ± 1,1	25,9 ± 27,2	4,2 ± 0,7	p > 0,05

Hasta kız ve erkeklerde diabet süresi ile GFR arasında ilişki incelendi. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı($p>0,05$).

Tablo-49 : Hasta kız ve erkeklerde GFR ile diabet süresi arasındaki ilişki

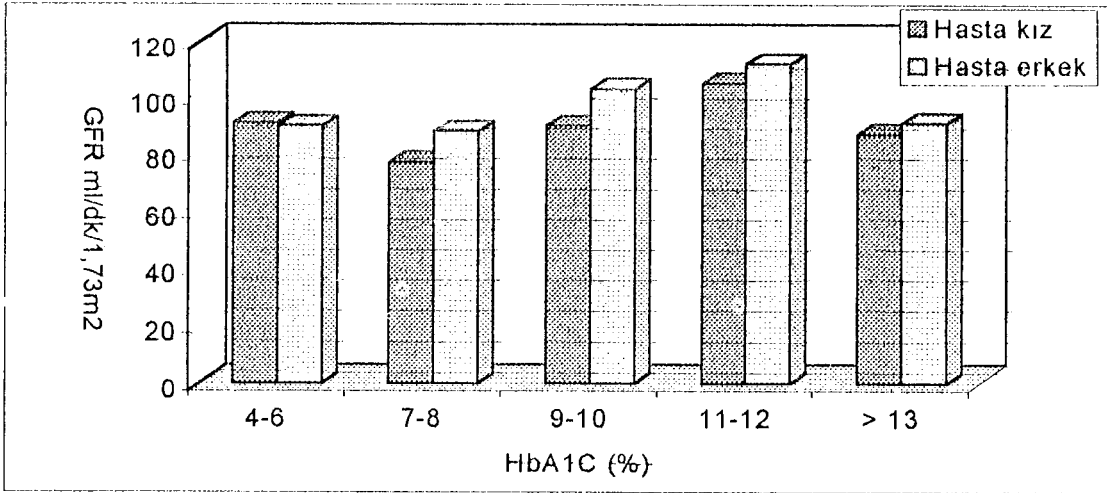
Diabet süresi(yıl)	Hasta kız	Hasta erkek	p
5 yıl ↓	90,6 ± 20,0	96,6 ± 17,7	p > 0,05
5 yıl ↑	88,4 ± 22,3	100,4 ± 7,7	p > 0,05

Hasta ve kontrol gruplarının GFR değerleri ile HbA1C karşılaştırması yapıldı. Bozulmuş metabolik kontrol ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmadı. Son üç aylık dönemdeki metabolik kontrolün GFR'yi etkileyecek bir süre olmadığı düşünöldü. ($p > 0,05$)

Tablo-50 : GFR ile HbA 1C arasındaki ilişki

HbA1C(%)	Hasta kız	Hasta erkek	Kontrol kız	Kontrol erkek	p
4-6	91,4	90,7 ± 12,9	102,5 ± 15,2	104,1 ± 21,0	$p > 0,05$
7-8	77,0 ± 18,0	88,5 ± 5,9	-	-	$p > 0,05$
9-10	90,6 ± 23,0	103,6 ± 12,2	-	-	$p > 0,05$
11-12	105,8 ± 10,1	112,8 ± 9,3	-	-	$p > 0,05$
13 ↑	87,0 ± 29,3	91,9 ± 11,0	-	-	$p > 0,05$



Şekil-14: Hasta kız ve erkeklerde GFR ile HbA1C arasındaki ilişki

Hasta ve kontrol grubunda yaş ile mikroalbumin atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde Yaş ile 24 saatlik idrardaki mikroalbumin atılımı arasındaki ilişki incelendi. Hasta grubunda hem kız hemde erkeklerde yaş ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$). Hasta kızlarda 11-12 yaşından sonra erkeklerde ise 13-14 yaşlarında albumin atılımı artmaktaydı, ancak yaşla anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Kontrol grubu kızlarda 13-14 yaşlarda erkeklerde ise 15-16 yaşlarda mikroalbuminüride artış görölmekteydi. Kontrol grubu kızlardaki bu sonuç

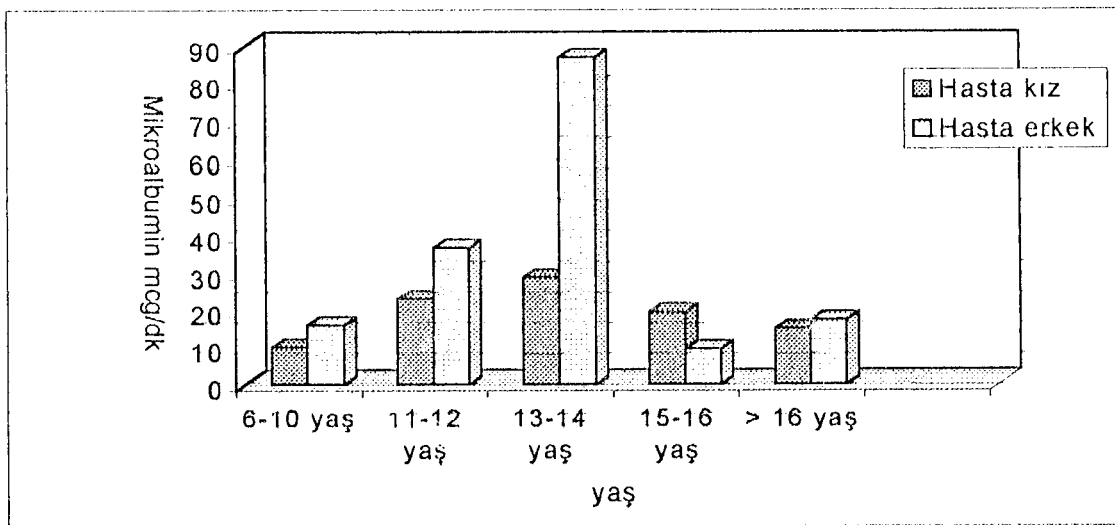
istatistiksel olarak anlamlıydı ($r= 0,792, p < 0,05$). Kontrol grubu erkeklerde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($r=0,684, p < 0,05$).

Tablo-51: Hasta ve kontrol grubunda yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

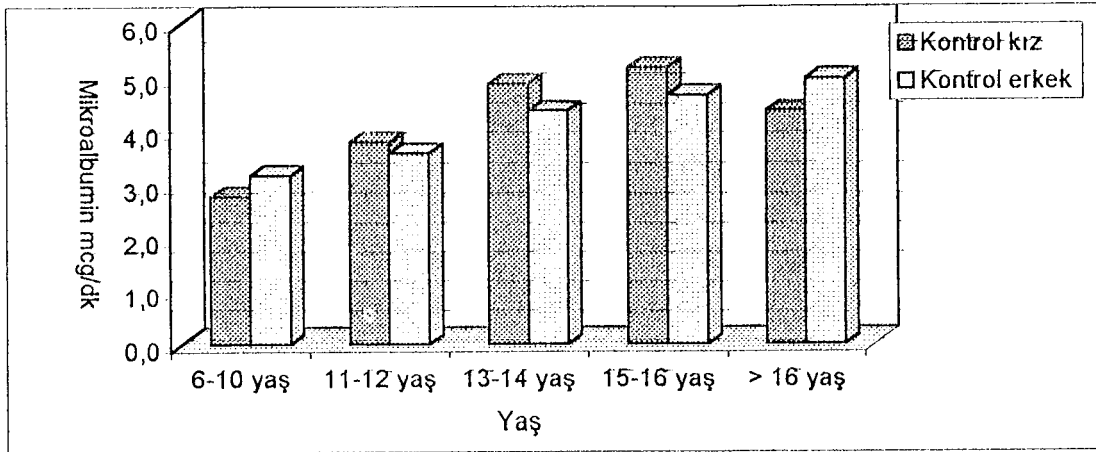
Yaş (yıl)	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)
6-10	13,3±2,1	3,0±0,6
11-12	29,9±17,1	3,7±0,7
13-14	58,2±	4,6±0,8
15-16	14,5±7,8	4,5±1,0
> 16	16,1±11,7	4,7±0,2
P	p>0,05	p>0,05

Tablo-52: Hasta ve kontrol gruplarında cinse göre yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

Yaş (yıl)	Hasta kız	Hasta erkek	Kontrol kız	Kontrol erkek
6-10	9,8 ± 2,2	16,8	2,8 ± 0,8	3,2 ± 0,4
11-12	23,1 ± 16,0	36,8 ± 18,1	3,8 ± 0,6	3,6 ± 0,9
13-14	29,1 ± 12,9	87,4	4,9 ± 1,1	4,4 ± 0,5
15-16	19,5 ± 12,5	9,6 ± 2,6	5,2 ±	4,7 ± 1,0
> 16	15,0	17,3 ± 12,6	4,4 ± 0,4	5,0
P	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05



Şekil-15: Hasta kız ve erkeklerde yaş ile mikroalbumin arasındaki ilişki



Şekil-16: Kontrol kız ve erkeklerde yaş ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

Hasta kız ve erkeklerde diabet süresi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki incelendi. Hasta kızlarda diabet süresi ile albumin atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. ($r=0,083, p < 0,05$) Diabet süresi arttıkça albumin atılımı da artmaktaydı. Hasta erkeklerde de benzer sonuçlar bulundu. ($r= 0,625, p < 0,05$)

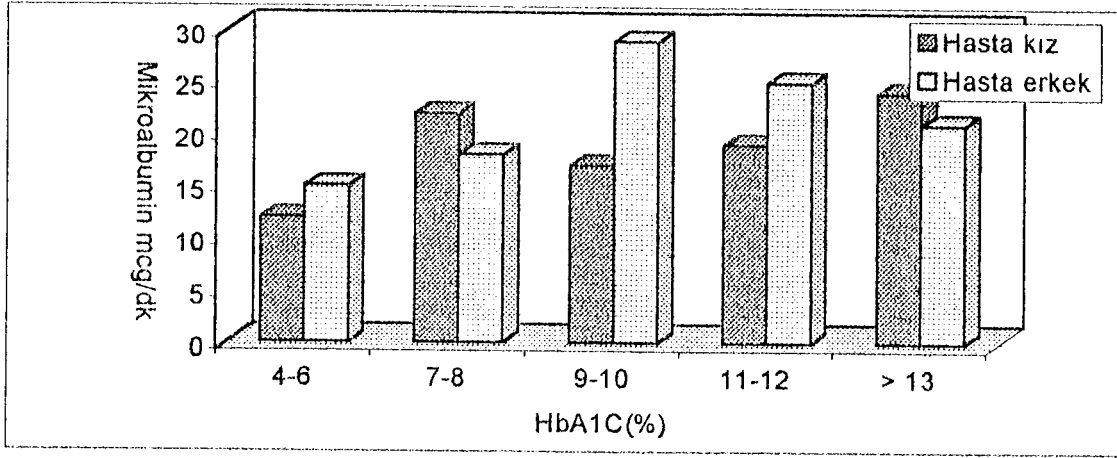
Tablo-53: Hasta kız ve erkeklerde diabet süresi ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

Diabet süresi	Hasta kız	Hasta erkek	p
5 yıl ↓	10,8 ± 2,6	16,5 ± 13,6	p < 0,05
5 yıl ↑	30,3 ± 6,2	55,7 ± 24,0	p < 0,05

Hasta kız ve erkeklerde HbA1C ile mikroalbumin değerleri karşılaştırıldı. Hasta kız ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. ($p > 0,05$)

Tablo-54: Hasta kız ve erkeklerde HbA1C ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki

HbA1C (%)	Hasta kız	Hasta erkek
4-6	9,6	10,1 ± 3,3
7-8	17,4	30,8 ± 27,4
9-10	27,6 ± 13,4	29,0 ± 33,1
11-12	14,5 ± 5,8	19,5 ± 15,1
> 13	13,6 ± 13,8	9,5 ± 4,8
p	p > 0,05	p > 0,05



Şekil-17: Mikroalbuminüri ile HbA1C arasındaki ilişki

Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile HbA1C düzeyi karşılaştırıldı. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. ($p > 0,05$)

Tablo-55 : Diyabet süresi ile HbA1C arasındaki ilişki

Süre (yıl)	Hasta kız	Hasta erkek	p
5 yıl ↓	10,3 ± 2,7	10,4 ± 3,0	$p > 0,05$
5 yıl ↑	10,1 ± 2,2	11,1 ± 2,7	$p > 0,05$

Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile BMI arasındaki ilişki incelendi. Hem kız hemde erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p > 0,05$)

Tablo-56 : Diyabet süresi ile BMI arasındaki ilişki

Süre	Hasta kız	Hasta erkek	p
5 yıl ↓	17,3 ± 3,0	20,6 ± 5,8	$p > 0,05$
5 yıl ↑	20,3 ± 3,6	19,6 ± 2,6	$p > 0,05$

Hasta ve kontrol gruplarında diyabet süresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı artışları arasındaki ilişki incelendi. Diyabetik nefropatinin en önemli

göstergelerinden birisi olarak kabul edilen (özellikle diyastolik) kan basıncı artışı yıllar içerisinde belirginleşmektedir. Hasta kızlarda sistolik tansiyon ile süre arasında anlamlı bir ilişki varken, ($r = 0,691, p < 0,05$) diyastolik tansiyon ile süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p > 0,05$) Hasta erkeklerde sistolik ve diyastolik tansiyon ile süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p > 0,05$) Hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında her iki grup arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo-57 : Hasta kız ve erkeklerin diyabet süresi ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişki

Süre (yıl)	Hasta kız	Hasta erkek
5 yıl ↓	100,5 ± 7,2	109,2 ± 12,5
5 yıl ↑	113,7 ± 7,9	100,7 ± 14,1
p	p < 0,05	p > 0,05

Tablo-58 : Hasta kız ve erkeklerin diyabet süresi ile diyastolik kan basıncı arasındaki ilişki

Süre (yıl)	Hasta kız	Hasta erkek
5 yıl ↓	59,0 ± 11,0	60,6 ± 11,9
5 yıl ↑	62,6 ± 12,6	64,1 ± 20 3
p	p > 0,05	p > 0,05

TARTIŞMA

Teknolojik gelişmeler, yeni ilaçlar ve hastalığın nedenlerini anlamaya yönelik tüm çalışmalara karşın Diabetes Mellitus, hala günümüzün en önemli sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Yaşam kalitesini bozucu ve ilerleyici ve uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle Diabetes Mellitus, hastayı, sağlık personelinin yakın çevresini ve toplumu yakından ilgilendirmektedir(18).

IBDM çocuk ve erişkin çağının en sık görülen ve komplikasyonları ölüme yol açabilen, diyet ve ilaç tedavisiyle kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Yetersiz tedavi ve diyete uyulmaması hayatı tehdit edici akut ve kronik komplikasyonlara yol açabilmektedir(1,2,18,30). İnsülinopeni sonucu gelişen intraselüler enerji teminindeki yetersizliğin büyümekte olan çocuk ve adolesan organizmasına olumsuz etkileri olacağı tabiidir. Glisemik kontrolü iyi olmayan diabetli çocuklarda büyüme ve puberte sürecine olan olumsuz etkileri aşikardır. Ancak diabetin iyi bir metabolik kontrol, bakım ve tedavisindeki ilerlemeler sonucu komplikasyonlar daha az görülmektedir(12,80).

Diabet başlangıcında çocukların boyunun normalden uzun, normal veya kısa olabilir. Diabetes mellitus'lu çocuklarda başlangıçtaki boyun bu çelişkili durumuna karşın lineer büyümenin diabet gelişiminden itibaren takip edilen çocuklarda diabet süresi ile ilişkili olarak küçük fakat anlamlı boy kayıpları olabilir. Boy kayıpları pubertal dönemde daha fazla olmaktadır. Bununla beraber erişkin boyları göz önüne alındığında konvansiyonel tedavi altındaki ve glisemik kontrolü iyi olan diabetlilerin normal erişkin boya ulaştıkları görülmektedir(81). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının boy ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu. 3 hastanın boyu % 3 persantilin altında olup bu hastaları metabolik kontrolleri iyi değildi ve diabet süreleri 5 yılın üzerindeydi.

Hasta ve kontrol grubunda nutrisyonel durumun bir göstergesi olan göstergesi olan BMI değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Rogers ve arkadaşlarının(16) yaptığı bir çalışmada pubertal dönemdeki hastalarda BMI değerlerini prepubertal dönemdeki hastalarda düşük bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da prepubertal dönemdeki erkek hastalarda kontrollere göre düşük değerler bulduk.

IBDM'un büyüme üzerine olan olumsuz etkilerinin patogenezi GH-IGF aksındaki gelişmelerle son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. GH-IGF aksı ve insülinin organizmadaki iki temel anabolik hormon sistemi olup insülinin GH-IGF aksının sağlıklı çalışmasında pek çok basamakta rol oynadığı belirtilmiştir. IBDM'da görülen yetersiz portal insülinizasyon hepatik GH reseptörlerinde down-regülasyona ve bunun yanısıra postreseptör düzeyde direncé yol açarak relatif bir GH rezistansı gelişmesine yol açmaktadır(12,80).

Diabetik çocuklardaki GH rezistansı yetersiz IGF-I üretimine yol açmanın yanısıra karaciğerden inhibitör IGFBP'lerin (IGFBP-1 ve IGFBP-2) salınımını da arttırmaktadır(68,79). IGF-I düzeyinde azalma ile birlikte negatif feed-back etki ile GH hipersekresyonu meydana gelmektedir. GH hipersekresyonu insülin rezistansını arttırarak diabet kontrolünü dahada güçleştirmektedir.İnsülin düzeyindeki düşme sonucu artan IGFBP-1'in serbest IGF-I düzeyini (dolayısıyla IGF'nin hipoglisemik etkisini) azaltmak suretiyle diabetli adolesanlardaki down fenomeninde de rolü olduğu düşünülmektedir(80). Diabetli çocuklarda GH-IGF sistemindeki bu değişmeler her iki cinste ve hem prepubertal hem de pubertal dönemde gösterilmiş olup, normalde yaş ve pubertal evre ile birlikte IGF düzeylerinde görülen artışların diabetlilerde azalmış olduğu gösterilmiştir(80). GH-IGF aksındaki bu değişmelerin metabolik kontrol düzeyi ile yakın ilişkisi vardır ve iyi kontrollü diabetlilerde büyük ölçüde normale gelmiştir. Uzun süreli çalışmalarda yoğun insülin tedavisine geçişle birlikte metabolik düzelmelerin IGF-I düzeyini arttırdığı ve bununla büyüme hızındaki artış ile paralellik gösterdiği gözlenmiştir (12,16,55,80,82). Tamborlane ve arkadaşlarının (82) yaptığı bir çalışmada hastaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası IGF-I değerleri ölçülmüş ve 16 haftalık yoğun insülin tedavisinden sonra IGF-I düzeylerinin arttığı GH düzeylerinin ise azaldığını bildirmişlerdir.

Yapılan bir çok çalışmada IBDM'lu hastalarda IGF-I düzeyleri kontrollerden düşük bulunmuştur (27,55,58,69,75,83).

Rogers ve arkadaşlarının (16) 71 prepubertal ve 112 puberta IBDM lu çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada serum IGF-I düzeylerini her iki grupta düşük bulmuşlar ve IGF-I düzeyi ile yaş ve puberte arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Salardi ve arkadaşları (61) 59 IBDM'lu hasta ve

kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada özellikle prepubertal dönemdeki hastalarda IGF-I düzeylerini kontrollerden düşük bulmuşlardır. Dills ve arkadaşlarının (27) 137 IBDM'lu çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında da IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 35 IBDM'lu çocuk 35 kontrol grubu ile karşılaştırılmış hem prepubertal hem de pubertal dönemdeki IGF-I düzeylerini kontrol gruplarından düşük bulmuşlardır. Blethen ve arkadaşlarının (55) yaptıkları bir çalışmada prepubertal dönemdeki IGF-I düzeylerini düşük bulmuşlar ancak pubertal dönemde IGF-I düzeylerinin arttığını ve bununla non diabetik kişilere benzediğini bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada (65) puberte dönemindeki diabetiklerle kontrol grupları karşılaştırılmış ve hastalardaki IGF-I düzeylerini kontrollerden yüksek bulmuşlardır. Hasta grubunda saptanan bu bulgunun insüline karşıt bir hormon olan GH'nun insülin azalması ile veya yokluğunda serum düzeylerinin artması ve dolayısıyla IGF-I düzeylerini arttırmasıyla gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Özellikle bu bulgularını yeni tanı konmuş ve serum insülin düzeyleri tamamen yok olmamış hastalarda tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda serum IGF-I düzeyleri hem kızlarda hem de erkeklerde kontrol gruplarına göre düşük bulundu. Hasta ve kontrol grupları kendi aralarında prepubertal ve pubertal olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde IBDM'lu hastalarda her iki dönemde de IGF-I düzeyleri kontrollerden düşük bulundu bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında prepubertal dönemdeki IGF-I düzeyleri pubertal dönemden düşük bulundu. Pubertal dönemde yaşla uyumlu olarak IGF-I düzeylerinin artış gösterdiği tespit edildi. Bu artış hasta kızlarda 11-12 yaşlarında başlamaktaydı. Hasta erkeklerde ise 13-14 yaşlarından sonra daha belirgin olduğu görüldü. Kontrol grubu kız ve erkeklerde de IGF-I düzeyindeki artışlar benzerlik göstermekteydi. Ancak kontrol gruplarının IGF-I düzeyleri hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Hasta ve kontrol gruplarında postpubertal dönemde IGF-I düzeylerinin azalmaya başladığı tespit edildi.

Yapılan araştırmaların çoğu göstermişlerki, diabetiklerde IGF-I üretiminin erken dönemlerinden itibaren ve pubertal değişimlerden bağımsız olarak IGF-I düzeyinin azaldığını göstermekte ve literatürlerdeki bulgularla bizim bulgularımız benzerlik

göstermektedir (27,55,72,75,83,84). IGF-I düzeylerindeki düşüklüğe karşın olgularımızın somatik gelişmelerinin normal sınırlarda olması artmış GH salınımı ile açıklanabilir.

IGF-I düzeyi yaşla değişkenlik gösterir. Küçük çocuklarda düşüktür. 13-15 yaşlarında yükselir, ve pubertal gelişimini tamamladıktan sonra azalarak prepubertal seviyelere iner (84). IGF-I düzeylerinin yükselmesinde sex hormonlarının da rolü vardır (85,86). IGF-I düzeylerinin en önemli belirleyicilerinden biri de nutrisyonel durumdur. Puberte dönemindeki hastaların IGF-I düzeylerinin kontrollere göre düşük olmasında nutrisyonel durumun da rolü olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarının Tanner pubertal evrelerine göre ayrı ayrı serum IGF-I değerleri incelendiğinde Evre I'den Evre V'e doğru bir artış göstermekteydi. Bütün evrelerde IGF-I düzeyleri kontrollerden düşük bulundu. Sayı az olduğu için pubertal evreler arasındaki IGF-I düzeyleri bakımından fark var mıdır bunu inceleyemedik. Tüm bu sonuçlar serum IGF-I düzeyinin pubertenin evresiyle yakın bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Puberteden önce IBDM gelişen çocuklarda diabetin kontrol derecesi kötü değilse puberteye giriş ve pubertal progresyon normal olarak gerçekleşmektedir(56).

Çalışmamızda diabet süresi ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Ancak ne hasta kızlarda ne de erkeklerde süre ile IGF-I arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Diabet süresi 5 yılın altında olanlarda IGF-I düzeyleri 5 yılın üstünde olanlarda hafif yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Diabet süresi 10 yıl olan pubertal dönemdeki bir kız hastada IGF-I düzeyi düşük bulundu. Yapılan bir çok çalışmalarda bizim bulgularımıza paralel olarak diabet süresi IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (16,27,55,61).

Çalışmamızda son 3 aylık kan glukoz düzeyini gösteren HbA1C ile IGF-I değerleri arasındaki ilişki incelendi. İlişkiyi daha iyi anlayabilmek için hastalar farklı metabolik kontrol derecelerine göre beş ayrı gruba ayrıldı. Hasta kızlarda bütün gruplar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı($p > 0,05$). Hasta erkeklerde ise metabolik kontrol derecesiyle ters

olarak IGF düzeylerinin artmış olduğu tespit edildi erkeklerde tespit ettiğimiz bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Literatürlerde serum IGF-I düzeyinin metabolik kontrol derecesiyle ilişkisine ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. Rogers ve arkadaşları (16) metabolik kontrol ile IGF-I arasında negatif bir korelasyon bulmuş, fakat prepubertal diabetiklerde böyle bir ilişki saptamamış ve glisemik kontrolün sadece pubertenin başlamasından sonra IGF-I düzeylerini kuvvetle etkilediği ve glisemik kontrolün GH-IGF-I aksını direk olarak etkilemediği, sex hormonu gibi faktörlerinde etkilediğini öne sürmüşlerdir. Dills ve arkadaşlarının(27) yaptıkları bir çalışmada metabolik kontrol düzeyi kötü olan kız ve erkek hastalarda serum IGF-I düzeylerini düşük bulmuş, metabolik kontrol ile IGF-I arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit etmişler. Bazı çalışmalarda da bizim bulgularımıza benzer olarak IGF-I ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir (55,58,75,81,83).

Metabolik kontrol düzeyi düzeldikçe diabetik GH-IGF-I aksı normale gelmektedir(12). Uzun süreli yapılan çalışmalarla metabolik kontrol ile IGF-I arasındaki ilişkinin daha sağlıklı sonuçlar vereceği bir tek değerle değerlendirme yapmanın zor olacağı aşikardır.

Çalışmamızda pankreatik insülin rezervinin göstergesi olan C- peptid ile IGF-I arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Ölçülebilir düzeyde C-peptid tespit ettiğimiz iki hastada da serum IGF-I değerlerinin düşük olduğu tespit edildi. 24 saatlik idrardaki C-peptid düzeyi rezidüel beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kan C-peptid düzeyleriyle beraber kullanılabilir.

Çalışmamızda nutrisyonel durumun bir indexi olarak IGF-I ile BMI arasındaki ilişki incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Jull ve arkadaşlarının (103) 1030 sağlıklı çocuk adolesan ve adult üzerinde yaptıkları çalışmada IGF-I ile BMI arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Dills ve arkadaşlarının (27) 137 IBDM'lu çocuk ve adolesan üzerinde yaptıkları çalışmada prepubertal ve pubertal dönemdeki kız ve erkek hastalarda IGF-I ile BMI arasında anlamlı bir korelasyon bulmamışlardır. Rogers ve arkadaşlarının (16) yaptığı bir çalışmada prepubertal diabetiklerde IGF-I

ile BMI'in pozitif korelasyon gösterdiği, pubertal hastalarda ise anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Hastalığın en önemli komplikasyonu olan nefropati ve onun ilk göstergesi olarak kabul edilen 24 saatlik idrardaki mikroalbumin düzeyi pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Diabetik nefropati 10-15 yıllık bir süre içinde gelişim gösterdiğinden çocukluk çağında bu sorunla pek karşılaşmamaktadır. Ancak metabolik kontrolün iyi olmaması, diyetle uyulmaması veya insülin tedavisindeki yetersizlikler gibi nedenlerle çocukluk çağında başlayan bulgular ileride böbrek yetmezliğine kadar varabilen problemlere neden olmaktadır(1,18,19,81,88,89). Diabetik hastalarda klinik diabetin başlangıcından önce böbrek fonksiyonları normaldir ve histolojik değişiklikler gözlenmez. Nefropati prevalansı hastalığın süresi ile birlikte artmakta ilk 10 yıl içinde % 4 iken 2. 10 yılda % 44 ve 20-25 arasında % 21'lere düşer(8). Genellikle 20-200 µg/dk arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak kabul edilir(22,62,81,90). Yapılan birçok çalışmada mikroalbuminüri prevalansı %10-20 arasında bulunmuştur (20,62,76,91-94).

Bizim çalışmamızda hastaların 8'inde mikroalbuminüri tespit ettik. Mikroalbuminüri prevalansı % 22 olarak bulundu. Bulduğumuz bu değer literatür bilgilerine yakınlık göstermekteydi.

Diabet süresi arttıkça albumin atılımının da arttığı birçok yayınlarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da diabet süresi ile mikroalbumin atılımı arasında anlamlı bir ilişki vardı. Diabet süresi 5 yılın üstünde olan kız ve erkek hastalarda 24 saatlik idrardaki albumin atılımı diabet süresi 5 yılın altında olanlara göre daha fazla idi. Bu artış özellikle erkek hastalarda daha belirgindi. Bulgularımız literatür bulgularıyla benzerlik göstermekteydi. Jones ve arkadaşlarının(93) yaptığı 10 yıllık bir çalışmada mikroalbuminüri prevalansını 1.yılda % 12,9, 5.yılda %18,3 ve 10. yılda % 33 olarak bulmuşlardır. Schultz ve arkadaşlarının(62) yaptığı bir başka çalışmada süre ile albumin atılımının arttığı gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da süre ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki vurgulanmıştır (65).

Yaşla mikroalbumin atılımı arasındaki ilişki incelendiğinde hasta kız ve erkeklerde özellikle 11-12 ve 13-14 yaşlarında albumin atılımında bir artış göze çarpmaktaydı. Hastalardaki bu artış özellikle puberte döneminde daha belirgindi.

Prepubertal kız ve erkek hastalarda ise albumin atılımı puberte dönemindeki hastalara göre düşük bulundu. Hasta gruplarında yaşla albumin atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubu kız ve erkeklerde 13-14 yaşlarından sonra albumin atılımı artış göstermekteydi. Kontrol grubundaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$).

Dahlquist ve arkadaşlarının(23) yaptığı bir çalışmada 75 diabetik çocuk ve 21 kontrol grubunu karşılaştırmış ve özellikle pubertal dönemde mikroalbuminürini arttığını ve cinsiyetle ilişkili olmadığını, büyüme faktörlerinin rolünün olduğunu belirtmişlerdir. Bangstad ve arkadaşlarının(22) non diabetik çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada puberte dönemindeki çocuklarda albumin atılımının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada özellikle kızlarda pubertenin evre 2 ve 3. dönemlerinde erkeklerde ise evre 4'te albumin atılımının arttığını bildirmişlerdir(20,62,65,93,90). Bu bulguların ışığında bir çok araştırmacı IBDM'lu adolesanlarda pubertenin ilk evresinin hemen başlarından itibaren mikroalbuminüri taramasının yapılması gerektiğini rapor etmişlerdir. Bu taramanın 6-12 aylık periyodlarda yapılması önerilmektedir(81). Pubertede ortaya çıkan bu değişikliklerin ana nedeni büyüme hormonu, sex steroidleri ve insüline bağlıdır. Artmış büyüme hormonu sekresyonu aynı dönemde gözlenen azalmış insülin duyarlılığından sorumludur.

Çalışmamıza konu olan diğer bir husus ta GFR ile mikroalbumin atılımı arasındaki ilişkidir. Diabetin erken dönemlerinde GFR'nın $140 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ nin üzerinde olması glomeruler hiperfiltrasyon olarak tanımlanır(80)ve renal yetmezlik gelişiminin önceden tahmininde prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.

Chiarelli ve arkadaşlarının(94) yaptığı bir çalışmada diabet süresi 4 yılın üzerinde olan 9-15 yaşlarındaki glomeruler hiperfiltrasyon saptanan 23 hastanın 7'sinde mikroalbuminüri tespit etmişler. Yapılan bir çok çalışmada glomeruler hiperfiltrasyonun diabetik çocuk ve adolesanlarda persistan mikroalbuminürinin ve nefropatinin gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. (21,89,95,96,97). Çalışmamızda hiçbir hastamızda glomeruler hiperfiltrasyon bulgusuna rastlamadık. Diabet süresi 5 yılın altında ve üstünde olan hastalarda GFR bakımından anlamlı bir ilişki yoktu. Hastalarımızdaki GFR değerlerini

kontrollere göre düşük bulduk. Hasta ve kontrol gruplarının hiçbirinde GFR ile mikroalbumin atılımı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Hastalıkta üzerinde durulan konulardan biri de özellikle puberte döneminde artmış olan IGF-I düzeyi ile GFR ve albumin atılımı arasındaki ilişkidir. Bazı araştırmacılar puberte döneminde artmış olan IGF-I düzeylerinin GFR ve albumin atılımını arttırdığını bildirmişlerdir(25,26,69,73,74). Ükemizde yapılan bir çalışmada özellikle kız hastalarda artmış olan IGF-I düzeylerini yüksek GFR değerleri ile uyumlu bulmuşlar fakat aynı bulguları erkek hastalarında tespit etmemişlerdir. Artmış GFR değerlerine rağmen mikroalbumin artışı sadece kontrol grubu kızlarda tespit etmişler(65).

Bazı araştırmacılar ise diabetik nefropati gelişiminde IGF-I'in rolü olmadığını bildirmişlerdir(98,99). Cummings ve arkadaşlarının (99) yaptığı bir çalışmada serum IGF-I düzeyi ile nefropati arasında bir ilişki tespit etmemişler, özellikle puberte döneminde olan bu değişikliklerin GH, renal IGF-I ve sex steroidlerine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bacci ve arkadaşlarının(98) yaptığı başka bir çalışmada glomeruler hiperfiltrasyonda IGF-I'in rolünün olmadığını bildirmişlerdir. Tip 1 diabetes Mellitus'da GH salgılanmasındaki artışın glomeruler filtrasyonu arttırdığı ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda kız hastalarda IGF-I ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı($r=0.861, p<0,05$). Diğer gruplarda da yüksek IGF-I değerleri ile GFR'nin de arttığı görüldü ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Saptadığımız bu değişimler puberte döneminde göze çarpmaktaydı. Hastalarda artmış olan IGF-I ve GFR değerlerine karşın kız ve erkeklerde mikroalbuminüri atılımında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Metabolik kontrol ile mikroalbumin atılımı arasındaki ilişki birçok yayınlarda bildirilmiştir. (20,23,51,62,93,100-102). Roe ve arkadaşlarının (88) yaptığı bir çalışmada kötü metabolik kontrollü hastalarda mikroalbumin atılımının arttığını bildirmişlerdir. Dury ve arkadaşlarının (96) yaptığı bir çalışmada uzun süreli metabolik kontrolün GFR, böbrek boyutlarında küçülmeye ve albumin atılımında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. DCCT(Diabetes Control and Complications Trial)'de izlenen 1441 hastada yoğun insülin tedavisi sonrası HbA1C değerleri

%9,1'den %7,2'ye düşmüş buna paralel olarak 300mg/gün'ün üzerinde protein atılımı olan hastalarda proteinüride % 54 oranında azalma olduğu görülmüştür(92).

Epidemiyolojik gözlemler kötü glisemik kontrolü olan hastalarda nefropati gelişme riskinin dört kat fazla olduğunu göstermektedir. Yoğun insülin tedavisi ile glisemik kontrol daha iyi sağlanmakta ve nefropati görülme sıklığı azalmaktadır (19).

Çalışmamızda hasta kız ve erkeklerde metabolik kontrol ile GFR ve mikroalbuminüri arasında ilişki bulamadık. Bir kez bakılan HbA1C değerlerinin nefropati gelişimi hakkında fikir vermeyeceği daha sağlıklı bir değerlendirme için literatürlerde belirtildiği gibi uzun periyodlu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hastalıkta belirtilen bir diğer görüşte mikroalbuminürinin hipertansiyonla beraber bulunabildiği ve mortalite riskini arttırdığıdır. Tip 1 Diabetes mellituslu ve proteinürisi olan hastalarda normal yada azalmış GFR ile birlikte kan basıncında yükselmeler olabilir(18,18,81). Yapılan prospektif çalışmalar mikroalbuminürinin ilerlemesiyle birlikte kan basıncı değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Rastgele zamanda yapılan ölçümlerde yüksek tansiyon saptanırsa 24 saatlik kan basıncı ölçümleri yapılması gerekmektedir(81). Üriner albumin atılımı tekrarlayan ölçümlerde 50 µg/dk'nın üzerinde tespit edilen hastalarda hipertansiyon olsun olmasın ACE inhibitörlerinin kullanılmasının yararlı olacağı bildirilmektedir. Ancak diabetik adolesanlarda bu konuda karar vermek için yeterli verilerin olmadığı öne sürülmektedir(81). Çalışmamızda hasta kız ve erkeklerde mikroalbuminüri ve GFR ile sistolik ve diyastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hasta kızlarda diabet süresi ile sistolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı($p<0,05$). Diabet süresi 5 yılın üzerinde olan hasta kızlarda sistolik tansiyon değerleri 5 yıldan daha az süreye sahip olanlardan yüksekti.

İdrarda C-peptid ölçümlerinin insülin üretimi hakkında fikir verebileceğini öne süren araştırmacılara göre idrarda 24 saatlik periyodda atılan C-peptid miktarının ölçülmesi beta hücre fonksiyonu ölçümünde kullanılan bir test olarak değerlendirilmektedir(77,79). Özellikle sık kan alınmasının tercih edilmediği zamanlarda tercih edilebilir. Üriner C-peptid ölçümlerinin mantığı yüksek hassasiyeti ve 24 saatlik insülin üretimi hakkında fikir vermesidir. Plazma C-peptid

ölçümleri sadece belirli bir andaki beta hücre fonksiyonunu göstermektedir. Glukoz kontrolünün idrar C- peptid düzeyleri ile sıkı bir korelasyon gösterdiğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda C-peptid düzeyleri ile metabolik kontrol arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır(76-78). Bizim çalışmamızda hastaların iki'si hariç ölçülebilir düzeyde C-peptid saptayamadık.

Sonuç olarak bu çalışmada IBDM'lu hastalarda serum IGF-I düzeylerini düşük olarak saptadık. IGF-I düzeyindeki düşüklüğün hem prepubertal hemde pubertal IBDM'lu hastalarda saptanmış olması IGF-I üretiminde diabetin erken dönemlerinden itibaren başlayan ve puberte döneminde de kısmen devam eden bir boğun olduğunu düşündürdü. Değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle beraber bizim çalışmamızda IGF-I düzeyi ile diabetin metabolik kontrol derecesi, renal patolojik göstergeler ve diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol gruplarının boy, ağırlık ve BMI değerleri arasında fark bulunmadı.
2. Hasta ve kontrol gruplarında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı.
3. İBDM'lu çocuk ve adolesanlarda serum IGF-I düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulundu.
4. Pubertal İBDM'lu adolesanları serum IGF-I değerleri, prepubertal İBDM'lu çocuklara göre daha yüksek bulundu.
5. Hem prepubertal, hemde pubertal İBDM'lu hastaların serum IGF-I değerleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulundu.
6. İBDM'lu hastaların Tanner evrelerine göre serum IGF-I değerleri kontrol gruplarından düşük bulundu.
7. Hasta kız ve erkeklerin ortalama mikroalbumin değerleri kontrollere göre yüksekti. aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
8. Hasta kız ve erkeklerin ortalama GFR değerleri kontrollere göre düşük bulundu. Hasta ve kontrol grubu kızlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hasta ve kontrollerin hiç birinde glomeruler hiperfiltrasyon bulgusuna rastlanmadı.
9. Hasta ve kontrol grupları arasında böbrek fonksiyon testlerini belirleyen parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
10. Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile serum IGF-I değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
11. Hasta kız ve erkeklerde serum IGF-I değerleri ile HbA1C değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
12. Hasta ve kontrol grubu kız ve erkeklerde serum IGF-I değerleri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Serum IGF-I değerleri mikroalbuminürik hastalarda biraz daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
13. GFR'si 100'ün üzerinde olan hasta ve kontrol gruplarında serum IGF-I düzeyleri yüksek bulundu. Ancak bu sonuç sadece kontrol grubu kızlarda anlamlı bulundu.

14. Hasta ve kontrol gruplarında GFR ile yaş, diyabet süresi, metabolik kontrol ve mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
15. IBDM'lu hastalarımızda mikroalbuminüri prevalansı % 22 (8/35) olarak bulundu.
16. Kontrol grubu erkeklerde yaş ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulundu.
17. Hasta kız ve erkeklerde diyabet süresi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulundu.
18. Hasta kız ve erkeklerde mikroalbuminüri ile metabolik kontrol arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
19. Hasta kızlarda diyabet süresi ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

ÖZET

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisinde yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülinin mutlak veya rölatif eksikliği ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasına yol açar. Diyabetik nöropati, retinopati, ateroskleroz ve nefropati hayatı tehdit edici komplikasyonlardır. Bizim çalışmamızda Tip I diyabet tanısı konmuş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında IGF-I düzeyi ile metabolik göstergeler, renal patolojik bulgular ve diğer parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

Hastaların yaş ortalaması $11,8 \pm 4,07$ yıl, kontrol gruplarının yaş ortalaması $11,40 \pm 4,07$ yıl olan 35 hasta (18'i kız) ve 35 (18 kız) kontrol grubunda boy, kilo, BMI, kan basıncı, serum IGF-I, GFR, HbA1C, 24 saatlik idrar da mikroalbumin ve C-peptid düzeyleri tespit edildi.

Hastaların ve kontrollerin yaş, cins, boy, BMI, kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların IGF-I, GFR değerleri kontrollerden düşük, mikroalbumin atılımı ise yüksek bulundu. Hastaların C-peptid düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktü. IGF-I düzeyi ile metabolik göstergeler ve renal patolojiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Diyabet süresi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

İnsüline bağımlı diabetes mellituslu (IBDM) hastalarda nefropati gelişiminde IGF-I'in önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle beraber bizim çalışmamızda IGF-I düşük olarak tespit edildi ve nefropati ile ilişkisi saptanamadı.

SUMMARY

Diabetes mellitus is a chronic metabolic and endocrine disease which manifests biochemically by hyperglycemia due to lack of insulin secretion or inefficient insulin activity. Absolute or relative lack of insulin can negatively impact on the metabolism of carbohydrates, proteins and lipids. Neuropathy, retinopathy, atherosclerosis and nephropathy are the life threatening complications of diabetes mellitus.

In this study, we assessed the association of the metabolic and nephropathic parameter with the serum IGF-I levels both in the children with type I diabetes mellitus and healthy controls.

There were 35 patients (18 female and 17 male) with a mean age of $11,8 \pm 4,7$ years. The control group comprised 35 healthy volunteers (18 female and 17 male) with a mean age of $11,4 \pm 4,7$ years. The assessments performed both in the patients and controls were height, body weight, BMI, blood pressure, serum IGF-I level, GFR, HbA1C as well as microalbumin level in the urine.

The age, gender, height, BMI and blood pressure values of the patients and controls were similar. IGF-I and GFR values of the patients were less than controls while the level of microalbumin was high in the patients. The C-peptide levels of the patients were too less to measure. There was not a significant relationship between the IGF-I level and metabolic parameters or renal pathology. However a significant relationship was found between the microalbuminuria and duration of diabetes mellitus.

IGF-I has a substantial contribution to the development of nephropathy in the Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). Despite the controversies in different studies, our results indicate that IGF-I level is low in children with IDDM, and not associated with nephropathy.

KAYNAKLAR

- 1- Lenmark A. Type I diabetes. Clin Chem. 1999; 45(8): 1331-1338.
- 2- Sperling MA. Diabetes mellitus in children. Nelson Textbook of Pediatrics. (16th Edition). Philadelphia, WB Saunders. 2000 : 1767-1785.
- 3- Yordam N, Alikasıfoğlu A. Diabetes mellitus, Katkı Pediatri Dergisi, 1997;18: 17-29.
- 4- Pickup J, Gareth W. Insulin-dependent diabetes mellitus: an overview. Williams G eds Textbook of Diabetes Vol:1, Birchmell Scientific Productions, Oxford 1999;12: 1-11.
- 5- Benneth PH. Changing concepts of the epidemiology of insulin- dependent diabetes. Diabetes Care 1985; 8,suppl I:29-33.
- 6- Castelles S. Juvenile Diabetes (Symposium on). The pediatrics clinics of North America, 1984;31:3:521-651.
- 7- Horner JM, Stephen F, Hintz RL. Growth hormone and somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53: 1148-1151.
- 8- Wikland KA, Rosberg S, Karlberg J, Groth T. Analysis of 24- hour growt hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. J Clin. endocrinil Metab 1994; 78: 1195-1201.
- 9- Moller N, Moller J, Butler PC. Effects of a physiological growth hormone pulse on substrate metabolism in insulin dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 432-436.
- 10-Rivera FN, Rogol AD, Veldhuis JD, Branskom DK, Martha PM, Clarke WL. Alterations in Growth hormone secretion and clerance in adolescent boys with insulin dependent diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol Metab. 1993; 77: 638-643.
- 11-Rose SR, Munucchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte M, Ross JL et al. Spontaneuse growth hormone secretion increase during puberty in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:428-435.

- 12-Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the growth hormone- insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus . *Horm Metab Res* 1999; 31 : 172-181.
- 13-Werner F. *Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins, Diagnostics of Endocrin Function in Children and Adolescents (2nd Edition)* Leipzig, 1996 :190-212.
- 14-Furlanetto RW, Cara JF. Somatomedin-C / insulin-like growth factor-1 as a modulator of growth during childhood and adolescent. *Horm.Res.* 1986; 24: 177-184.
- 15-Jacop R, Barret E, Plewe G ,Fagin KD, Sherwin RS. Acute effects of nsulin-like growth factor 1 on glucose and amino acid metabolism in the awake fasted rat. Comparasion with insulin. *J clin Invest* 1989; 83:1717-1723.
- 16-Rogers DG, Sherman LD, Gabbay KH. effects of puberty on insulin-like growth factor I and HbA1C in type II diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14(11): 1031-1035.
- 17-Hatemi S. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF-I VE IGF-II) somatomedinler, *Endocrinolojide yönelişler,* 1997;2(3):20-23.
- 18-Yılmaz C , Yılmaz T , İmamoğlu Ş. (eds). *Diabetes Mellitus2000.* İstanbul. 2000.
- 19-Aydın M. Diyabetik nefropati. *Katkı Pediatri Dergisi,* 1997:18:108-113.
- 20-Reinhard W, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(9):1555-60.
- 21-Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney International* 1987; 31: 673-689.
- 22-Bangstad HJ, Jorgensen KD, Kajeasgaard P, Mevol K, Hanssen KF. Urinary albumin excretion rate and puberty in non diabetic children and adolescent. *Acta Paediatr;*1987; 82 : 857-862.
- 23-Dahlquist G, Rudberg S. The prevalance of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand* ;76: 795-800.

- 24-Salardi S, Cacciari E, Pascucci M.G, Giabbiasi E, Tacconi M, Tazzari M et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescent. *Acta Paediatr Scand* 1990;79: 437-433.
- 25- LeRoith D, Werner H, Phillip M, Roberts CT. The role of insulin-like growth factors in diabetic kidney disease. *Am J Kid Dis*; 22(5): 722-726.
- 26-Hirschberg R, Kopla JD. Evidence that insulin-like growth factor 1 increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. 1989;23: 326-330.
- 27- Dills DG, Allec C, Palta M, Zaccaro RD, D'alessio D. Insulin-like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescent with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol and Metab*, 1995; 80: 2139-2143.
- 28- Flier FJ, Underhill LH. Type 1 diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease *N Engl J Med* 1986; 314:1360,1368.
- 29- *Basic and Clinical Endocrinology (Third Edition)*. San Francisco, Francis S. Greenspan. 1991:606-608.
- 30-Yordam N, Bereket A. Tip 1 diyabetin akut komplikasyonları, *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997;18: 31-47.
- 31-National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979; 28;1039-57.
- 32-Benneth PH. Changing concepts of the epidemiology of insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8,suppl 1:29-33.
- 33-Korkmaz A, Dilber E, Gönç N, Güler E. Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997;1-3.
- 34-Atkinson MA, McLaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus *N EngJ Med*, 1994; 24:1428-37.
- 35-Dahlquist G. The etiology of type 1 diabetes: An epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl* 1998:425:5-11.
- 36-Macleren N, Atkinson M. Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced. *N EngJ Med*, 1992; 30:348-49.
- 37-Diabetes Epidemiology Research International, Preventing insulin dependent diabetes mellitus: The environmental challenge. *BMJ*, 1987;295: 479-81.
- 38-Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EORODIAB ACE study. *The Lancet*, 1992;339:901-909.

- 39- Dahlquist G. Epidemiological studies of childhood insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80: 583-589.
- 40-Green A Anderson PK. Epidemiology and studies of diabetes mellitus in Denmark. Clinical characteristics and incidence of diabetes among males aged 0-19 years. *Diabetologia*, 1983; 25: 226-230.
- 41-Kandemir N. İnsüline bağımlı diyabetes mellitusun etiopatogenezi, *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997;18:4-16.
- 42-Denze PM, Penet S, Fajardy I. Genetic approach for insulin dependent diabetes mellitus in clinical practice. *Clin Chem Lab Med*, 1998; 36(2):75-81.
- 43-Pickup J, Gareth W. Genetics factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes Vol:1*, Birchmell Scientific Productions, Oxford 1999;13: 1-11.
- 44- Pickup J, Gareth W. Immune phenomena and events in the islets in insulin-dependent diabetes mellitus. Williams G (eds). *Textbook of Diabetes Vol:1*, Birchmell Scientific Productions, Oxford 1999;15:1-18.
- 45- Pickup J, Gareth W. Environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Williams G. eds. *Textbook of Diabetes Vol:1*, Birchmell Scientific Productions, Oxford 1999;14:1-1.
- 46- Arslanian SA, Becker DJ, Rabin B. Corraletes of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin dependent diabetes prior to insulin therapy. *Diabetes*. 1985; 34:926-930.
- 47-Günöz H, Saka N. Diyabetes Mellitus, Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatri. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul*. 1993; 625-649.
- 48- Güler E, Korkmaz A, Gönç N, Dilber E. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiopatogenezi; Retinopati, Nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1997;18:92-106.
- 49-Slink M. Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescent. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:63-66.
- 50-Soltész G. Round table on hypoglycemia in diabetic children. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:25-29.
- 51- Forsander G, Persson B, Sundelin J, Berglund E, Snellman K and Hellström R. Metabolic control in children with insulin- dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998;87:857-64.

- 52-Leslie ND, Sperling MA. Relation of metabolic control to complications in diabetes mellitus. *J pediatrics* 1986;108: 491-497.
- 53- Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(3): 101-106.
- 54- Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatrics* 1986; 109: 428-433
- 55-Blethen SL, Sargaent DT, Whitelaw MG, Santiago JV. Effect of pubertal stage and recent blood glucose control on plasma somatomedin C in children with insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 868-72.
- 56- Dunger DB. Diabetes in puberty. *Arch Dis Childhood*, 1992; 67 : 569-573.
- 57-Wise J, Kolb E, Sauder S. Effects of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-830.
- 58-Yüksel B. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda Growth hormon, IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin saptanması. Uzmanlık tezi, 1997.
- 59- Bolli GB, Gerich J.E. The Dawn phenomenon –A common occurrence in both non-insulin dependent and insulin dependent diabetes mellitus. *N EngJ Med*, 1984;310(12):746-49.
- 60- Bolli GB, Gottesman IS, Camobell PJ, Haymond MW, Cryer P, Gerich JE. Glucose counterregulation and waning of insulin in the smogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N EngJ Med*. 1984;311:1214-9.
- 61-Salardi S, Cacciari E, Ballardini D, Righetti F, Capalli M, Cicognan A et al. Relationships between growth factors (somatomedin-C and growth hormone) and body development, metabolic control, and retinal changes in children and adolescent with IDDM. *Diabetes* 1986; 35: 832-836.
- 62-Schultz CJ, Knopelska T, Dalton RN, Carrol TA , Stration I, Gale A.M, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study *Diabetes Care*. 1999;22(3) :495-502.
- 63-Serap S, Bircan İ, Yılmaz GG, Karayalçın B, Özben T, Gürgüven A. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ve renal tübuler proteinüri. *Med J Akdeniz* 1995 ;12(1-3): 1-4.
- 64-Yüksel B, Özer G, Alhan E. İnsüline bağımlı diabetik çocuklarda mikroalbuminüri sıklığı. *Ç.Ü Tıp Fak Dergisi* 1995 ;20;9-16.

- 65-Şen A. Puberte çağındaki insüline bağımlı diabetes mellituslu çocuklarda serum IGF-I düzeyleri ve GFR ve mikroalbuminüri ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. 1995.
- 66-Saltholl K, Brismar K, Thoren M. Update on somatomedin. *Acta Paediatr(suppl)* 1988;347: 87-92.
- 67- Zapf J, Walter H, Foresh ER. Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subject and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* 1981; 68: 1321-1330.
- 68- Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocrine Rev.* 1989 ;10: 68-91.
- 69- LeRoith D, Adamo M, Werner H, Roberts CT. Insulin-like growth factors and their receptors as regulators in normal physiology and pathologic states. *TEM* 1991 ;2(4): 134-139.
- 70- Lewitt MS, Baxter RC. Inhibitors of glucose uptake stimulate the production of insulin-like growth factor-binding protein-I by human fetal liver. *Endocrinology* 1990; 126(3): 1527-1532.
- 71- Reiter EO, Lovinger RD. The use of a commercially available somatomedin C radioimmunoassay in patients with disorders of growth. *J Pediatrics* 1981; 99: 720-724.
- 72- Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatrics* 1986; 109: 428-433.
- 73- Blankestijn PJ, Derkx FHM, Birkenhager JC, Lamberts SWJ, Mulder P, Verschoor L. Glomerular hyperfiltration in insulin dependent diabetes mellitus is corelated with enhanced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 : 498-502.
- 74-Guler HP, Eckardt KU, Zapf J, Bauer C, Froesch ER. Insulin-like growth factor I increase glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. *Acta Endocrinologica(copenh)* 1989; 12: 101-106.
- 75-Janssen JAMJL, Lamberts SWJ. Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Endocrinology* 2000; 52:1-9.
- 76-Moore THM, Dhiel JPH. Prevalance of abnormal urinary albumin excretion in adolescent and children with insulin dependent diabetes: the MIDAC study, *Arch Dis Child* 2000; 80:239-243.

- 77-Fer E, Alper G, Onat T, Erilaçın S. C-peptid ve tip 1 diabetes mellitus. *Ege Tıp Dergisi* 1992;31(3): 393-397.
- 78-Service EJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck P, O'Brien PC, Melton LJ. The classification of diabetes by clinical and C- peptide criteria. *Diabetes Care* 1997; 20(3):198-201.
- 79-Huttunen NP, Knip M, Kaar ML, Puukka R, Akerblom HK. Clinical significance of urinary C-peptide excretion in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand*, 1989;78;271-277 .
- 80- Clemmons DR, Underwood LE. Uses of Human insulin-like growth factor-I in clinical conditions *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 4-6.
- 81- Özer G, Yüksel B (eds). III. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana 1998.
- 82-Tamborlane WV, Hintz RL, Bergman M, Genel M, Felig P, Sherwin RS. Insulin infusion pump treatment of diabetics: influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels. *N Engl J Med*, 1981; 305: 303-307.
- 83- Tan K , Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients, *J Clin Endocrinol Metab* 1896; 63: 651-655.
- 84- Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57: 268-271.
- 85- Parker MW, Johanson AJ, Rogol AD, Kaiser DL, Blizzard RM. Effect of testosterone on somatomedin C concentrations in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 58:87-90.
- 86- Underwood LE, Thissen JP. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins *Hor Res* 1994 ; 42: 145-151.
- 87- Klein R, Barbara E, Scot E. The incidence of gross proteinuria in people with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1344-1348.
- 88-Roe TF MD, Gertrude Costin MD, Francine R, Kaufman, MD, and Michael E. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; 119: 178-182.
- 89-Bennett PH. Microalbuminuria and diabetes: A critique- assesment of urinary albumin excretion and its role in screening for diabetic nephropaty. *Am J Kidney Dis*. 1989 ; 13.(1):29-34.

- 90-Rhimaa PH, Knip M, Tapanainen P. Metabolic characteristics and urine albumin Excretion rate in relation to pubertal maturation in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(4): 269-275.
- 91-Carol M. Forsblom, Per-Henrik Groop, Agneta Ekstrand, Leif C. Groop, Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992;305: 1051-53.
- 92- J. H. Warram, L. J. Scott, L. S. Hanna, Wantman M, S. E. Cohen, M.B.Lori. et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in ttype 1 diabetes. *Diabetes* 2000: 49(6):94-100.
- 93-Jones CA, Leese GP, kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP et al. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*.1998;78:518-523.
- 94-Chiarelli F, Penna GL, Morgese G. Microalbuminuria and glycemic control in diabetic children. *European Journal of Pediatrics*, 1989;148(7):682.
- 95-M. W, Steffes, MD, Blanche M. Chaveres, Rudolf W. Bilous, and S. Michael Mauer. The predictive value of microalbuminuria. *Am Journal of Kidney Diseases* 1989; 13(1) :25-28.
- 96-Dury PL, Watkins PJ. Diabetic renal disease and its prevention. *Clin Endocrinolgy*, 1993; 38 : 445-450.
- 97-Chiarelli F, Casani A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescents: A critical review with particular referance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:42-45.
- 98- Bacci S, Cosmo DS, Garruba M, Placentino G, Liuzzi A, Barbano F, Giorgio AD, et al. Role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in the modulation of renal haemodynamics in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 2000;43:922-926.
- 99- Cummings EA, Sochett EB, Dekker MG, Lawson ML, Daneman D. Contribution of growth hormone and IGF-I to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes, *Diabetes*, 1998;47(8);1341-1345.
- 100- Jose M, Gonzalez-Clemente, Enric Esmatjes, Pino Navarro, Guadalup Ercilla, Roser Casamitjana et al. Microalbuminuria development in short-term IDDM. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1994;24:15-2.
- 101- Gorman D, Sochet E. and Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999; 134: 333-37.

- 102- Krolewski AS, Laffel L, Krolewski M, Quinn M, Warram JH.. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1995;332:1251-1255.
- 103- Jull A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-1 in healthy children, adolescent and adults; Relation to age, sex, stage of puberty, testicular size and body mass index. *J clin Invest* 1994; 78:744-752.
- 104- Hasegawa Y, Hasegawa T, Takada M, Tsuchiya Y. Plasma free insulin-like growth factor I concentrations in growth hormone deficiency in children and adolescent, *Eur J Endocrinology*, 1996,134;184-189.