

44126

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof.Dr. Necla ÇEVİK

PUBERTE ÇAĞINDA İNSÜLİNE BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA GLOMERÜL FİLTASYON HIZI, MİKROALBÜMİNÜRİ VE
HEMOGLOBİN A1C DEĞERLERİNİN İNSÜLİNE BENZER BÜYÜME
FAKTÖRÜ 1 (IGF 1) DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Alp ŞEN
(Uzmanlık Tezi)

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ

İZMİR - 1995

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimime büyük emeği geçen ve eğitimim süresince hiç bir yardımdan kaçınmayan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Krs BaŐkanı sayın hocam Prof. Dr. Necla ÇEVİK, tez hocam sayın Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ ve tez çalışmalarında yardımlarını gördüğüm değerli arkadaŐım sayın Dr. Hasan YÜKSEL'e en içten duygularıyla teŐekkür ederim.

Dr. Alp ŞEN

15.06.1995

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	48
7. ÖZET.....	50
8. REFERANSLAR.....	51

KISALTMALAR

IDDM	İnsüline dependen diabetes mellitus
BH	Büyüme hormonu
IGF 1	İnsulin like growth factor 1
GFR	Glomerüler Filtrasyon hızı
HLA	Human leucocyte antigen (İnsan doku antigeni)
Ark	Arkadaşları
ICA	Adacık hücre antikorü
IAA	İnsülin otoantikorü

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsüline dependent diabetes mellitus (IDDM) çocuk ve erişkin çağlarının sık görülen kronik ve oldukça önemli bir hastalıdır. Tanısı hemen her zaman kesin olarak konulabilir. Hastalık, çocuk,aile ve sağlık personeli için tıbbi ve metabolik faktörlerle beraber fizyolojik ve çevresel faktörlerinde ömür boyu kontrolünü içerir. Son yıllarda hastalığın teşhis ve tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen yarattığı komplikasyonlar özellikle hayatı tehdit edicidir ve en önemli komplikasyonu olan nefropati halen önemini korumaktadır. IDDM'de bu gibi vasküler komplikasyonların gelişiminde en önemli risk faktörü yetersiz metabolik kontrolle beraber hastalığın süresidir (1-9).

Günümüzde IDDM'de nefropati tüm hastalarda hastalığın en ciddi kronik komplikasyonu olarak görülmektedir. Diğer kronik komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve makrovasküler olaylar (ateroskleroz)'da hayatı tehdit etmesine rağmen nefropati özellikle ileride gelişebilecek olan böbrek yetmezliği açısından önem taşımaktadır. Uzun yıllar izlemler sonucu yapılan araştırmalarda IDDM'li hastaların en az üçte birinde bu komplikasyonun oluştuğu ve hastalığa bağlı ölümlerin en önemli nedenini oluşturduğu saptanmıştır. Günümüzde gelişebilecek olan bu komplikasyonun en önemli ve erken teşhis yöntemi idrarda mikroalbumin düzey ölçümüdür. Bu yüzden idrar albumin konsantrasyonunun normalin üzerinde olduğu, ancak standart laboratuvar ve klinik metodlarla henüz saptanamadığı (ki bu yüzden mikroalbuminüri adını almaktadır) durumlar diabetik nefropati gelişiminin en erken belirtileri olarak kabul edilmektedir. Genç diabetikler nefropati gelişiminde en büyük risk grubunu oluşturdukları ve düzenli kan glikoz düzeyi kontrolleri ile mikroalbuminüri düzeltilebildiği için bu hasta grubunda erken teşhis daha da büyük önem kazanmaktadır (1,8,10-12).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda diabetik çocuk ve adölesanlarda bu durumun önemi belirtilmiş ve özellikle mikroalbuminüri ile beraber puberte üzerinde durulmuştur. Puberte döneminde prepubertal döneme oranla büyüme hormonu (BH) salınımı iki veya üç kez fazlaşmaktadır. Kız çocukları özellikle erken pubertede son derece hızlı büyümekte erkekler ise puberte ortalarında bu özelliği göstermektedirler. Bu hızlı pubertal

büyümede seks steroidlerinin epifiz kartilajına direkt etkileri ve bu hormonların BH ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1=IGF-1) salınımını indirekt olarak stimüle etmeleri hipotezi üzerinde durulmaktadır (13 - 22).

BH düzeyindeki bu ani artış böbrekte kan akım hızı ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) da arttırmaktadır. Böylece böbrek dokusunun kanlanması ve dolayısıyla glomerül kapiller geçirgenliği de artmaktadır. Bu durumda sonuçta mikroalbüminüriye neden olabilir. Bangsted ve ark. (22) 1993'te yayınladıkları bir makalelerinde nondiyabetik pubertal çocuklarda idrarda mikroalbümin düzeylerini kızlarda Tanner'e göre evre II-III, erkeklerde de evre IV'te arttığını ve pubertedeki çocuklar ile mikroalbüminüri arasında önemli bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Salardi ve ark.'nın (2) yaptığı bir çalışmada da bunun artmış BH salgısı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (2,22,23).

Bu çalışmamızda pubertedeki bu değişimlerin normal fizyolojik gelişime bağlı olabileceğini düşünerek ,IDDM'da puberte dönemindeki değişik yaş grubu hastalar ile aynı yaş grubundaki sağlam çocuklarda idrar ve kan sonuçlarını araştırarak pubertenin mikroalbüminüri ile ilişkisi ve neden sonuç ilişkilerine yanıt aramaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitüs insülin veya onun salınımındaki yetersizliğe bağlı protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormalliklere sebep olan ve enerji homoestazisinde bozulmaya yol açan bir sendromdur. Çocukluk ve adölesan çağının fiziksel ve emosyonel gelişiminde önemli etkileri olan ve en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Morbidite ve mortalite, metabolik bozukluklarla beraber küçük ve büyük damarları etkileyen ve sonuçta retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve arteriel tıkanmaya bağlı ekstremitte gangrenleri gibi komplikasyonlardan kaynaklanır. İnsüline dependen diabetes mellitüsta (IDDM) insülinin salınım ve etkilerinin iyi bilinmesi sebebiyle akut klinik bulgular rahatlıkla açıklanabilir, genetik ve diğer etiyolojik bulgularda oluşumunda otoimmün mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (24).IDDM çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık olarak bildirilmektedir (tablo I).

Hastalık	Sıklık (100 000 de)
Tip I Diabetes Mellitüs	14.8
Kanser (Tüm Çeşitleri)	12.2
Lösemi	3.9
Beyin Tümörleri	2.9
Lenfoma	1.3
Diğer Tümörler	4.8
Peptik Ülser	3.5
Kistik Fibrozis	3.1
Multipl Skleroz	3.0
Jüvenil Romaid artrit	3.0
Nefrotik Sendrom	1.3
Musküler Distrofi	1.1
Sistemik Lupus Eritamatozis	0.2

Tablo I. Çocuklarda diabet riskinin diğer kronik hastalıklarla karşılaştırılması

Bu risk ülkeler arasında büyük farklar göstermektedir. Örneğin Finlandiya'da 30-40 : 100 000 gibi çok yüksek, Japonya'da 1:100 00 gibi düşük düzeydedir.

Sınıflama

Diabetes Mellitus genelde iki gruba ayrılır. Tip I veya IDDM genellikle gençlerde görülür (çocuk ve erişkinler). Daha önce Juvenil başlangıçlı Diabetes Mellitus adı verilen bu hastaların yaşamlarını idame ettirebilmek için eksojen insülin replasmanına ihtiyaçları vardır. Tip II veya insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus ise daha önceleri geç veya adelösan başlangıçlı diabet olarak adlandırılıyordu ve sıklıkla daha yaşlı ve obes kişilerde görülmektedir (1).

Uluslararası diabet data grubunun belirlemesine göre çocuk ve erişkinlerde Diabetes Mellitusun sınıflaması Tablo II'de görülmektedir (25).

IDDM teşhisi genellikle klinik semptomlarla beraber kan glikoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde bulunması veya eğer asemptomatik ise standart glikoz yükleme testinden önceki ve sonraki glikoz değerlerinin saptanması ile gerçekleşir (25).

Epidemiyoloji

Değişik yayınlarda ,ülkelerde ve yaş gruplarında farklı sonuçlar verilmesine rağmen artan yaşla beraber IDDM oranı da kesin olarak artmaktadır. Genel olarak hastalık tüm dünya verilerinin ortalamaları göz önüne alındığında % 1.2-1.9 oranındadır. 5 yaşında 1 /1430 oranında görülürken, 16 yaşında bu oran 1 / 360'dır. Kız / erkek oranı tüm dünyada eşittir ve sosyoekonomik durumla değişiklik göstermez. İki ayrı yaş grubunda genellikle hastalığın pik yaptığı saptanır (5-7 yaşlar arası ve puberte çağı). İlk pik grubu olan 5-7 yaş genelde çocukların okula başladığı ve enfeksiyonlara sık maruz kaldığı yaşlara, 2. grup olan puberte çağı ise insüline zıt etkili olan gonadal steroidler ve büyüme hormonunun pik yaptığı döneme rastlamaktadır.

Ayrıca bu dönemdeki çocuklarda emosyonel streslerde fazla görülmektedir. Özellikle adelösan dönemde tanı konulan hastalarda mevsimsel özellikler de dikkat çekicidir. Sonbahar ve kış aylarında daha sık tanı konulmakta ve konjenital rubella enfeksiyonu geçirenlerde de IDDM insidansı artmaktadır (1,22,24,26).

Sınıflama	Kriterler
Diabetes Mellitus	
1. İnsüline Bağımlı (İDDM Tip I)	Tipik Bulgular: Glikozüri, ketonüri, herhangi bir zamanda alınan plazma glikozu > 200 mg/dl
2. İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NİDDM Tip II)	Açlık plazma glikozu > 140 mg/dl Presipitan faktörlerin yokluğunda oral glikoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte glikoz > 200 mg/dl
3. Diğer Tipler	Diğer genetik sendromlarla beraber Tip I ve II kriterleri (kistik fibrozis dahil), diğer bozukluklar, ilaçlar
Glukoz Tolerans Testinde Bozukluk (BGT)	Açlık plazma glikozu < 140 mg/dl, OGTT'de 2. saatte > 140 mg/dl
Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	OGTT'de 2 veya daha fazla anormal sonuç: Açlık plazma glikozu > 105 mg/dl; 1. saat > 190, 2. saat > 165, 3. saat > 145
İstatistiksel Risk grupları	
1. Daha önce glikoz tolerans testi anormallığı	Daha önce anormal bulunan, normal OGTT, spontan hiperglisemi veya gestasyonel diabetes
2. Potansiyel Anormallik	Genetik eğilim, (örn. İkiz diabetli); adacık hücre antikor olumluluğu

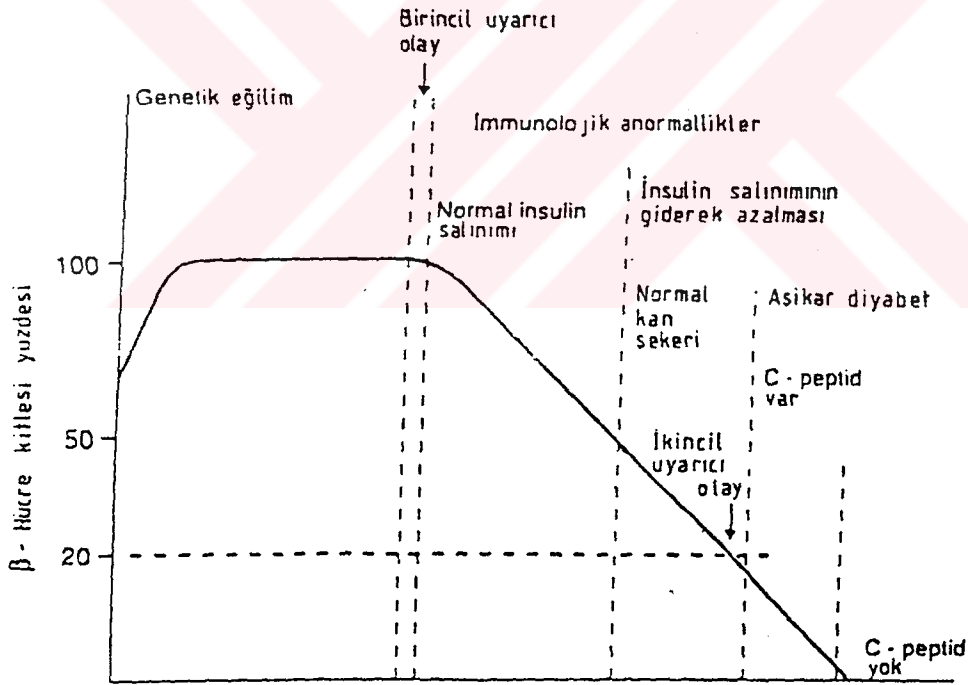
Tablo II Uluslararası Diabet Data Grubu sınıflaması (Diabetes 1979; 28: 1039)

Genetik, Etiyoloji, Patogenez

Pankreatik β hücrelerinde hasara neden olan olay bu hücrelerin otoimmün bir olay sonunda harabiyetidir. Otoimmünitenin rol oynadığı kabul edilen Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve pernisiyöz anemi gibi hastalıklarla beraber sık görülmesi de otoimmünite görüşünü desteklemektedir. Bu hastalıklarla beraber IDDM'da hastaların yaklaşık % 95'inde DR₃ veya DR₄ histokompatibilite antijenleri (HLA) olumlu saptanmaktadır. Yapılan araştırmalara göre bu antijenlerden bir tanesinin varlığında IDDM riski 3 ile 5 kat, her ikisinin birden olumlu bulunması halinde ise 20 kat artmaktadır (1,27-29).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda DQ B₁ geninde en az bir adet duyarlı majör loküs olduğu tespit edilmiştir. HLA DQ B₁ zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asidin yokluğu Tip I diabet gelişimi için 100 kat fazla oranda risk olduğu kabul edilmektedir (24,29).

IDDM'de belirgin glikoz intoleransı oluşmadan önce β hücrelerinin en az % 80 ile 90'luk bölümünün harab olması gereklidir (Şekil 1).



Şekil 1: Tip I Diabetin gelişim evreleri

Vakaların büyük çoğunluğunda bu harabiyet immunolojik kökenlidir. Çevresel faktörlerin tetiklemeyle ortaya çıkar ve aylar ya da yıllarca sürer. Bu çevresel faktörler rekürren veya intermitant ya da devamlı tetikleyici rol oynayabilirler. Viral enfeksiyonlar, diyet faktörleri (inek sütü proteini gibi) çevresel toksinler ve stres muhtemel tetikleyicilerdir. Suçlanan viral ajanlar arasında coxackie B4, rubella ve kabakulak virüsleri yer alır. Bu virüsler pankreas β hücrelerinde yavaş virüs enfeksiyonları gibi kalarak direkt β hücrelerini harab edebilir veya endokrin organlara yaygın bir immun cevabı tetikleyerek hasar verebilirler. Virüs daha önceden maskelenmiş veya değişmiş antijenik determinantların varlığında β hücre hasarının başlamasına neden olabilir. IDDM'de ölen hastaların otopsi sonrası pankreas dokusu incelendiğinde Langerhans hücrelerinde lenfositik infiltrasyonla beraber adacık hücrelerinin hyalinize olduğu ve skar dokusuna değiştikleri gözlenmiştir ve bu sonuç muhtemelen otoimmün doğada bir inflamatuvar cevaba sekonder oluşmaktadır (1,24,29 - 31).

Bir kez hasara uğradıktan sonra β hücreleri immun sisteme antijen gibi sunulur, aynı zamanda eksternal bir maddeye bağlı antikorlar (örneğin sığır serum albüminindeki spesifik aminoasit sekansı gibi) moleküler benzerlik ile β hücresi aminoasit sekansına benzer reaksiyon gösterir ve β hücre hasarına neden olurlar. Yardımcı T hücrelerine makrofajların antijen sunma yeteneği class II HLA moleküllerine ve onların üç boyutlu yapılarına bağlıdır. Bu da HLA moleküllerinin α ve β zincirlerinin aminoasit sekansları ile belirlenir. Bir hipoteze göre gerçek HLA tipleri antijenlere intrasellüler olarak bağlanır. Böylece immun sistemden korunmuş olur ve sonuçta IDDM gelişimi engellenir. Otoimmün olay β hücrelerini direkt olarak veya serbest radikaller oluşturarak (β hücreleri düşük düzeyde antioksidanlara sahiptir) tahrib eder ve sitokin salınımına neden olur. İnterlökin 1 ($IL-1$), doku nekroz faktörü α (DNF_α) ve interferon gama ($IFN \gamma$)'nın bu tahribatta rolleri vardır. Sonuçta da β hücre harabiyetinde 2 safha söz konusudur:

I- Erken sitokine bağımlı başlangıç safhası

II- β hücre harabiyetini arttıran ve devamını sağlayan antijen spesifik T lenfosit proliferasyonunun olduğu geç safha

β hücrelerini koruyucu mekanizmalar (örneğin ısı, antioksidanlar, şok proteinlerinin oluşumu) bu hücrelerin immunolojik hasara direncini sağlar (27,30).

Bugün teşhis edilebilen IDDM'li hastalarda ölçülebilen immunolojik belirleyiciler vardır.

- Adacık hücre antikoları (ICA)
- İnsülin otoantikoları (IAA)

ICA sitoplazmik veya yüzey antikordur. Yüksek titrede ICA'lar gelişmekte olan IDDM için düşük titrelere oranla daha büyük risk grubunu belirler. ICA çocuklarda daha belirleyicidir ve olumlu olmasının süregenliği daha önemli bir bulgudur (32,33).

IAA'lar ICA'larla beraber (sadece IAA değil) IDDM oluşumunda artmış risk grubunu gösterir. Ayrıca glutamik asit dekarboksilaz olarak bilinen 64 K proteini antikoları da gelişmekte olan IDDM'nin önemli bir göstergesidir (32,33).

Patofizyoloji

İnsülin vücudun majör anabolik hormonudur. Doyma safhasında glikojen, protein ve yağ dokusunda enerji depolanmasını stimüle eder. İnsülin düzeyi düşük veya eksik ise depolanmış maddeler mobilize olur (glikojenoliz, proteoliz ve lipoliz) ve dokuların glikoz alımı inhibe edilir. Bu yüzden insülin eksikliğinin erken safhalarında hiperglisemi belirginleşir. Ketonemi, ketonüri ve asidoz ise insülin eksikliği daha çok belirginleştikçe oluşur (32,33).

İnsülin yetersizliğine ek olarak göreceli oranda antiinsülinler hormonların (büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler) fazlalığı da diabetik ketoasidoza (DKA) neden olurlar (32,33).

Hiperglisemi sonucu ozmotik diürez ortaya çıkar ve poliüri ile polidipsi yakınmaları belirginleşir. Ozmotik diürezle beraber pasif elektrolit kaybı gelişir. Kilo kaybı bu diürezle beraber genel katabolik tabloya da bağlıdır. Sonuçta dehidratasyon belirginleşir ve eğer hasta yeteri kadar sıvı alamazsa (aşırı kusma veya bilinç düzeyi değişiklikleri gibi) olay daha da ilerler. Lipoliz ise keton oluşumuna ve metabolik asidoza neden olur (Tablo III) (33,34).

	Yüksek plazma insülin düzeyi (Postprandial safha)	Düşük plazma insülin düzeyi (açlık safhası)
Karaciğer	Glikoz alımı	Glikoz üretimi
	Glikojen sentezi	Glikojenoliz
	Glikoneogenez önlenmesi	Glikoneogenez
	Lipogenez	Lipogenezin önlenmesi
	Ketogenez önlenmesi	Ketogenez
Kas	Glikoz alımı	Glikoz alımının kaybolması
	Glikoz oksidasyonu	Yağ asidi ve keton oksidasyonu
	Glikojen sentezi	Glikojenoliz
	Protein sentezi	Proteolizis ve aminoasitlerin salınması
Yağ dokusu	Glikoz alımı	Glikoz alımının kaybolması
	Lipid sentezi	Lipoliz ve yağ asidi salınması
	Trigliserit alımı	Trigliserit alımının kaybolması

Tablo III. Beslenme (yüksek insülin) ve açlık (düşük insülin) karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine metabolik etkileri

Sonuçta progresif olarak insülin sekresyonunun azalmasıyla ilk saptanan bulgu postprandial hiperglisemidir. Açlıkta oluşan hiperglisemi ise fazla miktarda endojen glikoz üretimine bağlıdır ve insülin yetersizliğinin geç bulgusudur (24).

Klinik bulgular

Hastaların büyük çoğunluğu poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi klasik IDDM yakınmalarıyla başvurur. Çoğu hastada ilk başvurdukları zaman uykuya meyil vardır. Teşhis zamanında konulmaz ve tedavi başlanmaz ise metabolik dekompanzasyon ve diabetik ketoasidoz gelişir (25,33,34)

Küçük çocuklar ve süt çocuklarında semptomlar kolayca gözden kaçabileceğinden bu yaş grubundaki çocuklar genelde diabetik ketoasidoz tablosuyla hastaneye başvururlar. Erken tanı metabolik dekompanzasyon ve DKA risklerini de önler (35).

Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar bir aydan daha kısa sürede gelişir ve az bir kısmında aylarca sürebilen hafif veya orta derecede yakınmalar olabilir. Yatak ıslatma, geceleri idrar kaçırma ve kullanılan arabezi sayısında artma gibi semptomlar poliüriyi akla getirmelidir. Çocuk kompanzatuvar olarak su ve kaloriyi fazla almasına rağmen yoğun kalori kaybı devam eder, katabolizma artar ve kilo kaybı belirginleşir (1,25,33,34).

İlk tabloyu izleyerek IDDM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu remisyon veya balayı periyodu denilen bir safhaya girerler. Bu periyod esnasında geride kalan fonksiyonel β hücreleri tekrar insülin yapma özelliğini kazanır. Bu da muhtemelen glisemi tablosunun düzeltilmesiyle oluşur. C peptid düzeylerinin tesbiti bu safhada insülin salınımının düzelmiş olduğunu gösterir. Endojen insülin salınımı arttığı için ekzojen insülin ihtiyacı azalır ve genelde 0.5 Ü /kg /gün altına iner. Bu yüzden hipoglisemi potansiyel bir problem haline gelir. Bu tablo genelde hastalığın teşhisinden 1 ile 3 ay sonra başlar ve bazen 12 ile 24 aya dek uzayabilir. Bu dönem göreceli olarak iyi bulunan glikozile hemogloblin (HbA_{1C}) düzeyleri ile doğrulanan, metabolik tablonun normal olduğu bir dönemdir (25,33,34).

Hasta ve ailesi hastalığın reddedilmesi ve takibin bırakılması riskleri açısından bu dönemde özellikle bilgilendirilmelidir. Bu dönem sona erdikten sonra geride kalan β hücreleri insülin salgılama yeteneğini kaybeder ve ekzojen insülin ihtiyacı artar (1,25).

Komplikasyonlar

Akut Komplikasyonlar:

Hipoglisemi: Kan glikozunun 50 mg/dl altına inmesi durumudur. İnsülin alan veya almayan her IDDM'li hastada oluşabilir. Genellikle kan glikoz düzeyi normale yakın

seyreden hastalarda daha sık görülür. Klinik yakınmalar hafif, orta veya ağır şiddette olabilir. Hafif şiddette genellikle adrenerjik yakınmalar olan tremor, terleme, açlık hissi ve palpasyon vardır. Orta derecede yakınmalarda adrenerjik sisteme ek olarak nörolojik yakınmalar da bulunur. Bunlar arasında başağrısı, irritabilite, kişilik değişiklikleri, uykuya meyil, konfüzyon ve halsizlik yer alır. Ciddi ve ağır semptomlar olarak ise konvülsiyon, koma ve ağırlı uyarana yanıtsızlık vardır (35).

Hafif veya orta derecede olan yakınmalar basit şekerlerin verilmesiyle düzeltilebilirken ciddi reaksiyonlarda tedavi intravenöz glikoz verilmesini gerektirir. Tüm aile fertleri ve yakın çevre hipogliseminin bulgu ve semptomlarını öğrenmeli ve gereğinde nasıl tedavi edeceklerini önceden bilmelidirler (1,25,35).

Hiperglisemi, Diabetik Ketoasidoz (DKA): DKA özellikle 20'li yaşlarda oluşabilen en sık ölüme neden olan akut komplikasyondur. Mortalite % 6-10'a kadar çıkabilir. Kan glikoz düzeyinin 250 mg/dl'in üzeri olması, pH'nın 7.2'nin altı ve HCO₃ değerinin 15 mmol/L altında olması kesin tanı koydurucu kriterlerdir. Asıl neden göreceli olarak veya tamamen insülin eksikliğidir.

DKA' da aynı zamanda karşıt düzenleyici hormonlar olan glukagon, kortizol, growth hormon ve katekolaminlerin düzeyi de artmıştır. Sonuçta artmış glikoz yapımı ve azalmış kullanıma bağlı olarak hiperglisemi ortaya çıkar. Bu ozmotik diürez ve dehidratasyon, lipoliz ile oluşan serbest yağ asitlerinden asetoasetat ve β hidroksibütirat adı verilen keton cisimlerinin üretimine ve elektrolit düzey değişikliklerine neden olur. Hastalarda aseton kokusu ile beraber ketozis ortaya çıkar. Çoğu hastada bulantı, kusma ve letarji vardır. Hiperventilasyon ve dehidratasyon bulunabilir. Kusan ve dehidrate görülen bir hastada eğer idrar çıkımı yeterliyse DKA'dan şüphelenilmelidir. Diabet hastası olduğu bilinen bir kişide akut infeksiyon veya insülin yapılmasının unutulmasıyla da oluşabilir. Burada akıldan çıkarılmaması gereken önemli konu hipergliseminin asidoz derecesiyle korelasyon göstermemesidir ve belirgin derecede asidotik olan hastalarda minimal hiperglisemi saptanabilir (1,25,35).

Kronik Komplikasyonlar:

Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar: Özellikle tiroid disfonksiyonu IDDM'de siktir. Her hastada tiroid fonksiyon testleri en az yılda bir kez kontrol edilmelidir (1)

Eklem Hareketlerinde Kısıtlanma: Bu komplikasyon muhtemelen doku proteinlerinin glikozilasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve uzun süreli kötü diabet kontrolünün önemli bir göstergesidir. Bu yüzden sıklıkla diğer önemli kronik komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve nefropati ile beraberdir (1,35).

Retinopati: Hastaların büyük çoğunluğunda 15-20 yılda ortaya çıkar. İntensif tedavi gören hastalarda proliferatif retinopati gelişme riski % 20-50 oranında olup standart tedavi almakta olanlara oranla düşüktür. IDDM'li hastaların % 5-10'u kr olma tehlikesi ile karşı karşıyadır. Lazer fotokooglasyon ile erken tedavi bu progresyonu önemli oranda azaltır (1,35,36).

Nöropati: Semptomatik, periferik ve otonomik diabetik nöropati hem erişkin hem de ocuk grubunda sık görülen bir komplikasyon değildir. Ancak IDDM'de 4 ile 5. yıldan sonra sinir iletiminde değişiklikler saptanabilir. Nöropati hastalığın süresi ve hiperglisemi sıklığı ile korelasyon gösterir. Glisemik kontrolün düzenliliği nöropatik semptomların kontrolüne yardım eder (1,35,37).

Osteopeni: Diabetin daha az sıklıkla görülen komplikasyonlarındanır. Foton absorpsiyon dansitometre veya diğer radyolojik yöntemlerle çalışılan hastalarda % 7-54 oranında kemik mineral muhtevasında azalma gösterilmiştir. Osteopenide kesin mekanizma bilinmemekle birlikte kötü kontrollü diabetiklerde hiperkalsiüri görülmektedir. Ketoasidozda total vücut magnezyum ve fosfor düzeylerinde azalma olmakla birlikte nadiren tedavi gerektirecek düzeylere inmektedir (38,39).

Katarakt: Diabetik ocuklarda nadiren görülür. Ketoasidozdan iyileşme sırasında lenste bazı ozmotik mekanizmalarla ortaya çıkan katarakt genellikle metabolik bozukluğun düzeltilmesiyle hızla kaybolur. Diğer yandan hiperglisemide lenste sorbitol birikimi sonucu jüvenil katarakt gelişebilir(33,39).

İntellektüel Gelişim Kusuru: Özellikle 5 yaşın altında diabet gelişenlerde kognitif fonksiyonda bozukluklar olduğu belirtilmekte ve gelişmekte olan beyinde hipo ve hiperglisemik değişikliklerin kalıcı zararlara neden olabileceği işaret edilmektedir. Özellikle küçük çocuklar hipoglisemik semptomları ifade edemediklerinden bu yaş grubunda glisemik kontrolün dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Günümüzde çeşitli uyarılmış potansiyel teknikleri (görsel, beyin sapı işitsel, somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller) ile santral sinir sisteminin değerlendirilmesi yapılabilir (39).

Lipoatrofi ve Lipohipertrofi: Lipoatrofi deri altı yağ atrofisidir ve deri altı yağ dokusu içine yabancı cisim enjeksiyonuna karşı lokal immünolojik yanıt olarak gelişir. Günümüzde saf domuz ve insan insülinlerinin kullanılmasıyla nadiren görülmektedir. Lipohipertrofi oldukça sıktır. Aynı yere tekrarlanan insülin enjeksiyonlarının travmatik etkisiyle gelişir ve ağrı duyarlılığının azalmasıyla seyreder. Hipertrofiye sahadan insülin emiliminin bozulmasıyla metabolik kontrol bozulur (33)

Büyüme ve Gelişme Geriliği: Günümüzde uzun süre yetersiz insülin alımı ve akkiz hipotiroidi ile seyreden vakalar dışında Tip I diabette ağır büyüme geriliği nadiren görülmektedir. Eski çalışmalarda kötü metabolik kontrolle diabetli çocuklarda saptanan büyüme geriliğine karşılık, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda orta derecede hipergliseminin büyüme üzerine olumsuz etkisi görülmemiştir. Son yıllarda uygulanan yoğun insülin tedavisinde de büyüme hızında anlamlı artış saptanmamıştır. Diabetli çocuklarda puberte de insülin etkisi bozulduğunda normoglisemiyi sağlamak için insülin dozunun artırılması gerekir. Yine glikoz kontrolü aşırı derecede kötü olmadıkça puberte de büyümede yavaşlama ortaya çıkmamaktadır. Diabetli çocuklarda görülen puberte gecikmesi hemen daima büyüme geriliği ile birlikte ve insülin yetersizliği sonucu gelişir. Ancak günümüzde iyi kontrol ile puberte gecikmesi de fazla sık görülmemektedir (33)

Makrovasküler Komplikasyonlar: IDDM'li hastalarda koroner arter serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar diğer nondiabetik popülasyona oranla daha erken yaşlarda görülür. Hipertansiyon ve lipid düzeylerinde artma diğer risk faktörleridir (1,25,31,33,34).

Nefropati: IDDM'lu hastaların % 30-40'ı son dönem böbrek yetmezliği tablosuna girerler, sonuçta dializ, transplantasyon veya her ikisini birden gerektiren hastalar olabilirler. Son dönem böbrek hastalığı mordibidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Diabetik nefropatide prevalans %15-20 kadardır. İnsidans 15-16 yıllık diabet süresinden sonra yılda %3-5'lik zirve düzeyine ulaşır, daha sonra azalma gösterir ve 35 yıldan sonra çok düşük düzeye iner (şekil I ve II).Diabetik nefropati proteinüri ile ortaya çıkar. Bu nefrotik tablo hipertansiyon, hastalığın ilk dönemlerinde hiperfiltrasyon (glomerüler filtrasyon hızında artma) ve sonuçta ilerleyici böbrek yetmezliği ile kendini gösterir (Serum üre azotu ve kreatinin düzeylerinde artma ve GFR' de azalma). Glomerüler hasar, özellikle mesengial genişleme ve bazal membranda kalınlaşma en önemli histolojik bulgulardır. Genetik predispozisyon da diğer önemli bir risk faktörüdür. Bu yüzden böbrek fonksiyonları ile beraber özellikle idrarda protein ve mikroalbümin düzeylerinin ölçümü de periyodik olarak yapılması gerekli kontrollerdendir (1-6,40-43).

Mikroalbüminüri nefropatinin erken belirleyicilerindendir. Düşük proteinli diyetler IDDM'de ilerlemeyi yavaşlatıcı olarak gösterilmiş olsa da büyümekte ve gelişmekte olan organizmanın protein ihtiyacı kaçınılmaz olduğundan hastalığın bu yönden tedavisi de tartışmalıdır. Hipertansiyon nefropati gelişmesini hızlandıran en önemli faktörlerden bir tanesidir ve hemen tedavi edilmesi gereklidir (1-5).Diabetik nefropati Mogensen ve arkadaşlarının tarif ettiği evreleme sistemine göre belirlenir (Tablo IV) (42).

Evre Tanım	Temel Karakter	Yapısal Değişiklik	GFR	Mikroalbuminüri	Tansiyon Arteriyel	Temel Patofizyoloji
1	Hiperfonksiyon	Büyük Böbrek	≈ 150 ml/dk/1.73 m ²	Artabilir	N	Glomeruler
	Hipertrofi	GFR artar				Volüm Artar
Kısa Süreli			N veya ↑	N	N	İntraglomeruler Basınç Artar
						Evre I gibi
2	Normal	N	?			
	Microalbuminüri, ılımlı bulgular					Bazal membran ve mezangium normaldir
Uzun Süreli			N veya ↑	N	N veya hafif ↑	Glomeruler kapanma başlar
Erken			≈ 160 ml/dk/1.73 m ²	20-70 µg/dk		
	Geçici Diabetik Nefropati	Kalıcı mikroalbuminüri artışı				Eyre 2 ile 4 arası bulgular
Erken			≈ 130 ml/dk/1.73 m ²	70-200 µg/dk		
4 Orta			130-70 ml/dk/1.73 m ²	> 200 µg/dk	Orta hipertansiyon	Artmış Glomeruler kapanma
	Belirgin Diabetik Nefropati	Klinik Proteinüri veya m.alb. > 200 µg/dk				Kalıcı glomerulerde hipertrofi
İleri			30-10 ml/dk/1.73 m ²		Kalıcı hipertansiyon	Kalan glomerullerde hiperfiltrasyon
5			0-10 ml/dk/1.73 m ²	Azalma	Kalıcı hipertansiyon	İlerlemiş lezyonlar, glomeruler kapanma
	Üremi	Terminal dönem böbrek hastalığı				Glomerullerde kapanma

Tablo IV- Diabetik Nefropati Evrelemesi (42)

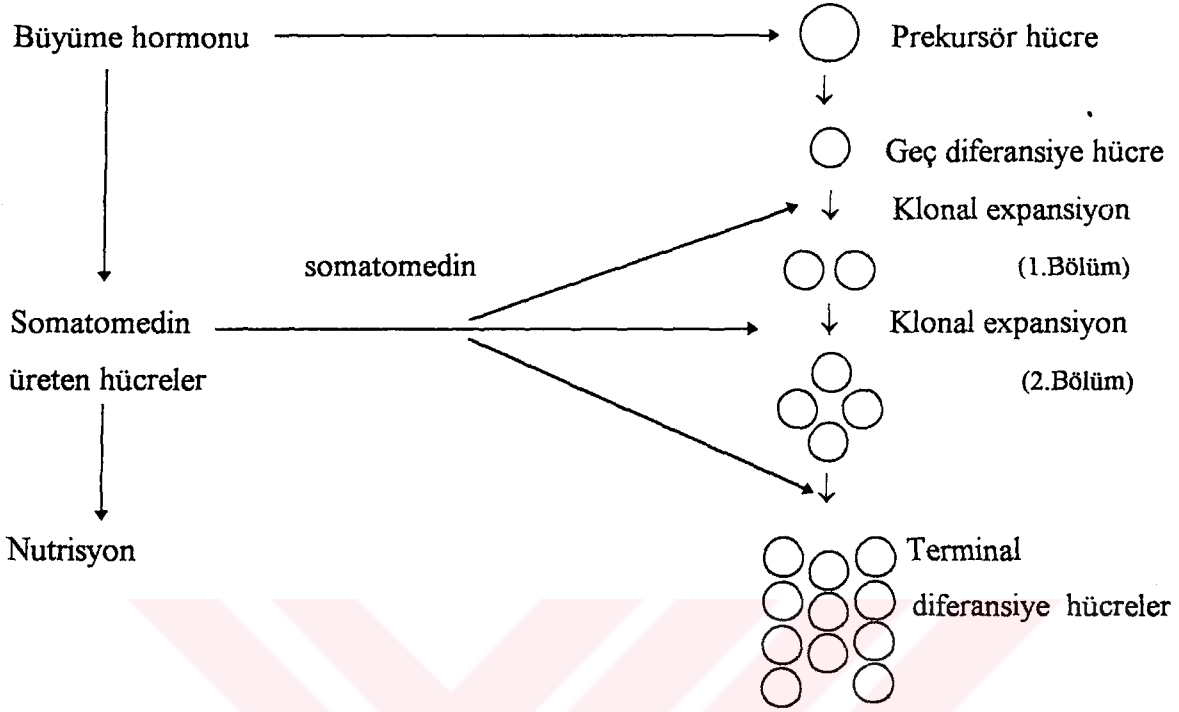
Diabetik Nefropati, Büyüme Hormonu (BH), ve İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri

(İnsülin like growth faktör 1= IGF -1).

Büyüme hormonu 127 aminoasit prekürsöründen oluşan 191 aminoasitlik bir polipeptid zincirinden gelişir. Büyüme hormonu gen kompleksi 17. kromozom q22-24 bölgesine yerleşmiş 5 genden oluşur. Bu genler: 1- GH 1, 2- CSHP 1 (Korionik somatotrop hormon pseudogen), 3- CSH 1 (Korionik somatotropin), 4- GH 2 (Gebelikte aktif olan plasental BH) ve 5- CSH 2'dir. (44-46).

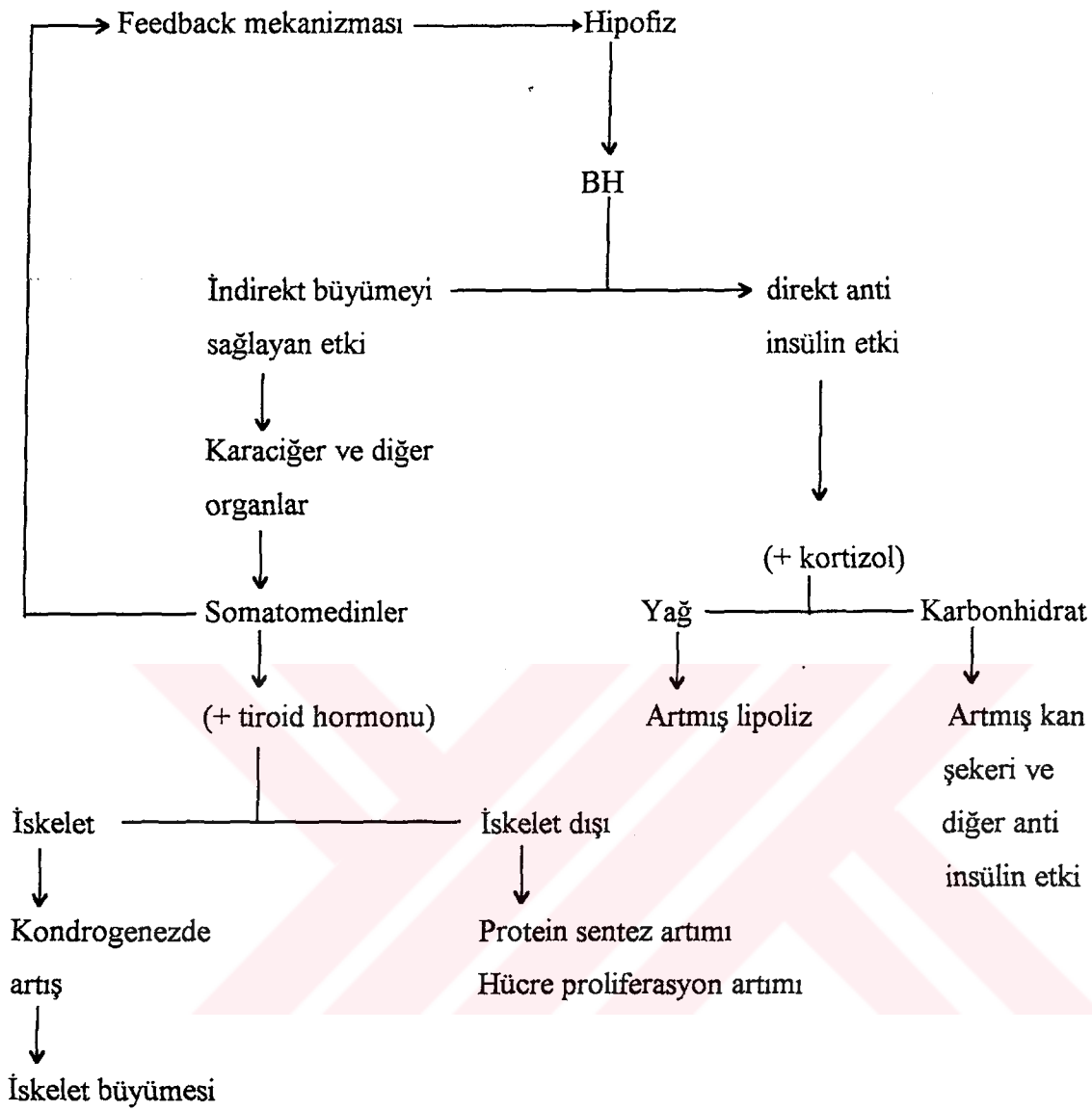
BH izomerleri biyolojik aktivitelerine göre değişkenlik gösterirler. İlk aktivite intakt moleküldedir. Diabetojenik özellikler C-7 terminali ve orta bölgesinden kaynaklanır. N terminal ucunun insüline benzer etkilerinin olması da ilginçtir (46).

Hipofizer büyüme hormonu postnatal yaşamda özellikle normal vücut yapısının gelişmesinde esas etkili hormondur. Somatik büyüme hızının stimülasyonu yanısıra BH aynı zamanda diabetojeniktir ve hiperinsülinemiye neden olarak insülin direnci oluşturur. BH'nin aminoasit transportu ve protein sentezi üzerine uyarıcı etkileri hormonun invitro kullanımı ile gösterilmiştir. Bu bulgular ve BH ile tedavi edilen hayvanlarda yapılan incelemeler BH'nin sadece hücre replikasyonunu etkilemediği aynı zamanda somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörü 1 (insülin benzeri growth faktör 1= IGF I) gibi mitojenik ajanların dolaşımdaki konsantrasyonlarını indirekt olarak arttırarak hücre replikasyonunu arttırdıkları bulunmuştur. Bu yüzden büyüme hormonunun büyüme hızlandırıcı etkisi için primer hedef organ karaciğerdir ve vücutta BH'ye bağlı büyüyen diğer organlarda direkt hormon etkisiyle gelişim göstermezler (Şekil 2) (47-49).



Şekil 2 : Büyüme hormonu etki mekanizmaları.

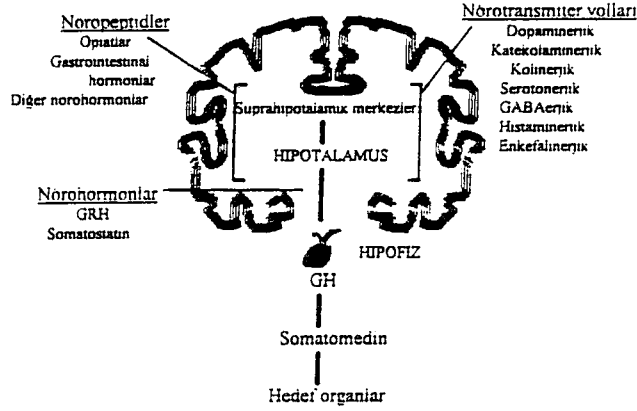
Green teorisine göre BH direkt olarak andiferansiye prekürsör hücreler üzerine etki eder ve olgun hücrelere dönüşümünü sağlar. BH ayrıca komşu hücrelerde somatomedin üretimini de stimüle eder ve böylece diferansiye hücrelerin klonal gelişimi uyarılmış olur (50) (Şekil 3)



Şekil 3 : Büyüme hormonunun periferik etkilerinin şematizasyonu.

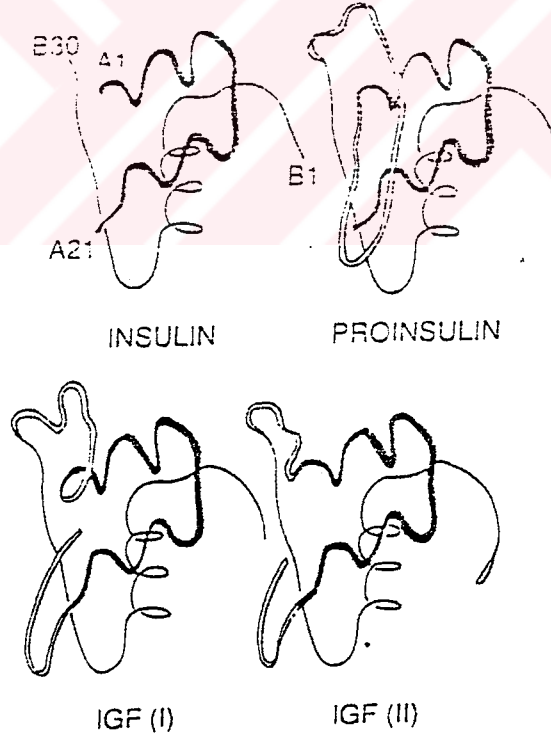
BH'nun kortizol ile sinerjistik ve insülin ile antagonistik direkt etkileri, diabetojenik ve lipolitik etkilerini ve önemli karaciğer enzimlerinin stimülasyonu içerir. İndirekt büyümeyi sağlayan etkileri ki bunlar insüline benzerdir ve kortizol antagonistidirler, somatomedinlerce oluşturulduğu düşünülmektedir. Somatomedinler BH salınımı üzerine (-) feedback gösterirler ve bunu somatostatini stimüle ederek veya direkt olarak BH salgılatıcı faktör etkisinin antagonize etmek yoluyla gösterirler. Bunların yanısıra

hipotalamus ya da daha üst seviyelerden salgılanan başka pek çok nöropeptid ve nörotransmitterlerinde BH salınımını etkilediği bugüne dek yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Şekil 4) (51).



Şekil 4 : Hipotalamus - Hipofiz aksı

Peptid hormonların insüline benzer growth faktör ailesi insülin, IGF-1 ve IGF-2'yi içerir (Şekil 5).



Şekil 5: Tahmini IGF peptid ailesinin tersiyer yapısı. Kalın çizgi A zincirini, çift hatlı çizgi C zincirini göstermektedir. Buda A ve B zincirlerini veya D uzantısını A zincirine bağlar.

BH etkisini direkt olarak karaciğerden IGF I salgılatarak gösterir. Etkisini 5. kromozomdaki p13.1-12 bölgesinde kodlanmış olan spesifik somatotropik reseptörlere bağlanmış olarak yapar (44,51).

İnsüline benzeyen growth faktör 1 ve 2 büyük oranda karaciğerde ve az oranlarda ekstrahepatik dokularda yapılırlar. Somatomedin C adı da verilen IGF I hücre düzeyinde büyümeyi uyarıcı etkisinde olan 7.5 KD ağırlığında bir proteindir. IGF I kan düzeyleri BH'na bağlıdır, hipopitüitarizmde düşük, akromegali de ise yüksek değerler bildirilmiştir (52-55).

İnsülin primer olarak vücudun metabolik fonksiyonlarının düzenlemede etkiliyken IGF'ler büyüme ve gelişmeyi sağlarlar (Protein sentezi ve glikoz transportu). Karaciğerde IGF I yapımı büyüme hormonuyla beraber insülin düzeyi ve beslenme tablosuna bağlıdır. Diğer taraftan IGF 2 BH'nun durumuna daha az bağımlıdır. Dolaşımdaki IGF I'in asıl görevi longitudinal kemik büyümesini sağlamaktır (IGF I'in klasik endokrin fonksiyonu). Lokal doku düzeyinde IGF-1 yapımı BH'na daha az oranda bağımlıdır ve burada IGF'ler spesifik lokal fonksiyonları etkilemek üzere görev alırlar (Otokrin ve parakrin fonksiyonlar) (54-56).

IGF'lerin biyolojik etkileri spesifik membran reseptörlerine bağlanmalarıyla oluşur. Her peptid kendisinin homolog reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. Ayrıca ligantları diğer reseptörlere daha düşük afinite ile bağlanırlar. İnsülin ve IGF I reseptörleri 2 α subgrubundan oluşan heterotetromer yapısındadır ve tamamen ekstrasellüler olarak bulunup ligant bağlanmasında görev alırlar. Ayrıca sitoplazmalarında tirozin kinaz içeren transmembran zincirlerine sahip iki adet β subgrubu da vardır. α subgruplarına ligant bağlanmasını takiben tirozin kinaz aktivasyonu bu reseptörlerin tüm biyolojik aktivitelerinin oluşmasına neden olur. IGF'ler 6 spesifik insüline bağımlı büyüme faktörü bağlayıcı proteine (IGF BP) dolaşımda ve ekstrasellüler sıvılarda yüksek afinite ile bağlanırlar (57,58).

IGF-1 ve IGF-2 proinsülin ve relaksinle benzer yapıdadır. IGF geni 12. kromozom'un q22-24 bölgesinde yer alır ve bu bölge ilk 134 aminoasiti paylaşan iki farklı IGF I prekürsör moleküllerini kodlar. IGF-1 dolaşımda beş farklı taşıyıcı proteine bağlanır; IGFBP 1, IGFBP 2, IGFBP 3, IGFBP 4, IGFBP 5. IGFBP 1 BH'dan bağımsızdır ve

insülininden bağımsız olarak serum glikoz konsantrasyonu ile düzenlenir. IGFBP 2'nin fizyolojik önemi belirsizdir. IGFBP 3 ise glikozillenmiş tek taşıyıcı proteindir. Hem IGFBP 2 ve IGFBP 3 BH'ye bağlı proteinlerdir. Son yıllarda ana IGF bağlayıcı protein olan insülin like growth binding protein3 (IGFBP 3) düzeylerinin büyüme hormonu sekresyonuna bağlı olduğu ve bu düzeylerin ölçümünün büyüme hormonu eksikliğinin tanısında değerli olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca IGFBP 3 düzeylerinin büyüme hormonu sekresyonunun pulsatil karakterinden etkilenmemesi, küçük yaşta çocuklarda düzeylerinin tespit edilebilecek sınırlar içinde olması ve beslenme durumundaki değişikliklerden IGF I düzeylerine göre daha az etkilenmesi bu ölçümlerin tanısai değerini arttırmaktadır (59,60).

Bu taşıyıcı proteinlerin IGF'leri dolaşımında yıkımdan koruyarak yarı ömürlerini uzatmak, dolaşım dışına çıkartmak ve IGF-1 reseptörüne ulaştırmak gibi önemli rolleri vardır. Ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyinde taşıyıcı proteinler IGF ile ilişkilerini biyolojik aktivitelerini reseptör üzerinde hem artırarak hem de inhibe ederek etkili olurlar (6).

IGF'nin serum konsantrasyonu çocukluk çağı boyunca giderek artar ve beslenme durumu, seks hormonları ve tiroid hormonu ile yakın ilişki gösterir. Adölesan çağda serum IGF-1 düzeyleri belirgin olarak artar ve kronolojik yaştan çok pubertel dönem ve kemik yaşı ile bağlantı gösterir. IGF-1 düzeylerinin iskelet epifizleri üzerine etkisi muhtemelen parakrin bir etkidir. BH eksikliği, karaciğer hastalığı, malnutrisyon ve psikososyal cücelik durumlarında IGF-1 düzeyleri azalır (59).

IGF-1 düzeyleri BH düzeyini yansıtırlar ve BH eksikliği teşhisinde kullanılırlar. Sağlam çocuklarda düzeyler doğumdan puberteye dek giderek artar ve genelde artış piki kızlarda erkeklerden 2 yıl önce ortaya çıkar. IGF-1 düzeyinin ölçümünün BH yetersizliğinde bir test olmasının gerektiği öne sürülmektedir. Ancak % 15 oranında bu düzeyler normal sınırlarda bulunmuştur. Aynı zamanda IGF'ler kanda proteinlere kuvvetle bağlandığından ve IGF-1 protein kompleksinin klirensi yavaş olduğundan plazma IGF-1 düzeyleri BH düzeyine oranla daha sabittir. Bu yüzden bazı otörler tek bir IGF-1 ölçümünün serum IGF-1 düzeyi hakkında yeterli bilgi verdiğini öne sürmektedirler. Yine de beslenmede yetersizlik ve hipotiroidide düşük düzey bulunabileceğinden IGF-1'in

büyüme hormonu düzeyini yansıtmada yeterli olmadığı ve tarama testi olarak kullanılmasının sakıncalı olduğu da belirtilmektedir (24,25,54,55,61-69).

Glomerüler filtrasyon hızı IDDM'li hastalarda sıklıkla artmıştır (Hiperfiltrasyona bağlı) ve bu diabetik nefropatinin gelişiminde önemli bir neden olabilir. Ayrıca büyüme hormonu salgılatıcı hormona (GHRH) BH cevabı da normal kişilere oranla daha yüksektir. Daha önce Blankenstjn ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışma da bu bulguları destekler yöndedir. Ancak BH'nin nasıl olupta renal vasküler direnci azalttığı ve GFR ile beraber efektif renal plazma kan akımını arttırdığı bilinmemektedir. Hirschberg ve arkadaşlarıyla (23) beraber Guler ve arkadaşları (71) bu konuda IGF'lerin rol oynayabileceğini ortaya sürmüşlerdir. Ancak Blakenstjn ve arkadaşları (70) çalışmalarında IGF düzeylerinin normalin alt hududunda olduğunu saptamış ve bu yüzden bu olayda etkilerinin olmadığını açıklamışlardır. Fakat IGF'lerin diğer organlardan da sekrete edilebileceği bilinmektedir. Yine farelerde yapılan çalışmalarda plazma konsantrasyonların da herhangi bir değişiklik olmadan böbreklerinde IGF I düzeylerinde artış bulunmuştur. Bu sebeple plazma düzeylerinde değişiklik olmaması lokal oluşumda fark olmadığını göstermez. Hansen ve arkadaşları (72) ise etkili glisemik kontrolün hem BH salınımını ve hem de GFR'yi azalttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde somatostatin analogları da IDDM'de artmış GFR'yi baskılar ve böbrek IGF I düzeyinde artma ve hipertrofiyi de önler (23,54,70-78).

Pubertede artmış BH düzeylerine paralel olarak IGF I düzeylerinde de artma saptanır. Bu dönemde gonadal steroid konsantrasyonlarında artma hipofizer BH sekretuar aktivitesini artırarak dolaşımdaki BH düzeyini artırır. IDDM'de bu artmış BH sekresyon ve /veya üretimide pubertede IGF-1 konsantrasyonlarının katlanmasına neden olur. Puberteden önce IGF-1 yapımı ise belirgin olarak azdır. Ayrıca prepubertal dönemde azalmış büyüme hormonu bağlayıcı protein düzeyleri BH reseptörlerinin azaldığının ve bir oranda BH'ye direnç olduğunun göstergesidir (17,79-82).

Yapılan pek çok çalışmada artmış BH salınımının IDDM'li hastalarda vasküler komplikasyonlarda özellikle retinopati ve nefropatide rol oynadığını göstermektedir. Salardi ve arkadaşları (83) BH ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğunu öne sürmüşler ve çalışmalarına göre ilişkinin büyük yaşlardaki hastalarda olduğunu vurgulamışlardır.

Davies ve arkadaşları (84) ise bu oranın küçük ama önemli olduğu ve artmasında eğer albümin /kreatinin oranı hesaplanırsa bu farkın ortadan kalktığını bildirmektedirler (2,9,83-86).

1993 yılında Bangstad ve arkadaşları (22) Tanner Evre II ve III'teki kız çocuklarda idrarda albümin ekskresyonunun pik yaptığını erkeklerde ise evre IV'e dek bu artışın olmadığını saptamışlardır. Bu bulgularıyla yazarlar nondiyabetik çocuklarda dahi puberte döneminde idrarda mikroalbüminürinin bulunabileceğini savunmaktadırlar (22, 87).

Sonuçta puberte idrarda albümin ekskresyonunun artmasında oldukça önemli bir faktör olabilir. Burada tartışılması gereken konu diyabetik hastalardaki bulguların normal fizyolojik değişikliklere mi bağlı, yoksa diyabetik metabolik ve hormonal disfonksiyonun sonucu mu olduğudur ? (9,22,88).

Çalışmamızda özellikle üzerinde durduğumuz ve çalışmamızın asıl konusunu oluşturan, puberte çağındaki IDDM'lu çocuklarda artmış IGF I düzeyinin GFR sonucunu arttırıp sonuçta mikroalbüminüriye neden olup olamayacağını ve bunun normal kontrollerle karşılaştırma sonuçlarını görmektir.

MATERYAL METODLAR

Tip 1 Diabetes Mellituslu Hastalar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde takip edilen ve yaşları 10 ile 19 arasında değişen (ortalama yaş 14.8 ± 2.70) 19 kız (ortalama yaş 14.84 ± 2.53) ile 19 erkek hasta (ortalama yaş 14.63 ± 2.60) çalışmaya dahil edildi (tablo V). Hastalık süreleri yeni tanı almış olandan 17.5 yıla dek olan süre içerisinde değişmekteydi (ortalama süre kızlarda 53.27 ± 40.06 ve erkeklerde 71.08 ± 69.45 ay). Tüm hastalar günde 2 kez subkutan olarak yapılan mikstard insülin tedavisi almaktaydılar. Hastalığın metabolik düzeylerini değerlendirmek üzere alınan HbA1C değeri ise kızlarda $\%8.92 \pm 2.67$ ve erkeklerde $\%7.63 \pm 2.12$ olarak bulundu.

Yaş (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (n=19)	Erkekler(n=19)	Kızlar(n=19)	Erkekler(n=19)
10-12 yaş	4 (% 21.05)	4 (% 21.05)	4 (% 21.05)	6 (%31.46)
13-14 yaş	5 (% 26.31)	5 (% 26.31)	5 (%26.31)	5 (%26.31)
15-16 yaş	5 (% 26.31)	5 (% 26.31)	5 (%26.31)	4 (%21.05)
17-18 yaş	5 (% 26.31)	5 (% 26.31)	5 (%26.31)	4 (%21.05)

Tablo V. Yaş gruplarına göre hasta dağılımı.

Kızlarda meme gelişimi değerlendirildiğinde ; 4 hasta evre 1, 4 hasta evre 2, 5 hasta evre 3 ve 6 hasta ise evre 4'te bulunuyordu. (tablo VI).

Göğüs Gelişimi Evresi	Hasta Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)
Evre I	4 (% 26.31)	5 (% 26.31)
Evre II	4 (% 26.31)	4 (% 26.31)
Evre III	5 (% 26.31)	5 (% 26.31)
Evre IV	6 (% 31.64)	5 (% 26.31)

Tablo VI. Tanner'e göre hasta ve kontrol grubu kızlarda meme gelişim evreleri.

Erkek hastalarda testis volümleri değerlendirildiğinde 2 çocukta 2 ml, 3 çocukta 3 ml, 2 çocukta 4 ml, 1 çocukta 5 ml, 1 çocukta 6 ml, 1 çocukta 8 ml, 1 çocukta 10 ml, 1 çocukta 14 ml, 2 çocukta 15 ml, 2 çocukta 18 ml, 1 çocukta 20 ml, 2 çocukta 22 ml olarak bulundu.

Hastalar testis volümlerine göre 1-3 ml, 4-7 ml, büyümenin hızla arttığı dönem olan 8-15 ml ve 16-22 ml olarak gruplandırıldılar (Tablo VII).

Testis Volümü (ml)	Hasta Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)
1-3	5 (% 26.31)	4 (% 21.05)
4-7	4 (% 21.05)	3 (% 15.78)
8-15	5 (% 26.31)	5 (% 26.31)
16-22	5 (% 26.31)	7 (% 36.80)

Tablo VII. Tanner'e göre hasta ve kontrol gruplarında ml cinsinden testis volümleri

Olca Neyzi ve arkadaşlarının (89) Türkiye'de yaptıkları sağlam çocuklardaki boy ve kilo porsentillerine göre değerlendirildiğinde vücut ağırlığı ve boy olarak 2 hasta 3 porsentilin altında diğer tüm hastalar 3 ile 97 porsentil arasında bulunuyordu. Hastaların hiçbirisi araştırma evresinde insülin dışında ek bir ilaç almıyordu ve fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Yine tüm hastaların rutin idrar incelemeleri normal olarak bulundu ve idrar yolu enfeksiyonuyla uyumlu olabilecek her hangi bir klinik yakınmalarında yoktu (89,90).

Kontrol Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniği'ne değişik nedenlerle başvuran 38 öğrenci kontrol grubu olarak alındı. Bu öğrencilerden özellikle başvurdukları anda herhangi bir hastalığı olmayanlar tercih edildi. Fizik muayene ve idrar incelemeleri yapıldıktan sonra sağlam olarak kabul edilenler çalışmaya alındı. Bu grupta 19 sağlam çocuğun yaşları 10 ile 19 arasında değişiyordu (ortalama yaş 14.78 ± 2.59). Yaşları 10 ile 19

arasında olan (ortalama yaş 14.68 ± 2.58 yıl) 19 kız ile yaşları 10 ile 19 arasında olan (ortalama yaş 14.05 ± 2.61) 19 erkek çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu kızlar göğüs gelişimine göre değerlendirildiğinde 5 çocuk evre 1, 4 çocuk evre 2, 5 çocuk evre 3, 5 çocuk evre 4'te bulundu. Erkek hastalarda testis volümleri değerlendirildiğinde 2 çocukta 2 ml, 3 çocukta 3 ml, 2 çocukta 4 ml, 1 çocukta 5 ml, 1 çocukta 6 ml, 1 çocukta 8 ml, 1 çocukta 10 ml, 1 çocukta 14 ml, 1 çocukta 15 ml, 2 çocukta 18 ml, 1 çocukta 20 ml, 2 çocukta 22 ml testis volümleri saptandı. Bu grupta yer alan hastaların tümü yine Neyzi ve arkadaşlarının (89) Türk çocukları kriterlerine göre 25 ile 90 porsentil arasında bulunuyorlardı (89,90).

Örnek Toplanması

Diabetli ve kontrol grubu olan tüm hastaların 24 saatlik idrarları toplandı. Bunun için tüm hastalardan ve kontrol grubu sağlam çocuklardan sabah ilk kalktıkları idrarı tuvalete yapmak kaydıyla geri kalan idrarlarını tüm gün ve gece süresince 24 saat boyunca aynı kap içinde toplamaları ve ertesi günkü ilk idrarlarını da bu kabın içine yapmaları istendi. İdrarlar aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarına getirildi ve hem 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi ve hem de glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında gerekli kreatinin ölçümü için kullanıldı.

İdrarda Mikroalbümin Düzey Ölçümü

Beckman immüno kimyasal sistemleri kullanılarak idrar örnekleri $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi, prezervatif kullanılmadan ve örnekler kan ile karıştırılmadan 10 dakikada 3000 devirde santrifüj yapıldı. Böylece tüm hücre artıkları ve diğer artıklar idrardan uzaklaştırılmış oldu. İlk basamakta 1:1296'lık dilüsyonda kalibratör 3 antijenden dilüe edildi. P/N 663630 yüksek albüminli idrar örneklerini dilüe etmek amacıyla kullanıldı. Hastalarda 24 saatlik olarak hesaplanan değerler laboratuvar kriterlerine göre normal 2.0-9.9 mg/dl olmak üzere hesaplandı. Uluslararası diabet cemiyetinin kurallarına göre nefropatinin değerlendirmesini yapmak amacıyla bulunan değer $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'ya çevrildi ve bu değerinde üst hududu $20 \mu\text{g}/\text{dk}$ olarak kabul edildi.

Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kreatinin klirensi yöntemi ile hesaplandı. Bunun için hastalardan 24 saatlik idrarlarını getirdikleri gün kan kreatinin düzeyleri alındı ve flame fotometre ile normal değerleri 0,4-0,9 mg/dl arasında olmak üzere değerlendirildi.

GFR= İdrar kreatinin x dakikalık idrar volümü / Plazma kreatinin yöntemi ile hesaplandı. Dakikalık idrar volümünü bulmak amacıyla 24 saatlik idrar volümü 1440'a (24saatX60 dakika) bölünerek bulundu.

Her hastada saptanan bu değer tüm hastaların metre kare olarak vücut yüzeyleri normal erişkin vücut yüzeyleri olan 1.73 m²e göre ayarlanarak düzenlendi. Bunu da saptamak amacıyla; bulunan değer X 1.73 m²/hastanın vücut yüzeyi olarak hesaplandı. Tüm hastalarda normal sonuçlar 85-135 ml/dk/1.73 m² olarak kabul edildi.

Serum İnsüline Benzer Growth Faktör 1 Düzeyi (IGF-1)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında IGF I düzeyinin çalışılmasında:

Ekstrakt yöntemi ile her hasta için 1 plastik disposable tüp alındı ve her işaretlenmiş tüpe 50 µl pipet ile hasta serum örneği konuldu. Bunun üzerine 50 µl ekstraksiyon solüsyonu eklendi ve oda ısısında 10 dakika süre ile enkübe edildi. Daha sonra 50 µl nötrolizasyon solüsyonu her tüpe konuldu ve tüm örnekler nötralize edildi.

Örnek Prosedür

Tüm örnekler oda ısısında kullanımdan önce karıştırıldı.

- 1- Total sayım için 2 kaplanmış plastik tüp işaretlendi.
- 2- 50 µl standart örneği kontrol ve ekstraktlar uygun tüpe konuldu.
- 3- 200 µl anti IGF-1 (I-125) örneği tüm tüplere eklendi.
- 4- Tüpler karıştırıldıktan sonra oda ısısında 180 devir/dk santrifüjde 3 saat kadar çalkalandı.
- 5- Total sayım tüpü dışında tüm tüpler aspire edildi. Tümünü absorban materyal üzerinde 1 ile 2 dakika kadar direne edildi ve normal pozisyona getirilmeden önce damlacıkları uzaklaştırmak için tüpler kurutuldu.

6- Total sayım tüpü haricinde tüm tüplere 3 ml deiyodinize su eklendi. Total tüp dışında tüm tüpler hızla boşaltıldı.

7- Aynı işlem 3 defa yıkamayla birlikte 2 kez yinelendi.

8- 1 dakikada gama sayıcı cihazla tüm tüplerde sayım yapıldı.

Sonuçlar: Net dakika cpm değerini bulabilmek amacıyla 0 ng/ml standart tüplerin ortalama dakika sayıları (cpm) tüm cpm'den çıkartılarak elde edildi. Her standart, kontrol ve hasta örneği için ortalama cpm veya bağlı cpm/total cpm hesaplandı.

Beklenen Normal Değerler: Bu referans değerlerine göre yapılan çalışmalarda ;

IGF-1 konsantrasyonu normal yetişkinlerde 254 ± 7.2 ng/ml

akromegalide 633.6 ± 31.2 ng/ml

gebeliğin 3. haftasında 320-390 ng/ml

olarak bulunmuştur. (Coated Tube Immunoradiometric Assay (IRMA) kit

Diagnostic system Laboratories)

Kan Basınçları

Çocuk oturur pozisyonda iken sağ kolundan uygun manşonla civalı sfigmomanometre ile ölçüm yapıldı. Tüm hastalarda ölçümler glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri tamamlandıktan sonra aynı kişi tarafından ölçüldü.

Glikozile Hemoglobin Düzeyi

Glikozile hemoglobin (HbA1C) kromatografik ve spektrofotometrik olarak normal düzeyi %4-6 arasında olmak üzere ölçüldü.

Böbrek fonksiyon Testleri

Kan sodyum, potasyum, üre azotu(BUN), ve kreatinin değerleri normal düzeyleri sodyum için 135-145 mmol/L, potasyum için 3.5-5mmol/L, BUN 10-22 mg/dl ve kreatinin 0.4-0.9 mg/dl olmak üzere flame fotometre ile ölçüldü.

İstatistik Metodları

Normal ve diabetik çocukların arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması unpaired student t test ile yapıldı. Cinse bağlı analizlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden “Mann Whitney U testi” kullanıldı.Tüm sonuçlar Stat-view paket programı ile yapıldı. (Mikrosta pocket program)



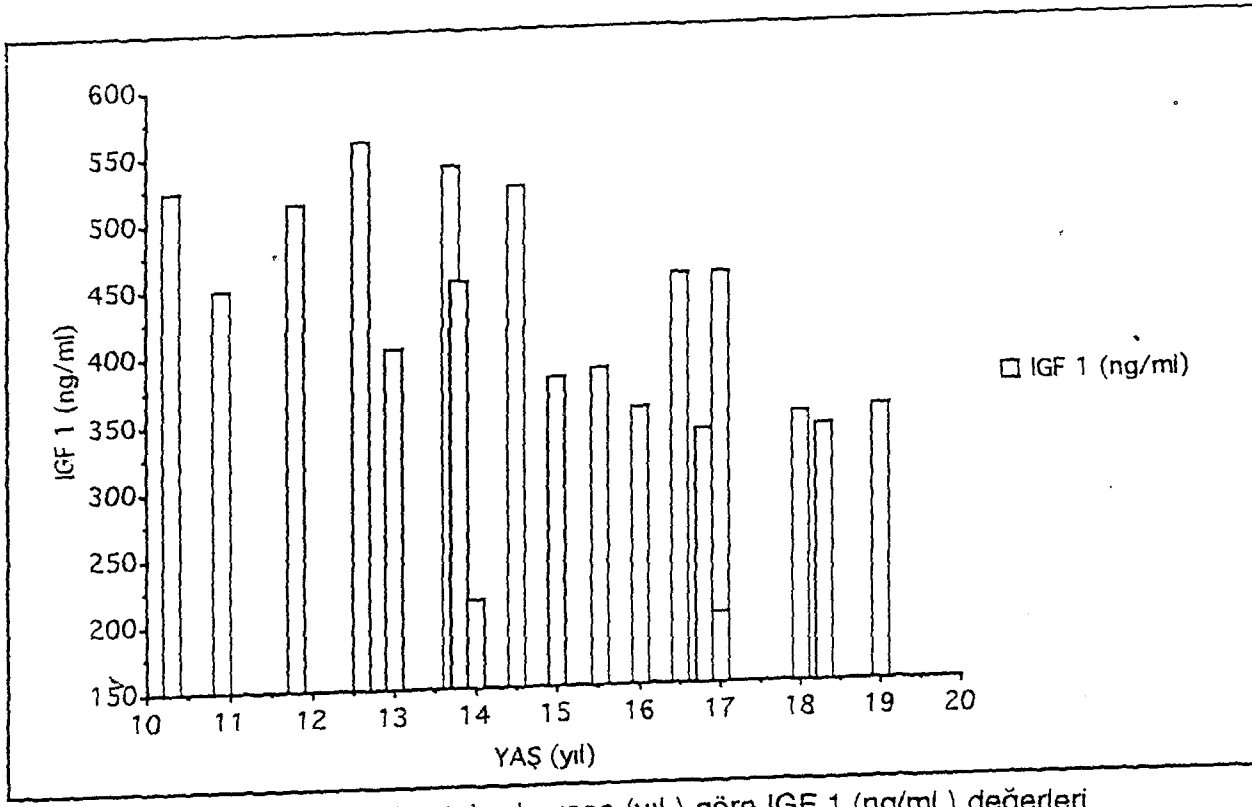
BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının IGF I, 24 saatlik idrarda mikroalbümin ve GFR karşılaştırmaları, ardından hasta ve kontrol grupları tek tek alınarak artmış IGF I düzeyinin GFR ile karşılaştırılması yapıldı. IDDM'li hastalarımızda kontrol grubuna oranla IGF I düzeyi belirgin olarak artmıştı (Hasta kızlarda ortalama 410.00 ± 94.00 ng/ml ve erkeklerde 426.73 ± 88.55 ng / ml ve kontrol grubu kızlarda ortalama 199.00 ± 16.07 ve erkeklerde 201.00 ± 17.71 ng / ml ($p < 0.005$) (Tablo VIII)

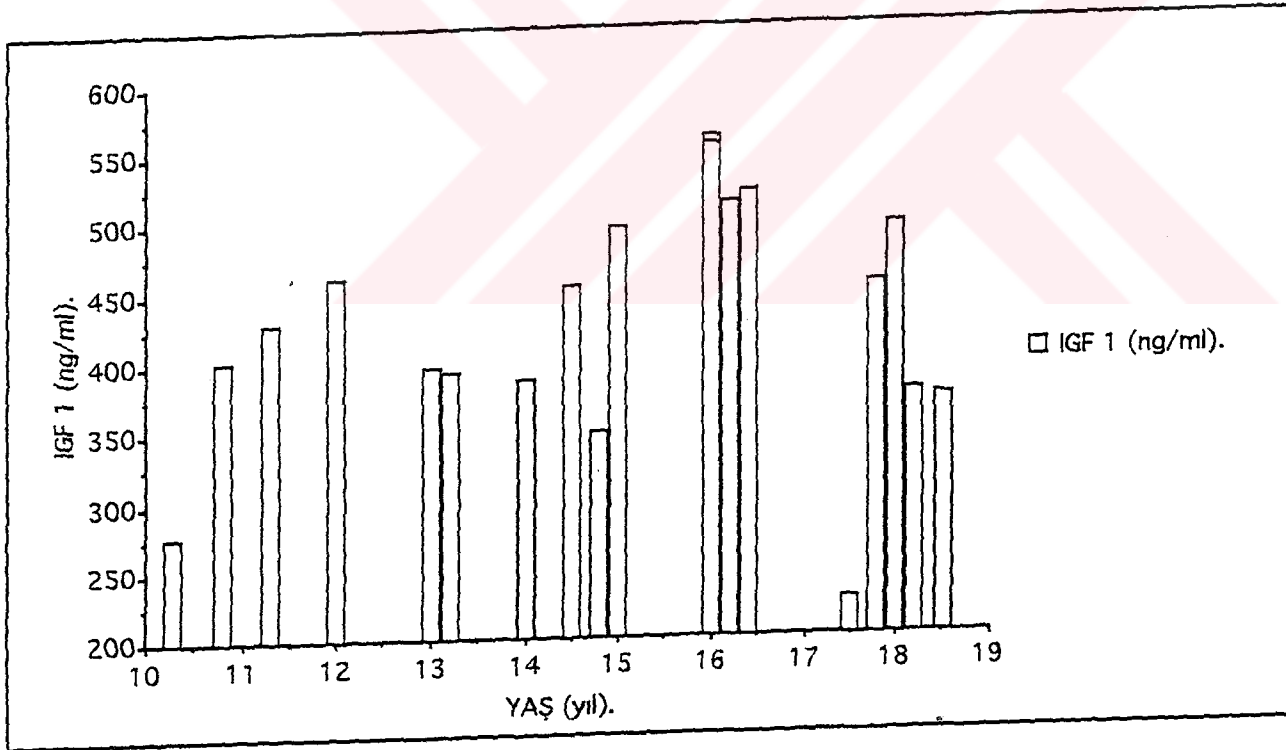
Yaş (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (ng/ml) (n=19)	Erkekler (ng/ml) (n=19)	Kızlar (ng/ml) (n=19)	Erkekler (ng/ml) (n=19)
10-12	496.60	391.50	214.00	194.10
13-14	432.00	395.20	198.60	199.80
15-16	383.80	528.40	197.20	216.25
17-18	341.40	384.80	190.00	197.50

Tablo VIII. Hasta ve kontrol gruplarının IGF I düzeylerinin yaşa göre dağılımı (n=38) ($p < 0.05$).

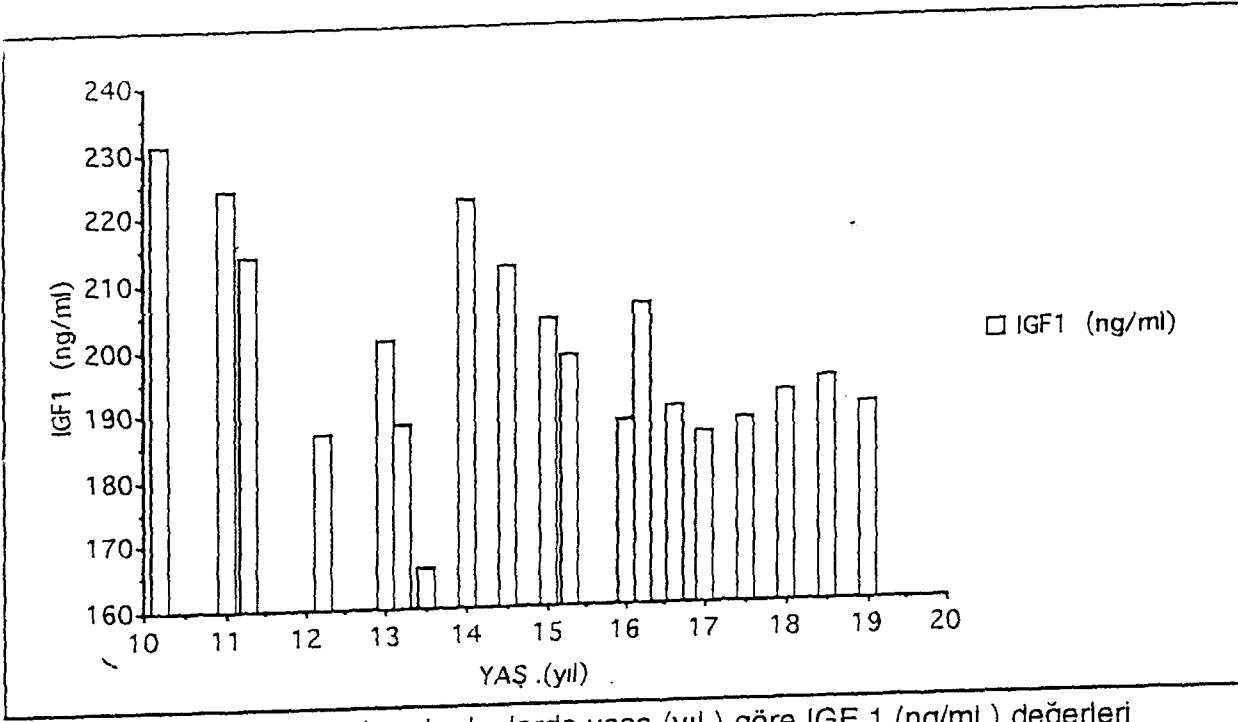
IGF I düzeyleri hasta grubunda özellikle kızlarda 10-12 yaş grubu diğerlerine oranla daha yüksek değerler gösteriyordu. Bu daha önce literatürde yayınlanan çalışmalarla uyumluydu. Aynı artış erkeklerde ise 15-16 yaş grubunda görülmekteydi. Bu durumda yine literatürde daha önce belirtilenlerle uyum göstermekteydi (Grafik 1 ve 2). Benzer sonuçlar kontrol grubunda da bulundu (Grafik 3 ve 4) Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise IGF I düzeyi her yaş grubunda hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$).



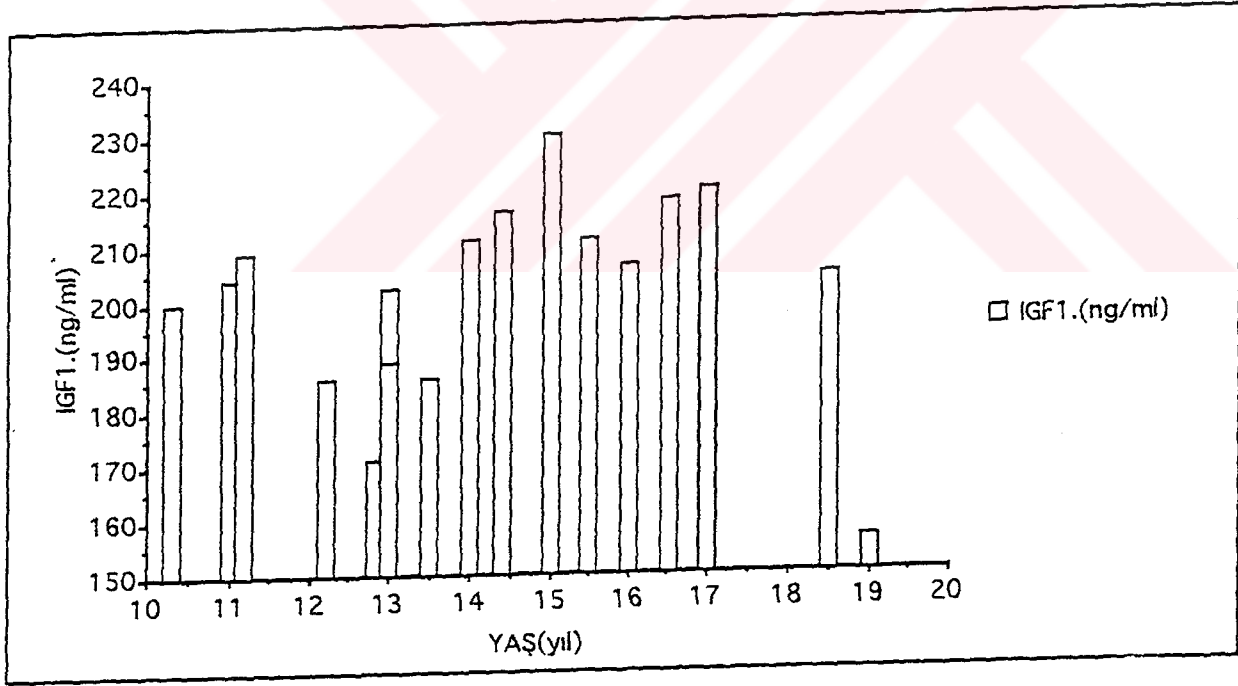
Grafik 1 Kız hastalarda yaşa (yıl) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri
($p < 0.05$)



Grafik 2 Erkek hastalarda yaşa (yıl) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri
($p > 0.05$)



Grafik 3 Kontrol grubu kızlarda yaşa (yıl) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri
($p < 0.05$)



Grafik 4 Kontrol grubu erkeklerde yaşa (yıl) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri
($p < 0.05$)

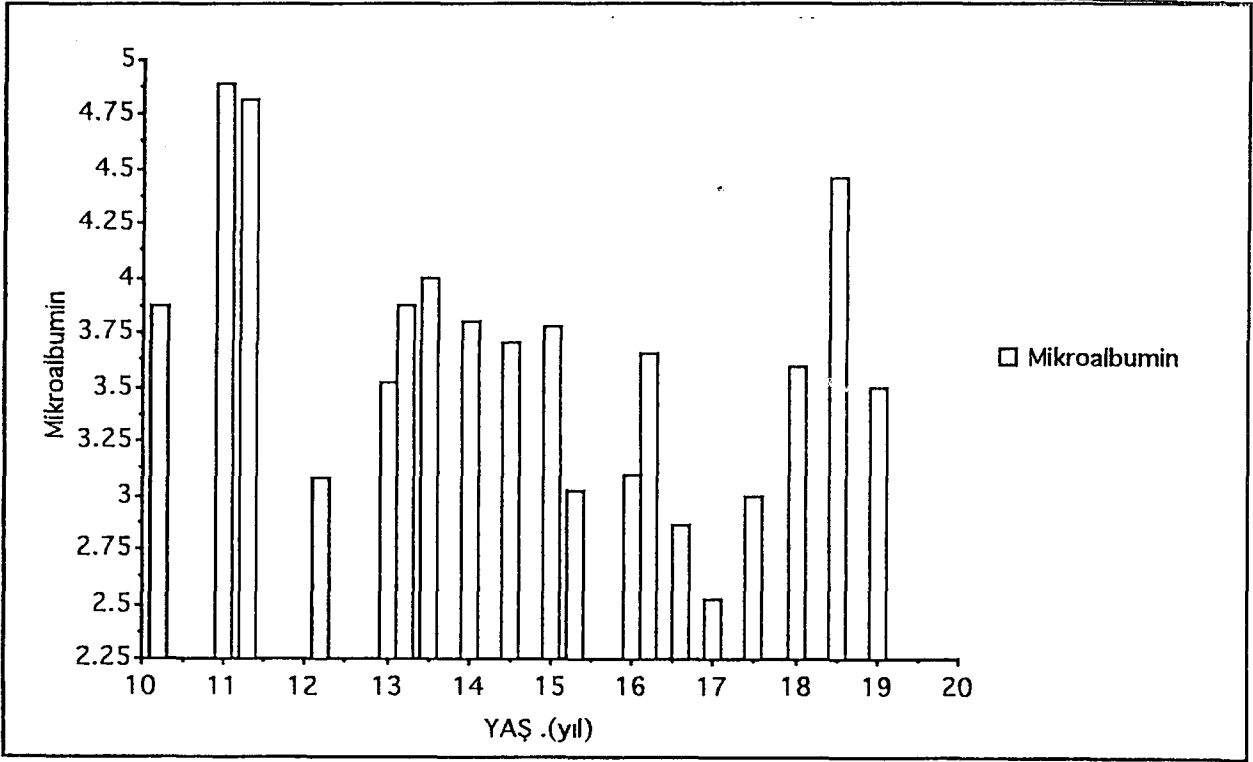
IDDM'lu ve sağlam çocuklar arasında GFR karşılaştırıldığında da benzer şekilde her yaş grubunda ki hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek değerler bulundu (Hasta kızlarda ortalama 107.00 ± 34.45 ml / dk/ 1.73 m² erkeklerde 99.40 ± 26.18 ml/dk/ 1.73 m² ve kontrol grubu kızlarda ortalama 83.36 ± 10.84 ml/dk/ 1.73 m² ve erkeklerde 87.15 ± 14.11 ml/dk/ 1.73 m²) ($p < 0.005$)

İki grup arasında mikroalbümin düzeyleri araştırıldığında hasta grubunda özellikle kızlarda kontrollere oranla belirgin artmış olarak saptandı. (Hasta grubu kızlarda ortalama 51.30 ± 92.55 µg/dk ve erkeklerde 53.11 ± 86.75 µg/dk kontrol grubu kızlarda ortalama 3.63 ± 0.63 µg /dk ve erkeklerde 3.68 ± 0.84 µg/dk) Ancak burada saptadığımız sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo IX).

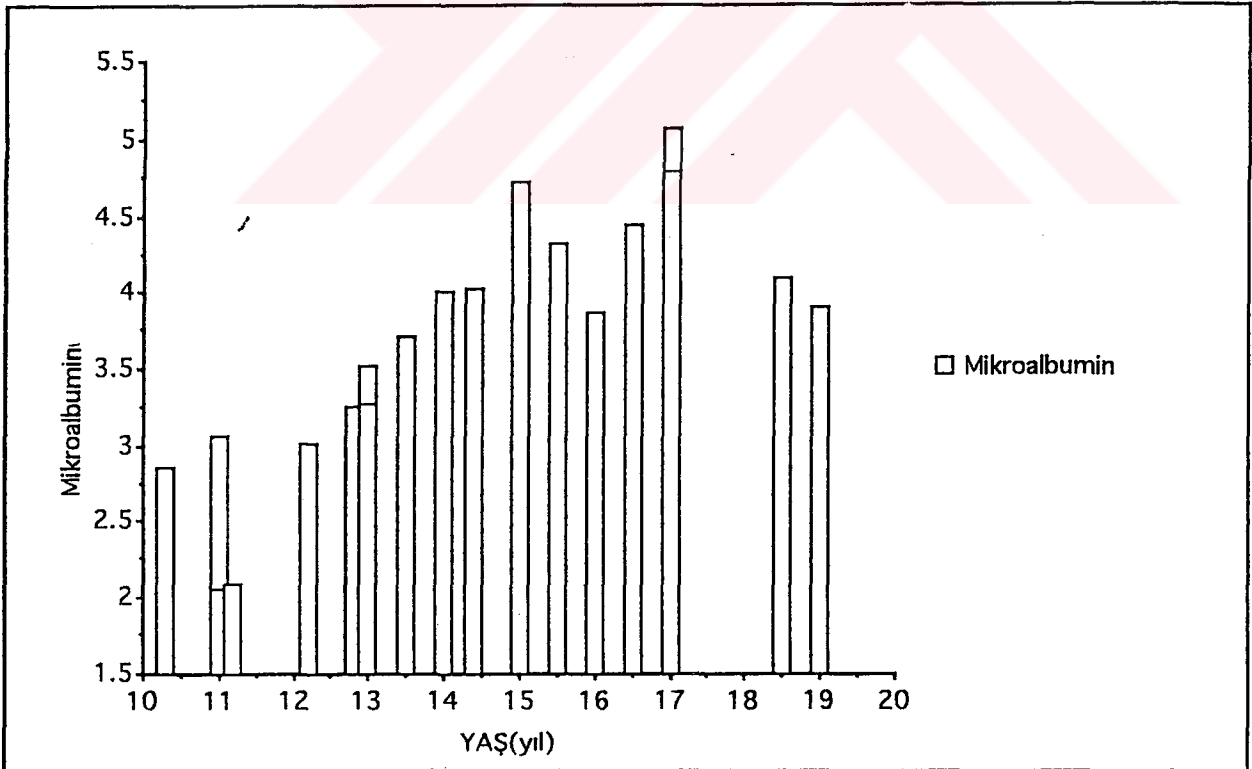
Yaş (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (n=19)	Erkekler(n=19)	Kızlar (n=19)	Erkekler (n=19)
10-12	8.22	11.05	4.15	2.72
13-14	50.80	21.96	3.79	3.70
15-16	54.38	82.86	3.26	4.34
17-18	74.94	88.50	3.43	4.44

Tablo IX. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa göre mikroalbüminüri (µg/dk) değerleri ($p > 0.05$).

Tablodan da görüldüğü gibi hasta grubunda hem kız, hem de erkeklerde 15-18 arası yaş gruplarında idrar mikroalbuminürisi artmaktaydı. Kontrol gruplarında ise kızlarda anlamlı olarak artan yaş ile mikroalbuminüri azalırken, erkeklerde artış göstermekteydi ($r = - 0.433$ $p < 0.05$). Bu da bize kızlarda özellikle 10-12 yaşlarda erkeklerde ise 15-16 yaş civarında hızlı artış gösteren büyüme hormonuna bağlı olarak mikroalbuminürinin ortaya çıktığını düşündürdü (Grafik 5-6).

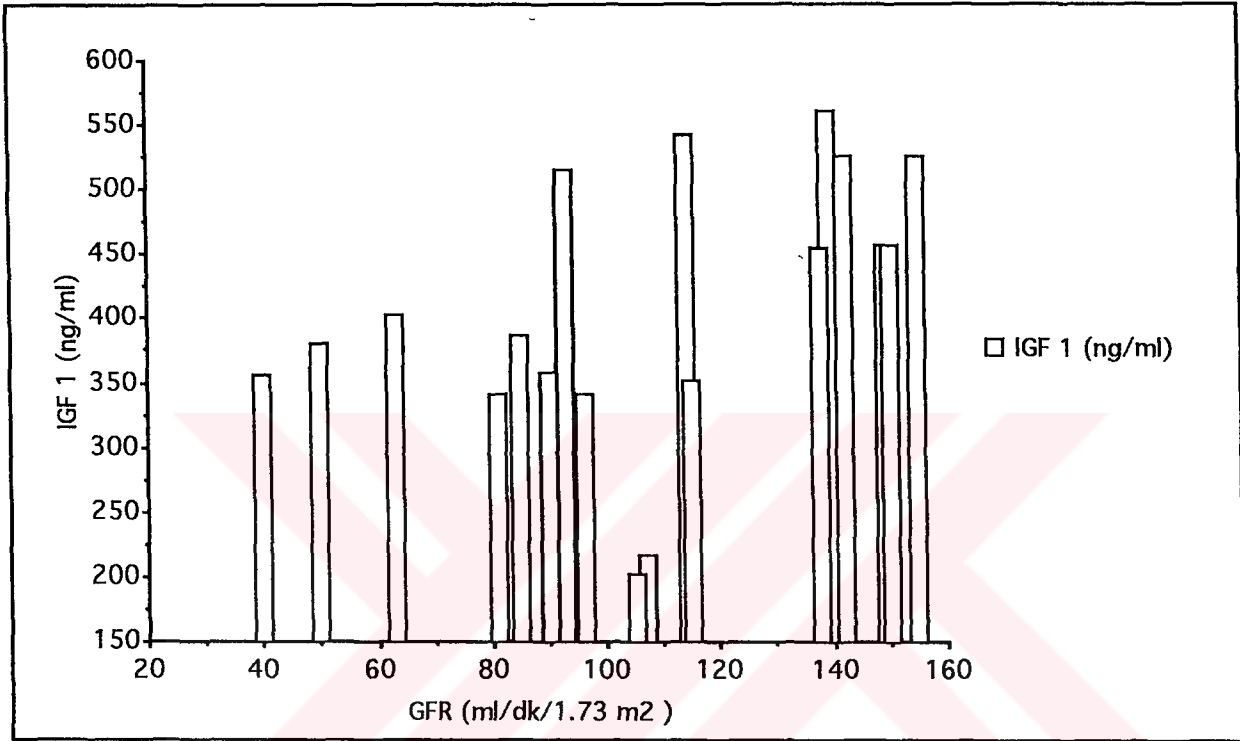


Grafik 5 Kontrol grubu kızlarda yaşa (yıl) göre mikroalbumin ($\mu\text{g/dk}$) değerleri ($p < 0.05$)

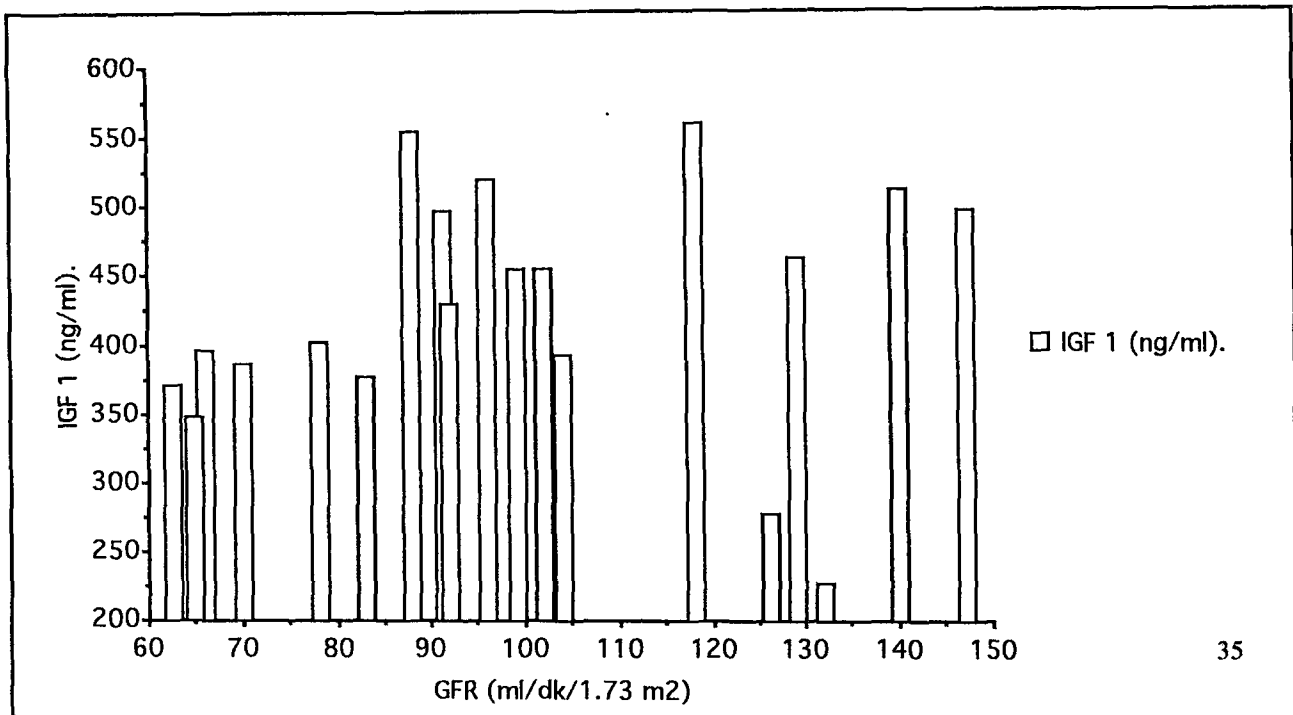


Grafik 6 Kontrol grubu erkeklerde yaşa (yıl) göre mikroalbumin ($\mu\text{g/dk}$) değerleri ($p < 0.05$)

Bu arada araştırmaya konu oluşturan önemli faktörlerden biriside hastalarda artış gösteren IGF I düzeyleri ile GFR arasındaki ilişkiydi. Kız hastalarda yüksek IGF I düzeyleri anlamlı olarak yüksek GFR ile uyum gösterirken ($r = 0.468$ $p < 0.05$), erkeklerde istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi (Grafik 7 ve 8). Kontrol grubunda ise hem kız ve hem de erkeklerde IGF I düzeyi arttıkça GFR'de de belirgin artış görülmekteydi ($p < 0,05$)



Grafik 7 Kız hastalarda GFR (ml/dk/1.73 m2) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri ($p < 0.05$)



Grafik 8 Erkek hastalarda GFR (ml/dk/1.73 m2) göre IGF 1 (ng/ml) değerleri ($p > 0.05$)

IGF I düzeyleri pubik kıllanma ile karşılaştırıldığında kızlarda hasta grubunda özellikle Evre I'de artış görülmüştür. Bu daha önce literatürde yayınlanan kız çocuklarındaki Evre II ve III dönemindeki hızlı büyümeyle orantılı bulunmadı. Erkeklerde ise literatürde belirtildiği gibi özellikle Tanner'e göre pubik kıllanmanın IV. evresinde hızlı büyüme ve büyüme hormonu düzeyindeki artış aynı oranda saptandı. Diğer gruplara oranla hastalar pubik kıllanma Evre IV'te belirgin IGF I düzey artışı gösterdiler. (Tablo X). Kontrol gruplarında ise anlamlı bulunmamakla beraber kızlarda evre I, erkeklerde ise evre IV'te bu artış mevcuttu.

Pubik kıllanma evresi	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (ng/ml) n=19	Erkekler (ng/ml) n=19	Kızlar (ng/ml) n=19	Erkekler (ng/ml) n=19
Evre I	520.0	368.3	223	198
Evre II	413.3	372	195	190.25
Evre III	408.6	445.33	197	203.66
Evre IV	252.6	477.16	195.5	216.25
Evre V	474	422.25	190.5	197.50

Tablo X. Tanner'e göre hasta ve kontrol grubunda pubik kıllanma evrelemesine göre IGF I düzeyleri ($p>0.05$).

Meme gelişimi ve IGF I düzeyleri karşılaştırıldığında hem hasta hem de kontrol grubunda pubik kıllanmada olduğu gibi özellikle Evre I'de artış gözlenmiştir (Tablo XI)

Göğüs Gelişimi Evresi	Hasta Grubu n=19	Kontrol Grubu n=19
Evre I	470.75	211.4
Evre II	329.5	192.5
Evre III	397.2	194.8
Evre IV	434.6	196

Tablo XI. Tanner'e göre hasta ve kontrol grubu kızlarda göğüs gelişimi evrelemesine göre IGF I (ng/ml) düzeyleri ($p>0.05$).

Aynı değerlendirme erkeklerde testis volümlerine göre yapıldığında özellikle büyümenin pik yaptığı 8 ml'den sonra IGF I düzeyinin belirgin artmış olduğu saptandı. Hastalarda 16 ml'nin üzerinde ise bu değerlerin normalden yüksek olmakla beraber bir miktar gerilemiş olduğu bulundu. Kontrol grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen hasta grubuyla benzer sonuçlar gözlemlendi (Tablo XII).

Testis volümü (ml)	Hasta grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=19)
1-3	350.25	195.6
4-7	367	193.5
8-15	476.4	212.2
16-22	432.85	199.2

Tablo XII. Erkeklerde testis volümüne (ml) göre IGF I (ng/ml) değerleri ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ile GFR değerlendirmesi yapıldığında hasta grubunda belirgin artış tespit edildi ($p <0,05$). Kızlarda özellikle 10-12 yaşları arasında değerlerin anlamlı derecede yüksek bulunması bu dönemde artış gösteren IGF I değerlerine bağlı olarak yorumlandı (Tablo XIII) ($p<0.05$). Erkeklerde de literatürde belirtildiği gibi hem hasta hem de kontrol gruplarında 15-16 yaş gruplarında GFR'nin pik yaptığı görüldü.

Yaş (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (n=19)	Erkekler (n=19)	Kızlar (n=19)	Erkekler (n=19)
10-12	128.66	105.75	92.25	82.16
13-14	117.16	81.20	82.80	82.00
15-16	94.25	106.64	84.60	94.75
17-18	98.00	105.30	74.00	93.50

Tablo XIII. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa (yıl) göre GFR (ml/dk/1.73 m²) değerleri ($p<0.05$).

Tablo XIII. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa (yıl) göre GFR (ml/dk/1.73 m²) değerleri (p<0.05).

IDDM'lu hastalarımızda kontrol grubuna oranla idrarda mikroalbümin düzeyi belirgin artmıştı. Ancak kontrol grubu kızlarda artan GFR ile mikroalbüminüri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken (r= 0.471 p<0.05) hasta gruplarında özellikle kızlarda 100 ml/dk/1.73 m² üzerinde mikroalbuminüri belirgin artış gösteriyordu. Ancak istatistiksel anlam tespit edilmedi (Tablo XIV).

GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (n=19)	Erkekler (n=19)	Kızlar (n=19)	Erkekler (n=19)
100 ve ↓	40.30	35.11	3.06	3.56
101 ve ↑	60.10	73.08	4.23	3.96

Tablo XIV. Hasta ve kontrol gruplarında GFR değerlerine göre mikroalbüminüri (µg/dk) düzeyleri (p>0.05).

Son üç aydaki kan glikoz düzeyini gösteren HbA1C (N = % 4.5-6) düzeyi hastalarımızda artış gösterdikçe IGF I düzeyinin de artmakta olduğu görüldü. Bu da metabolik kontrolün iyi olmaması sebebiyle gerçekleşmektedir (Tablo XV)

HbA1C (%)	Hasta Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=38)
3-6	276	193.9
7-8	384	-
9-10	446.62	-
11-12	540.33	-
13 ve ↑	357	-

Tablo XV. Hasta ve kontrol gruplarında HbA1C (%) ve IGF I (ng/ml) ilişkisi (p>0.05).

HbA1C ile GFR karşılaştırması yapıldığında ise bozulmuş metabolik kontrol ile arada anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun da sebebi olarak 3 aylık bir süre içerisindeki etkilenmenin GFR'yi etkileyecek bir süre olmadığı düşünüldü (Tablo XVI)

HbA1C (%)	Hasta Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=38)
4-6	115.5	85.6
7-8	115.2	-
9-10	114.3	-
11-12	116.3	-
13 ve ↑	92	-

Tablo XVI. HbA1C (%) ile GFR (1.73 ml/dk/m²) ilişkisi (p>0.05).

Ancak HbA1C'nin düzeylerinin yüksekliği iyi regüle olmayan IDDM'lularda bilinen bir bulgudur. Hasta grubumuzda bu bulgu erkeklerde anlamlı olarak artan süreyle görülebiliyordu.

İdrarda mikroalbümin atılımı özellikle 5 yıldan sonra IDDM'li hastalarda çok yakından takip edilmelidir. Biz de hastalarımızda 24 saatlik idrarda mikroalbümin atılımını yıllara göre kıyasladığımızda 5 yılın üzerinde belirgin artış olduğunu saptadık (p < 0.05) Tablo (XVII) ve Tablo (XVIII)

Süre (yıl)	Mikroalbüminüri (µg/dk)
5 yıl altı	6.55
5 yıl üstü	96.06

Tablo XVII. Kız hastalarda Diabetes Mellitus süresi (yıl) ile idrarda mikroalbümin(µg/dk) düzeylerinin karşılaştırılması (n=38) (p<0.05).

Süre (yıl)	Mikroalbüminüri (µg/dk)
5 yıl altı	10.48
5 yıl üstü	98.46

Tablo XVIII. Erkek hastalarda Diabetes Mellitus süresi (yıl) ile idrarda mikroalbümin(µg/dk) düzeylerinin karşılaştırılması (n=38) (p<0.05).

Süre ile HbA1C (%) karşılaştırmasını yaptığımızda ise 5 yılın üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p<0,05) . HbA1C (%) değeri kontrol grubuna oranla belirgin yüksekti (Tablo XIX).

Süre (yıl)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
5 yıl altı	8.17	4.5
5 yıl üstü	9.1	-

Tablo XIX. Diabet süresi (yıl) ile HbA1C (%) ilişkisi (n=38) (p<0.05).

IDDM'de nefropatinin en önemli göstergelerinden birisi olarak kabul edilen özellikle diastolik tansiyonda artış geçen yıllar içerisinde belirginleşmektedir. Ancak bizim hastalarımızda kontrol grubuyla kıyaslandığında ne sistolik ne de diastolik tansiyon ve hastalık süresi arasında belirgin bir fark bulunamadı (Tablo XX ve XXI)

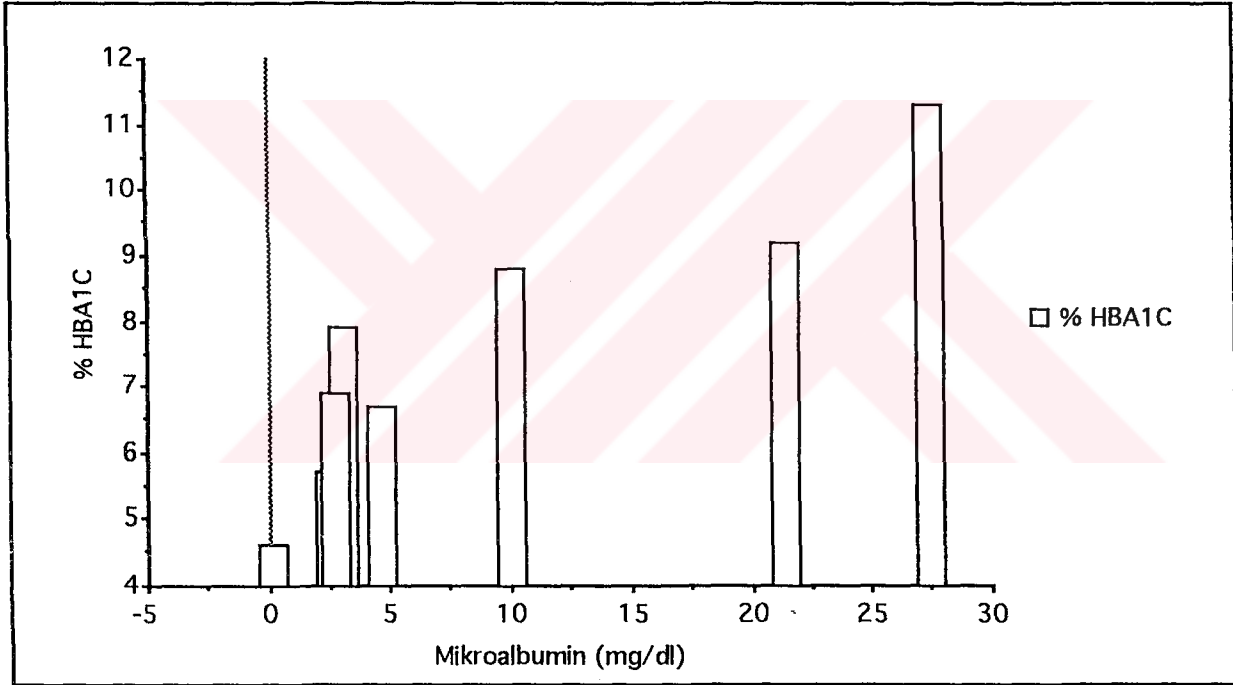
Süre (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar (n=13)	Erkekler (n=8)	Kızlar (n=6)	Erkekler(n=8)
5 yıl altı	113.80	109.16	99.0	101.87
5 yıl üstü	106.25	122.50	-	-

Tablo XX. Diabet süresi (yıl) ile sistolik tansiyonun (mmHg) karşılaştırılması (p<0.05).

Süre (yıl)	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kızlar(n=13)	Erkekler (n=8)	Kızlar (n=6)	Erkekler(n=8)
5 yıl altı	76.11	74.16	69.16	69.17
5 yıl üstü	67.5	80.0	-	-

Tablo XXI. Diabet süresi (yıl) ile diastolik tansiyonun (mmHg) karşılaştırılması
($p>0.05$)

HbA1C ile mikroalbumin değerini karşılaştırdığımızda ise erkek hastalarda HbA1C değeri yükseldikçe mikroalbuminürinin de artmış olduğu görüldü ($r= 0.706$ $p<0.05$). Aynı bulguyu kız hastalarda saptayamadık (Grafik 9).



Grafik 9 Erkek hastalarda HbA1C (%) değerine göre mikroalbumin ($\mu\text{g}/\text{dk}$) değerleri
($p<0.05$)

TARTIŞMA

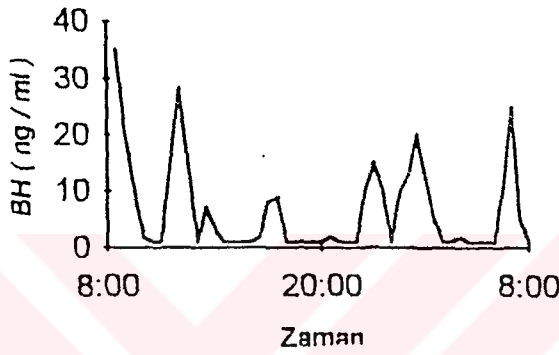
İnsüline Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) çocuk ve erişkin çağlarının sık görülen ve komplikasyonları ölüme neden olabilen diyet ve ilaç tedavisiyle kontrol edilebilen bir hastalıdır. Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı olduğu için uzun yıllardır üzerinde en çok çalışılan hastalık grubunu oluşturmaktadır. Düzenli insülin ve diyet tedavisiyle hastalığı uzun yıllar kontrol altına alabilmek mümkündür. Ancak yetersiz tedavi ve gerekli diyet uygulaması ile beraber egzersiz programına uyulmaması hastalığa ait önemli komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır. Hayatı tehdit edici akut ve kronik komplikasyonlarla beraber özellikle vasküler olaylar hastalığıdaki önemli problemleri ortaya çıkarmaktadır. IDDM’de vasküler komplikasyonların gelişiminde de en önemli risk faktörü diabet süresiyle beraber yetersiz metabolik kontroldür (1,2).

Hastalığın en önemli komplikasyonu olan nefropati ve onun ilk ve en önemli göstergesi olarak kabul edilen 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi konuyla ilgili pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Diabetik nefropati ortalama olarak 10-15 yıllık bir süre içerisinde gelişim gösterdiğinden çocukluk çağında pediatri hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorun değildir. Ancak metabolik düzenin bozulması, diyete uyulmaması veya düzenli insülin tedavisinin uygulanmaması gibi nedenlerle çocukluk çağlarında başlayan bulgular ilerde önemli nefropatik problemlere neden olmakta ve sonunda bu hastalığın en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır (1-9,24).

Diabetik nefropatinin ilk ve en önemli göstergesi 24 saatlik idrarda mikroalbümin atılımının artmasıdır. Puberte çağında normal çocuklarda da prepubertal döneme oranla mikroalbüminürinin bir miktar artış gösterdiği ve bunun büyüme hormonu ile ilişkisi olabildiği çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmektedir. Bu amaçla bizde çalışmamızda diabetik nefropatinin en önemli bulgusu olan mikroalbüminüriyle beraber özellikle puberte çağında en az 2-3 kat artış gösteren büyüme hormonu etkin ürünü IGF I arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Büyüme hormonu insan vücudunda pulsatil salgılanan bir hormon olduğu ve ortalama 20 dakikada bir serumda pik yaptığının bilinmesi nedeniyle bir veya birkaç kez

ölçümle gerçek düzeyini belirlemek mümkün değildir (Şekil 6). Büyüme hormonu eksikliklerinde de gerçek düzeyinin saptanması ancak insülin ile oluşturulabilen hipoglisemi ile uyarılma veya L-Dopa ve klonidin gibi salınımını arttıran maddelerle mümkün olabilmektedir. Bizde bu yüzden çalışmamızda büyüme hormonu serum konsantrasyonunu indirekt olarak serumda karaciğerden salgılanarak kemiklerde etkisini gösterdiği insüline bağlı büyüme faktörü 1 (insülin growth faktör 1= IGF I) düzeylerini ölçerek belirlemeye çalıştık (80).



Şekil 6: Gün boyunca BH salınımı ve pulse'ları.

IDDM'de üzerinde yakın yıllarda sık çalışılan araştırma konusu IGF I düzeyidir. Krawczuk ve ark. (78) IGF I düzeyinin artmasının direkt diabetik nefropati ve retinopatiye yol açtığını belirtmişlerdir. Bu potent mitojenik ajan öncelikle karaciğerde yapılmakta olup, büyümeyi indüklemeye etkisini kemiklerin lineer büyümesi üzerinde göstermektedir. İnsülin hormonu primer olarak vücudun metabolik fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili iken IGF'ler büyümeyi ve gelişmeyi sağlarlar. Bu büyüme faktörleri biyolojik etkilerini spesifik membran proteinlerine bağlanarak gösterirler. IGF'ler IGF I ve IGF 2 olarak ikiye ayrılmakta olup IGF I kemiklerin longitudinal büyümesi gerçekleştirmektedir, IGF 2 de ise bu etkinin az olduğu belirtilmektedir. Bu amaçla çeşitli araştırmacılar IGF I ile böbrekler ve dolayısıyla GFR arasındaki ilişkiyi vurgulamaya çalışmışlardır. Bazı araştırmacılar IGF I düzeylerini IDDM'li hastalarda yüksek, bazıları normal, bazıları ise düşük olarak saptamışlardır. Fakat herkesin tartışmasız özellikle üzerinde durduğu ve görüş birliğine

vardığı nokta ise bu maddenin GFR'yi arttırdığıdır. Bizim çalışmamızda saptadığımız bulgular bu görüşü destekler niteliktedir (23,54,55,71,73,77,78).

Hastalarımızda IGF I düzeyi yaşla kıyaslandığında özellikle kızlarda 10-12 arası yaş grubunda daha büyük yaşlara oranla yüksek bulundu. Aynı sonucu erkeklerde 15-16 yaş grubunda saptadık. Saptadığımız bulgular literatür bilgileri ile uyumluydu ve bu çocukların boy artımlarının en hızlı olduğu döneme uyuyordu. Kontrol grubunda ise hem kız ve hem de erkeklerde bulgular benzer olarak bulundu. Hasta grubumuzda saptadığımız bu bulgunun insüline karşıt bir hormon olan BH'nun, insülin azalması veya yokluğunda serum düzeylerinin artması ve dolayısıyla IGF I düzeylerinin de yükselmesiyle oluştuğu söylenebilir. Çünkü kontrol grubunda olduğu gibi henüz yeni tanı almış ve serum insülin düzeylerinin tamamen yok olmadığı IDDM'li hastalarımızda da IGF1 düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştu. Sonuçta özellikle kızlarda anlamlı düzeyde saptadığımız yaşla IGF I düzeyindeki artışın GFR'yi arttırdığını göstermektedir ($p<0.05$). IGF I düzeylerini Tanner'e göre pubik kıllanma ile karşılaştırdığımızda kız hastalarımızda özellikle evre I 'de erkek hastalarımızda ise literatürde de belirtildiği gibi evre IV'de artmış olarak saptadık. Ancak bu sonuçlarımız istatistiksel olarak sadece kızlarda anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aynı sonuçlar testis volümleri ile değerlendirildiğinde büyüme hızının belirgin artış gösterdiği 8 ml hacimden sonra IGF I düzeyi artışı gözlemlendi.

Erkek hastalarda aynı değerler karşılaştırıldığında ise ilerleyen yaş ile IGF I düzeyi artmış olmasına ve kontrollere oranla GFR yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlam yoktu. Bu grup hastalarımızda saptadığımız bir diğer bulguysa mikroalbüminüri düzeyinin artan HbA1C düzeyleriyle anlamlı bir artış göstermesiydi ($p<0.05$).

Araştırmacılarca kabul edilen önemli bir görüşte serum IGF I düzeyinin IDDM'li çocuklarda sadece yaşa bağlı olmadığı hem kısa hem de orta vadede metabolik kontrolün de düzeyleri değiştirebildiğidir. Ayrıca serum IGF I düzeyi direkt olarak eksojen insülin dozuna da bağlıdır ve insülin dozu arttırıldıkça fazla artış göstermez. Çalışmamızda yeni tanı konulan vakalar ve kontrol gruplarında IGF I düzeylerinin normal olarak saptanıp uzun süredir hasta olanlarda belirgin derecede yüksek bulunması metabolik kontrol düzeyinin bu konuda ne kadar önemli bir role sahip olduğunu doğrulamaktadır (17,22).

Bu güne değin pek çok araştırmacı puberte ile mikroalbüminüri arasında ilişki olabileceğini düşünmüş ve bu yüzden yaptıkları çalışmalarda özellikle kızlarda Tanner'e

göre pubik kıllanma evrelerinin 2 ve 3. erkeklerde de 4. dönemlerinde prepubertel döneme oranla idrar mikroalbümin düzeylerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bununda muhtemelen bu dönemde önceki dönemlere oranla artmış olan GFR'e bağlı olabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubumuzda aynı sonuçlar kızlarda büyümenin çok hızlandığı 10-12 yaş grubunda yükselmiş GFR arasında bulunmuş ($p<0.05$) ve bu dönemde idrarda mikroalbümin düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu bulgularla beraber artan GFR ile mikroalbüminüri de artmıştır ($p<0.02$). Aynı değerleri kontrol grubu erkek hastalarda araştırdığımızda ise ilerleyen yaş ile mikroalbuminüri artışı ve artan IGF I düzeyi ile artmış GFR değerleri bulunmasına rağmen bunların mikroalbuminüri ile ilişkileri bulunamadı. (80).

Pubertede ortaya çıkan bu hormonal değişikliklerin ana nedeni artmış büyüme hormonu, seks steroidleri ve insülin'e bağlıdır. Artmış büyüme hormonu sekresyonu aynı dönemde gözlenen azalmış insülin duyarlılığından da sorumludur (22,80).

Farelerde yapılan çalışmalarda (Spontan IDDM'li veya Streptozosinle oluşturulan erkek sprague Dowley farelerinde) kastrasyon, I^{25} ile işaretlenmiş albüminin değişik organlarda artmış vasküler geçirgenliğinin önlendiğini göstermiştir. Bu da genel olarak seks hormonlarının albümin permeabilitesini düzenlediğini düşündürmektedir (91).

Nondiabetik çocuk ve adolesanlarla yapılan araştırmalar yaş ile idrarda albümin atılımı arasında ilişki göstermiştir. Ancak Bangstad ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunda artan yaşla mikroalbüminüri arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Yine de kızlarda hastalık süresi uzadıkça mikroalbüminüri de artış gösteriyordu.

Hastalıkta belirtilen bir diğer görüş nondiabetik yetişkinlerde de mikroalbüminürinin hipertansiyonla beraber bulunabildiği ve mortalite riskini arttırdığıdır. Kontrol grubu vakalarımızda yaş gruplarına göre hipertansiyon saptanmamıştır ve hiçbirisinin anlamlı sayılabilecek mikroalbüminüri bulunmuyordu ($p<0.05$) (22).

Bir araştırmada çocuk ve erişkinlerdeki dinlenme ve egzersizle provakasyon sonrasında mikroalbüminüri ve metabolik kontrol arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yaygın olarak kabul edilen bir görüşte puberte çağındaki IDDM'li hastalarda prepubertel döneme oranla metabolik kontrolün daha kötü olması ve bu hastalardaki saptanan mikroalbüminürinin zayıf metabolik kontrolün sonucu olabileceğidir.

Hastalarımızda da Moller ve ark.(76) belirttiği gibi HbA1C düzeylerinin yüksek bulunması bu hastalardaki yetersiz metabolik kontrolün sonucunda artmış IGF I düzeylerini ve artmış GFR'i gösteriyor olabilir. Kız hastalarımızda sonuçlar anlamlı olarak bulunmamasına rağmen ($p>0.05$), erkeklerde artan HbA1C düzeyiyle artmış mikroalbuminüri tesbit edilmiştir ($p<0.05$). Yine bu grupta saptadığımız bir diğer anlamlı sonuçta artan hastalık süresiyle HbA1C düzeyinin de artmasıdır ($p<0.05$).

IDMM'da hastaların metabolik kontrollerinin yeterli olmadığının en önemli göstergesi glikozillenmiş hemogloblin düzeyidir. Bu bize özellikle son 3 aylık periyotta (ortalama eritrosit yaşam süresi) hastanın uyguladığı hastanın uyguladığı diet, İnsülin kullanımı, egzersiz vb. konularda önemli bilgiler vermektedir. İlerleyen hastalık süresi ile kan glukoz düzeyinin normal popülasyona oranla daha sık ve uzun süreli olarak yüksek bulunması hastalarda HbA1C değerlerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bizim hastalarımızda da kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak değerler yüksektir. Ancak bu değerlerin hastalardaki mikroalbuminüri ile anlamlı ilişkisinin bulunması da ilginçtir. Kontrol gruplarında tespit edemediğimiz ve özellikle erkek hastalarımızda anlamlı bulduğumuz bulgu ($p<0.05$) artan HbA1C değerleri ile 24 saatlik idrarda mikroalbuminürinin de artmasıdır.

IDDM'lu hastalarda ilerleyen hastalık süresi ile yeni tanı konulan vakalar veya sağlam çocuklara oranla HbA1C değerinin yüksek bulunması beklenen bir bulgu olmasına rağmen bunun özellikle yüksek mikroalbuminüri değerlerine eşlik etmesi de önemli bir bulgudur. Böylece HbA1C değerini yüksek olarak saptadığımız hastalarda mikroalbuminüri değerinin de daha yüksek bulunabileceğini bekleyebiliriz. (22,25,49).

Araştırmamız sonunda IDDM'li hastalarda insülin yokluğuna bağlı olarak BH salınımının artmış olduğu, bunun serum IGF I düzeylerini arttırdığı ve özellikle kızlarda bu artışın GFR'yi de arttırmış olduğu tespit edildi. Tespit ettiğimiz bu bulgu kontrol grubunda hem kız hem de erkeklerde anlamlı bulunurken ($p<0.05$) mikroalbuminüri artışını sadece sağlam kızlarda saptayabildik.

Bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında IDDM'li hastalarda böbrek tutulumunun ilk ve en önemli bulgusunun 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımının artması olduğu kesindir. Mikroalbuminüri dışında glomerüler hasar, özellikle mezengial genişleme ve bazal membranda kalınlaşma gibi önemli histolojik bulgular yanında hiperfiltrasyonun da

(GFR'de artış) olduğu bilinmektedir. Bizim özellikle vurgulamak istediğimiz, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede farklı değerler bulduğumuz artmış IGF I düzeylerinin GFR'yi arttırdığıdır. Buna da neden, gelişmekte olan organizmada zaten puberte çağında beklenen artışın yanısıra insülin yokluğunda BH'nin artması ve buna bağlı IGF I düzeyinin yükselmesidir.

Sonuç olarak Tip I Diabetes Mellitus'lu hastalarda özellikle hastalığın uzun süreli periyodunda yeni tanı alan vakalar hariç tüm hastalarda IGF I düzeylerinin artmış olduğunu saptadık($p<0.05$). Bu artış kontrol grubuna oranla belirgindi. Yine istatistiksel anlamlı olarak bu artışa paralel olarak GFR'de artmıştı ($p<0.05$). Ancak kontrol grubunda saptanan artan GFR ile mikroalbuminüri sonucu hasta gruplarımızda anlamlı bulunamadı.

Araştırmamızda IDDM'de GFR artışının en önemli sebeplerinden birisinin belirgin artış gösteren IGF I düzeyleri olduğunu saptadık. Bu maddenin dolaşımında düzeyinin artması böbrekte de artımını ve dolayısıyla GFR artışını sağlamaktadır. Sağlam kız ve erkek çocuklarda puberte çağında ilerleyen yaş ile IGF I ve GFR artışı olmasına ve buna bağlı olarak mikroalbuminüri artmasına rağmen IDDM'li aynı yaş grubu hastalarda IGF I ve GFR'de benzer bulgular saptanmakla beraber mikroalbuminürinin de arttığını söylemek bu bulgularımızla mümkün olmayacaktır, ancak metabolik kontrolün göstergesi olan HbA1C yüksekliğinin mikroalbuminüri ile birlikte gittiği ve kötü metabolik kontrolün mikroalbuminüriye yol açtığı saptanmıştır.

SONUÇLAR

1. Puberte çağında insüline bağlı diabetes mellituslu kız hastalarda ve sağlam kız çocuklarında özellikle 10-12 yaş grubunda erkeklerde ise 15-16 yaş gruplarında IGF I düzeyi artmaktadır ($p<0.05$).
2. Bu yaş gruplarında artış gösteren IGF I düzeyi kız hastalarda glomerüler filtrasyon hızını da arttırmaktadır ($p<0.05$).
3. Sağlam çocuklarda artan yaş süresiyle mikroalbuminüri de anlamlı olarak artarken hasta gruplarında bu bulgu saptanamamıştır. Ancak hasta kızlarda hastalık süresinin ilerlemesiyle mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0.05$).
4. Sağlam kız çocuklarında 10-12 yaş grubunda artış gösteren IGF I düzeyi ile GFR'de artmakta ($p<0.05$) ve artan GFR ile mikroalbuminüri düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak yükselmektedir ($p<0.05$). Ancak sağlam erkek çocuklarda IGF I artışı ile GFR yükselmesine rağmen mikroalbuminüri saptanamamıştır.
5. Aynı bulgular hasta grubunda değerlendirildiğinde kızlarda 10-12 yaş grubunda anlamlı artış gösteren IGF I düzeyi ile GFR hızında artış olmasına rağmen mikroalbuminüri saptanamamıştır. Erkeklerde ise artan pubik kıllanma evresi ve testis volümleri artışı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı fark bulunmuş ($p<0.05$) ancak ne artan IGF ile GFR, ne de GFR ile mikroalbuminüri arasında ilişki saptanamamıştır.
6. Hasta ve kontrol grupları arasında kızlarda IGF I, GFR ve HbA1C kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken erkeklerde IGF I ve HbA1C değeri yüksektir. İki grup arasında belirgin mikroalbuminüri farkı olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunamamıştır.
7. Puberte çağında IDDM'li ve kontrol grubu hastalar arasında sistolik ve diastolik tansiyon, böbrek fonksiyon testlerini belirleyen biokimyasal parametreler (üre, kreatinin, sodyum, potasyum) arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
8. Puberte çağında insüline bağlı diabetes mellituslu erkek hastalarda hastalığın süresi uzadıkça HbA1C değeri artmaktadır ($p<0.05$).
9. Puberte çağında insüline bağlı diabetes mellituslu erkek hastalarda HbA1C değeri yükseldikçe GFR azalmaktadır ($p<0.05$).

10. Puberte çağında insüline bağılı diabetes mellituslu erkek hastalarda HbA1C düzeyi yükseldikçe mikroalbüminüri de artmaktadır ($p<0,05$).



ÖZET

İnsüline bağımlı diabetes mellitus çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı olarak kabul edilmekte ve hayatı tehdit edici en önemli komplikasyonu olarak da nefropati gösterilmektedir. Bu önemli komplikasyonun ilk ve en değerli göstergesi de idrarda mikroalbüminüri düzeyinin tesbitidir. Özellikle puberte çağında artan büyüme hormonu salgılanmasına bağlı olarak böbreğe gelen kan akımı hızlanmakta, glomerüler filtrasyon hızı artmakta ve prepubertal döneme oranla 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri artış göstermektedir. Bu artışta kız çocuklarında özellikle pubik kıllanmanın 2. evresinde ve erkek çocuklarda aynı evrelemenin 4. evresinde görülmektedir. Bizde çalışmamızda bu görüşlerden yola çıkarak aynı bulguların insüline bağımlı Tip I diabeti olan hastalarda yaratacağı sonuçları araştırdık. Sağlam kız ve erkeklerde gerçekten büyümenin pik yaptığı yaşlarda İnsülin like growth factor I (IGF 1), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) artarken özellikle kızlarda bu artan değerlerle idrarda mikroalbimünürinin de artmış olduğu görüldü. Ancak hasta grubunda değerler belirgin olarak yüksek bulunmasına rağmen, 24 saatlik idrarda mikroalbümin değeri ile yaş ve büyüme hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda hasta grubumuzda büyüme hormonunun asıl etkisini gösteren İnsülin like growth factor I (IGF 1), glomerüler filtrasyon hızı (GFR), mikroalbüminüri ve hemoglobin A₁C (Hb A₁C) değerleri kontrol gruplarına oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca artan IGF 1 ile GFR değerlerinin de artmış olduğu görülmüştür. Sağlam çocuklarda bu iki değer artışı ile orantılı olarak idrarda mikroalbüminüri değerleri de anlamlı artış gösterirken, hasta grubumuzda saptanan bir diğer bulgu erkeklerde Hb A₁C değerlerinin yükselmesi ile mikroalbüminürinin de artmış olmasıdır. Bu da bize metabolik kontrolün göstergesi olan HbA₁C yüksekliğinin mikroalbüminüri ile birlikte gittiğini ve kötü metabolik kan düzeylerinin mikroalbüminüriye yol açtığı düşündürmektedir.

REFERANSLAR

1. Plotcnik L. Insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatrics in Review* 1994; 15: 137-149
2. Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents; Relationship with puberty and growth hormone. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79: 437-43.
3. Gibb MD, Dunger D, Levin M et al. Early markers of renal complications of insulin dependent diabetes mellitus. *Archives of Disease in Childhood*. 1989; 64: 984-991
4. Demetrius E, Becker D, Danemon D et al. Proteinuria in children with insulin dependent diabetes: Relationship to duration of disease, metabolic control, and retinal changes. *J Pediatr* 1983; 102: 673-79
5. Bojestig M, Arnquist M, Hermansson G, et al. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1994; 130: 15-18
6. Le Roith D, Werner H, Philip M. The role of insulin like growth factors in diabetic kidney disease. *American Journal of Kidney Disease* 1993;22: 722-26
7. Drury PL, Watkins PJ. Diabetic renal disease and its prevention. *Clin Endocrinology* 1993; 38: 445-450
8. Klein R, Klein B, Moss S. The incidence of gross proteinuria in people with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1344-48
9. Dahlquist G, Rudberg S. The Prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 795-800
10. Fischer F. Diabetes Mellitus. Pubertat und angiopatie. *Wien Clin Wochenschr* 1976; 88: 51-53
11. Burger W, Hovener G, Dusterhus R. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologica* 1986; 29: 17-22
12. Lundbaek K, Christensen NJ, Jensen WA et al. Diabetes, Diabetic Angiopathy and Growth hormone. *Lancet* 1970; 11: 131-33
13. Enevaldson A, Borch Johnsen K, Kreisner S et al. Declining incidence of proteinuria in type I diabetes. *Acta Endocrinologica* 1986; 112 supp, 275 abstract 63.1

14. Berglund A, Carlsson L, Dahlquist G. Solid phase RIA. A Simple technique for the early detection of albuminuria in diabetics. *Diabetic nephropathy* 1984; 3: 89-91
15. Parving HH, Oxenball B, Svendsen PA et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A Longitudinal study of albumin excretion. *Acta Endocrinologica* 1982; 100: 550-55
16. Rose S, Municchi G, Bornes K et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *Clin Endocrinol and Metab* 1991; 73: 428-35
17. Neoves Rivera F, Rogol A, Weldhvis J. Alterations in growth hormone secretion and clearance in adolescent boys with insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol and Metab* 1993; 77: 638-43
18. Miller J, Wright N, Lester N. Spontaneous and stimulated growth hormone release in adolescents with type I diabetes mellitus. Effects of metabolic control. *Clin Endocrinol and Metab* 1992; 75: 1087-91
19. Martha P, Gormon K, Blizzard R, et al. Endogeneous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys as determined by deconvolution analysis: Relationship to age, pubertal status and body mass. *Clin Endocrinol and Metab* 1992; 74: 336-44
20. Tanner JN. *Growth at Adolescence* (2nd ed) Boston: Blackwell Sci 1982; 36-38
21. Frisch RE, Rivelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and relationship to menarche. *Hum Biol* 1971; 43: 140-159
22. Bangstad HJ, Jorgensen D, Kjaersgaard P. Urinary albumin excretion rate and puberty in nondiabetic children and adolescents. *Acta Paediatr* 1993; 82: 857-62
23. Hirschberg R, Coople J. Evidence that insulin like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. *J Clin Invest* 1989; 83: 326-30
24. Sperning M. Diabetes Mellitus. In Behrman RE, Nelson W, eds. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992 pp: 390-406
25. Bala RM, Lopatka J, Leung A et al. Serum immunoreactive somatomedin levels. *Clin Endocrinol* 1981; 52: 508-12
26. Taniola A. Etiology and pathogenesis of type I diabetes: Viruses. In Besser M, Badansky J, Ludusarth A eds: *Clin Diabetes an Illustrated text*. Philadelphia Lippincott Company 1988 p. 10.1

27. Dotta F, Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A predictable autoimmune disease with interindividual variation in the rate of β cell destruction. *Clin immunol immunopathol* 1989; 63: 50-58
28. Bring SJ. Pediatric and adolescent diabetes mellitus. Chicago III, Year Book Medical Publishers, 1987
29. Kaldany A. Diabetes Mellitus and the immune system. In Leo-Febiger eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 12th ed Philadelphia, WB Saunders Company 1985, pp. 52-61
30. Battazzo GF, Fowlsh AK, Bosi E, et al. Pancreatic β cell damage in search of novel pathogenic factors. *Diabetes Care* 1988; 1: 24-28
31. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effects of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with IDDM. *N Eng J Med* 1991; 324; 78-84
32. Nerup J, Mandrup-Palsu T, Movig J et al. Mechanism at Pancreatic β cell destruction in type 1 diabetes. *Diabet Care* 1988; supp 1. 21-25
33. Ringer L. Diabetes Mellitus. In Wilson & Foster eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 8th ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1982; p. 1255-1355
34. Froesch ER. Diabetes Mellitus: Physiology and pathophysiology of glucose fat and ketone metabolism. In Alexis Labhart ed. *Clin Endocrinology, Theory and Practice*. 2nd ed. Heidelberg, Springer Verlag, 1986; p. 764
35. Grabble G. Diabetic complications, Scientific and Clin aspects. Crabble C ed. *Complications of Diabetes*, New York, Livingstone, 1987; p. 1-24
36. Besser M, Bodansky J, Cudworth A. In: Ireland TJ ed. *Clin Diabetes, an illustrated text*. Philadelphia, JB Lippincott Company 1988; p: 10.1
37. Doughoday W. Somatomedins and nonsuppressible insulin like activity. In: Bradatt B and Blecker S eds. *Diabetes Mellitus and obesity*. Baltimore 1982, p 58-62
38. Becker J. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F ed. *Pediatric Endocrinology* 2nd ed. New York and Basel, Marcel Decker inc. 1990; pp 701-713
39. Bruce R, Stevenson JC. Bone and mineral metabolism in diabetes. In Williams G ed. *Textbook of Diabetes vol: 2*, Birchmell Scientific productions, Oxford 1991: pp 771-74

40. Parving H, Oxenball B, Svandsen A et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinology* 1982; 100: 550-55
41. Vilbert G, Hia R.D, Jarret RJ. Microalbuminuria as a predictor of Clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *The Lancet* 1982; 26: 430-32
42. Mogenson E. Microalbuminuria as predictor of Clin nephropathy. *Kidney* 1987; 31: 673-89.
43. Walton C, Bodansky HJ, Wales JK. Tubular dysfunction and Microalbuminuria in insulin dependent diabetes. *Archives of disease in childhood* 1988; 68: 244-48
44. Frankenme F et al. Expression of the growth hormone variant gene in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 635
45. Mc Kussick VA: Mapping the genes for hormones and growth factors and mutations causing disorders of growth. *Growth Genet Horm* 1988; 5: 1
46. Mulkis P et al. Isolated growth hormone deficiency: Analysis of the growth hormone (GH) releasing hormone gene and on GH cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 187
47. Kostya JL, Gennich SE, Savder SE. Diabetogenic effectivity of native and biosynthetic human growth hormone in obese mouse. *Am J. Physiology* 1984; 246: 356-60
48. Goodman HM, Grincting G, Coira V. Growth hormone action on adipocytes. In human growth hormone. Plenum New York 1984; 499-512
49. Moller N, Schmitz O, Moller J et al. Effects of physiological growth hormone pulse on substrate metabolism in insulin dependent (type 1) diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1992; 75: 432-36
50. Green H, Morikama M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone. *Differantition* 1985; 25:195-98
51. Underwood LE, Von Clight JJ, Normal and aberrant growth .In Wilson JD, Foster DW eds. *Williams textbook of Endocrinology* 7th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1985 p. 155-205
52. Saltholl K, Brisman K, Tharen K, Update an somatomedins. *Acta Pediatr Scand* 1988; 347: 87-92

53. Zopf J, Walter H, Froesch ER. Radioimmulogical determination of insulin like growth factor I and II in normal subject and in patients with growth disorders. *J Clin Invest* 1981; 68: 1321-30
54. Daughaday WH, Rotwein D. Insulin growth factor I and II; peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endoc Rev* 1988; 10: 68-91
55. Le Roith D, Adamo M, Werner TT et al. Insulin like growth factors, their binding proteins and receptors as growth regulators in normal physiology and pathologic status. *Trends Endocrinol Metab.* 1991; 2: 134-139
56. Sinna YN, and Jacobson DP. Human Growth Hormone (44-191). A reportedly diabetogenic fragment of h GH, circulations in human blood. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994; 78: 1411-1419
57. Boxter RC, Martin JL. Binding proteins for insulin like growth factors: Structure, regulation and function. *Pray Growth Factor Res* 1988; 1: 134-39
58. Froesch ER and Hussoin M. Metabolic effects of insulin like growth factor I with special referance to diabetes (Rewiev paper). *Acta Pediatr* 1994; 395: 165-170
59. Schwartz D, Bercu B. Anterior and posterior pituatory gland and pineal gland. In: Hung W ed. *Clin Pedicatric Endocrinology*. St louis: ACV Mosby-Year book 1992; pp: 42-89
60. Lewitz MS, Boxter RC. Inhibitors of glucose uptake stimulate the production of insulin like growth factor binding protein by human fetal liver. *Endocrinology* 1990; 126: 1527
61. Kao CP, Abboud CF, Zimmerman D. Somatomedin C; an Index of growth hormone activity, *Mayo Clinic proc* 1986; 61: 908-9
62. Underwood LE, Von Clight JJ, Normal and aberrant growth .In Wilson JD, Foster DW eds. *Williams textbook of Endocrinology* 7th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1985 p. 155-205
63. Dean MJ, Wellett JG, Bolo RM et al. The effect of growth hormone treatment on somatomedin levels in growth hormone defficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 27: 1167-73
64. De Vroede M. Somatomedins and Growth. *Acta Clinica Belgica* 1988; 43: 407-10

65. Reister EO, Lovinger RD. The use of a commercially valuable somatomedin C radioimmunoassay in patients with disorder of growth. *J Pediatrics* 1981; 99: 720-4
66. Rosenfeld R, Wilson D, Lee PD et al. Insulin like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 109: 428-33
67. Noore D, Ruvalcaba RHA, Smith E. Plasma somatomedin C as a screening test for growth hormone deficiency in children and adolescents. *Hormone Res* 1982; 16: 49-55
68. Albertson-Wikland K, Rosberg S, Kalberg J et al. Analysis of 24 hours Growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal state: Relation to puberty. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994; 78: 1195-1201
69. Clarke WL, Lee Vance M, Rogol AD. Growth and child with diabetes mellitus. *Diabet Care* 16 (supp 3) 1993; 101-106
70. Blankestijn PJ, Derkx FHM, Birkenhagen JC et al. Glomerular hyperfiltration in insulin dependent diabetes mellitus is correlated with enhanced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1993; 77: 498-502
71. Guler HP, Eckardt K, Zopf J et al. Insulin like growth factor I increases glomerular filtration rate and plasma flow in man. *Acta Endocrinologica* 1989; 121: 101-106
72. Hansen AP, Mogenson CE. Growth hormone secretion and kidney function during normalization of the metabolic state in newly diagnosed juvenile diabetes. *Human Metab Res* 1975; 4: 11-15
73. Flyvbjerg A, Orskov H. Kidney tissue insulin like growth factor I and initial renal growth in diabetic rat; relation to severity of diabetes. *Acta Endocrinologica* 1990; 122: 374-78
74. Vora J, Owens DR, Luzio S et al. Renal response to intravenous somatostatin in insulin dependent diabetic patients and normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 975-79
75. Flyvbjerg A, Frystyk J, Thorlocius O et al. Somatostatin analogue administration prevents increase in kidney somatomedin C and initial renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologica* 1988; 32: 261-265
76. Muchenoto Kubaro EC, Sayed Ahmed N, Beşbaş N et al. Experimental diabetic renal growth: Role of growth hormone and insulin like growth factor I. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9; 1395-1401

77. Flyvbjerg A, Frystik J, Osterby R et al. Kidney IGF I and renal hypertrophy in GH deficient dwarf rats. *J Clin Invest* 1992; 95:6-61
78. Krowczuk M and Urban M. The role of growth hormone in the development of complications in insulin dependent diabetes. *Pediatr Grenzgeb*; 1991; 30 (3): 237-43
79. Mennon RK, Arslansan S, May D et al. Diminished growth hormone binding protein in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 934-38
80. Minera S, Becherucci P, Doggi G. Insulin like growth factor I, growth and insulin dose in insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1990; supp (370)
81. Clemmams D, Underwood L. Uses of human insulin like growth factor I in clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 4-6
82. Juul A, Bang P, Hertel NT et al. Serum insulin like growth factor I in 1030 healthy, children, adolescent and adults: Relation to age, sex, stage at puberty, testicular size and body mass index. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994; 78: 744-752
83. Salardi S, Cocciari E, Ballardini D et al. Relationship between growth factors (somatomedin C and growth hormone), body development, metabolic control, and retinal changes in children and adolescent with IDDM. *Diabetes* 1986; 35: 832-36
84. Davies AG, Postlethwaite RJ, Price AD et al. Urinary albumin excretion in school children. *Archives of diseases in childhood* 1984; 59: 625-30
85. Rove DJ, Bagga H, Betts PD. Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in nondiabetic children. *British Medical Journal* 1985; 291: 693-94
86. Edge JA, Dunger DB, Matheus DR et al. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescent. *J Clin Endocrinology Metabolism* 1990; 71: 1356-62
87. Yokoyama H, Uchigato V, Otal T et al. Changes of albumin concentrations in the first morning urine according to age and sex in 2990 healthy, children and adults. *Diabetes Res. Clin Pract.* 1993; 21 (2-3): 167-70
88. Levine D, Kreitzer P, Freedman S. Recombinant human growth hormone therapy does not increase microalbuminuria in children with short stature. *Clin Endocrinol Oxf.* 1993; 39 (6): 677-9

- 89.Neyzi O, Günöz H. Büyüme - gelişme bozuklukları, Neyzi O, Ertuğrul T eds. Pediatri. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1988; 57-119
- 90.Prader A. Testicular size. Assesment and Clin importance .Triangle 1966; 7: 240
- 91.Williamson JR, Chang K, Tilton RG et al. Increased vascular permeability in spontaneous diabetic BB/W rats and in rats with mild versus severe streptozocin induced diabetes. Diabet. 1987; 36: 813-21

