

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
BİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA BÖBREK HASARININ
ERKEN BULGULARININ ARAŞTIRILMASI:
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. KORCAN DEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ECE BÖBER

İZMİR – 2011

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
BİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA BÖBREK HASARININ
ERKEN BULGULARININ ARAŞTIRILMASI:
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. KORCAN DEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ECE BÖBER

**Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı
(Proje no: 2010 KB SAG 14, 20103) tarafından desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	iv
Özet	1
Summary	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes mellitus	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Etiyoloji	4
2.2. Tip 1 diyabet	4
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Patogenez	5
2.2.3. Hastalığın doğal seyri	6
2.2.4. Klinik	6
2.2.5. Tedavi	7
2.2.6. Tip 1 diyabet tedavisinin izlemi	9
2.2.7. Tip 1 diyabet komplikasyonları	10
2.2.7.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	10
2.2.7.2. Makrovasküler komplikasyonlar	12
2.2.7.3. Diğer komplikasyonlar	13
2.3. Tip 1 diyabete bağlı nefropati	13
2.3.1. Tanım	13
2.3.2. Epidemiyoloji	14
2.3.3. Nefropati patogenezi	14
2.3.4. Risk faktörleri	16
2.3.4.1. Glisemik kontrol	16
2.3.4.2. Hipertansiyon	16
2.3.4.3. Hastalık süresi	17
2.3.4.4. Sigara	18
2.3.4.5. Dislipidemi	18
2.3.4.6. Ailevi özellikler ve genetik faktörler	18
2.3.4.7. Diğer risk faktörleri	19
2.3.5. Diyabetik böbrek hasarı göstergeleri	19
2.3.5.1. Mikroalbuminüri	19

2.3.5.2. Diğer göstergeler	20
2.3.6. Korunma ve tedavi	21
2.4. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)	22
2.4.1. NGAL ve diyabet	24
2.5. Hipertansiyon ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü	25
2.5.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve diyabet	27
3. YÖNTEM	31
3.1. Çalışma düzeni, hasta ve kontrol grupları	31
3.2. Kan ve idrar örnekleri	31
3.3. Kan basıncı ölçümü	32
3.4. İstatistiksel değerlendirme	33
4. BULGULAR	35
4.1. Tip 1 diyabetliler ile kontrol grubu karşılaştırmaları	35
4.1.1. Korelasyon analizleri	39
4.2. Tip 1 diyabetliler içinde alt grup analizleri	42
4.2.1. Albüminüri düzeyine göre alt grup analizi	42
4.2.2. Diyabet süresine göre alt grup analizi	43
4.2.3. Uzun dönem glisemik kontrole göre alt grup analizi	44
4.2.4. Hipertansiyona göre alt grup analizi	45
4.2.5. Kan basıncının gece düşüş düzeyine göre alt grup analizi	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54

TABLULAR

Tablo 1. Diyabet tanı kıstasları	5
Tablo 2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	7
Tablo 3. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri	9
Tablo 4. ISPAD 2009-Tip 1 diyabetlilerde vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri	12
Tablo 5. Diyabetik nefropati evreleri	15
Tablo 6. Albüminüri tanımları	20
Tablo 7. Olguların genel özellikleri	37
Tablo 8. Olguların genel laboratuvar özellikleri	38
Tablo 9. Olguların glisemik durum ile ilişkili laboratuvar bulguları	39
Tablo 10. Grupların NGAL düzeyleri	39
Tablo 11. Gruplar arasında ABPM parametrelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 12. Gruplar arasında kan basıncı normal değerlerinin aşılma ve gece düşüşünün yetersiz olması oranlarının karşılaştırılması	41
Tablo 13. Diyabetliler içinde albüminüri seviyesine göre karşılaştırma	42
Tablo 14. Diyabetliler içinde diyabet süresine göre karşılaştırma	43
Tablo 15. Diyabetliler içinde glisemik kontrol durumuna göre karşılaştırma	44
Tablo 16. Diyabetliler içinde ABPM'ye göre hipertansiyon varlığına göre karşılaştırma	45
Tablo 17. Diyabetliler içinde gece düşüş düzeyine göre karşılaştırma	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tip 1 diyabet grubu ile kontrol grubuna ait idrar NGAL/kreatinin oranlarının kutu grafiği	36
Şekil 2. Tip 1 diyabetli ve kontrol gruplarının ABPM ölçümü sonucu SDS sonuçlarının dökümü ve hipertansiyon sıklığı	36

KISALTMALAR

- ABPM: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti
BUN: Kan üre nitrojeni
DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması
DM: Diyabetes mellitus
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1c: Hemogloblin A1c
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA: İnsan lökosit antijeni
ISPAD: Uluslararası Pediyatrik ve Adölesan Diyabet Cemiyeti
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MPV: Ortalama trombosit hacmi
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
RAS: Renin anjiyotensin sistemi
SDS: Standart sapma skoru
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
VKİ: Vücut kitle indeksi

TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BÖBREK HASARININ ERKEN BULGULARININ ARAŞTIRILMASI: NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

ÖZET

Amaç: Tip 1 diyabetli çocuklarda erken böbrek hasarını saptayabilmek için mikroalbüminüri dışında göstergelere gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada, normotansif ve normoalbüminürik tip 1 diyabetli hastalarda böbrek hasarını göstermede nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin'in (NGAL) yerinin araştırılması ve NGAL ile klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Tip 1 diyabetli 46 adölesan [E/K: 24/22; ortalama yaş 14,5 (12,2-16), diyabet süresi 4,8 yıl (2,6-6,7), HbA1c %7,9 (7,2-9,2)] ve 21 kontrol olgusu [E/K: 7/14; ortalama yaş 14,8 (13,6-15,5)] klinik, (idrara ve plazma NGAL dahil) laboratuvar ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) parametreleri açısından karşılaştırıldı. Tip 1 diyabetli olgular, NGAL düzeylerinin çalışma parametreleri ile ek analiz yapılmak üzere yüksek normal albüminüri, uzun dönem HbA1c değerinin %8,2'den yüksek olması, diyabet süresinin beş yıl ve üstünde olması, ABPM ile hipertansiyon varlığı ve kan basıncında gece düşüşünün yetersiz olmasına göre alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: Diyabetli olgularda ortalama kan ve idrara glukozu, HbA1c, spot idrara NGAL/kreatinin oranı [13,2 (8,3-43,1)'e karşı 4,8 (2,9-20,2), p=0,015], gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı SDS ve yükü daha yüksek bulundu. İdrara NGAL düzeyleri ile albümin/kreatinin oranı arasında (r=0.452, p=0.002), plazma NGAL düzeyleri ile gece sistolik kan basıncı yükü arasında (r=0.309, p=0.037) korelasyon saptandı. Yüksek normal albüminüri grubunda (n=6) düşük normal albüminüri grubuna (n=40) göre daha yüksek ortalama idrara NGAL [48,7 ng/mL (27.9-149.1)'ye karşı 11,2 ng/mL (6-23,4), p=0,004] ve idrara NGAL/kreatinin [39,3 ng/mg (21,1-126,3)'e karşı 11,8 ng/mg (6,3-40,9), p=0,03] değerleri olması dışında alt grup karşılaştırmaları benzer NGAL düzeyleri ile sonuçlandı.

Sonuç: Normoalbüminürik ve normotansif tip 1 diyabetli adölesanlarda saptanan idrara NGAL seviyeleri erken dönem böbrek hasarını göstermektedir. Artmış NGAL düzeylerinin ileride gelişecek diyabetik komplikasyonlar açısından öneminin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, adölesan, mikroalbüminüri, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

EVALUATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES FOR EARLY FINDINGS OF RENAL INJURY: CAN NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN BE A MARKER?

SUMMARY

Objective: Biomarkers other than microalbuminuria are needed to detect early kidney injury in children with type 1 diabetes. Here, we aimed to determine the place of neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) in detecting diabetic kidney injury in normoalbuminuric and normotensive adolescents with type 1 diabetes and to assess the relationship between NGAL and clinical and laboratory variables.

Methods: Forty six adolescents with type 1 diabetes [M/F: 24/22; median age 14.5 years (12.2-16), diabetes duration 4.8 years (2.6-6.7), HbA1c 7.9% (7.2-9.2)] and 21 control cases [M/F: 7/14; median age 14.8 years (13.6-15.5)] were compared regarding clinical, laboratory (including urine and plasma NGAL), and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) variables. According to risk factors including high-normal albuminuria, long-term HbA1c>8.2%, diabetes duration ≥ 5 years, hypertension detected by ABPM, and nondipping, type 1 diabetics were divided into subgroups allowing further assessment of association of NGAL levels with study variables.

Results: Median blood and urine glucose, HbA1c, spot urine NGAL/creatinine ratio [13.2 (8.3-43.1) vs. 4.8 (2.9-20.2), $p=0.015$], and daytime systolic and diastolic blood pressure (BP) SD score and BP loads were found higher in diabetics. Urine NGAL levels were found to be correlated with albumin/creatinine ratio ($r=0.452$, $p=0.002$) while plasma NGAL levels were correlated with nighttime systolic BP load ($r=0.309$, $p=0.037$). Subgroup analyses showed similar NGAL levels except higher median urine NGAL levels [48.7 ng/mL (27.9-149.1) vs. 11.2 ng/mL (6-23.4), $p=0.004$] and urine NGAL/creatinine ratio [39.3 ng/mg (21.1-126.3) vs. 11.8 ng/mg (6.3-40.9), $p=0.03$] in diabetics with high-normal albuminuria ($n=6$) compared to those of patients with low-normal albuminuria ($n=40$).

Conclusion: Urine NGAL levels indicate early kidney injury in normoalbuminuric and normotensive adolescents with type 1 diabetes. The importance of elevated NGAL levels needs to be evaluated for future development of diabetic complications.

Key Words: Type 1 diabetes, adolescent, microalbuminuria, neutrophil gelatinase-associated lipocalin

1. GİRİŞ ve AMAC

Tip 1 diyabet mikrovasküler (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik ve serebral vasküler hastalıklar) komplikasyonlara yol açan ve sıklığı giderek artan bir kronik hastalıktır (1, 2). Tip 1 diyabetli bireylerde yaşamın ilerleyen yıllarındaki diyabetik nefropati sıklığının %30 ila 40 arasında olduğu bildirilmektedir. Çocukluk ve adölesan dönemde böbrek yetmezliği ve belirgin diyabetik nefropati nadiren ortaya çıksa da yatkın bireylerde tanıdan hemen sonra başlayan ve pubertede hızlanan böbrek hasarı söz konusudur. Bu nedenle, tip 1 diyabetli hastaların renal işlev bozukluğunun risk faktörleri ile erken göstergeleri açısından taranmaları ve nefropatiye gidişin önlenmeye çalışılması önerilmektedir. Diyabetik nefropati için risk faktörleri arasında kötü glisemik kontrol, uzun hastalık süresi, pubertal dönemde bulunma, kan basıncı değişiklikleri, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve genetik yatkınlık bulunmaktadır. Klasik olarak diyabetik çocuk ve adölesanlarda en sık saptanan erken bulgu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri tanısının sağlıklı konabilmesi için üç ila altı aylık bir dönem içinde ardışık üç 24 saatlik idrar örneğinin en az ikisinde 30-300 mg/gün düzeyinde albumin atılımının saptanması ve örneklerin toplandığı dönemde egzersiz, ateş yüksekliği, idrar yolu enfeksiyonu ve diğer inflamatuvar durumların bulunmaması gereklidir (3, 4). Ek olarak, yakın dönemde yapılan çalışmalarda, diyabetik nefropati işareti olan glomerüler filtrasyon hızı azalmasının mikroalbuminüri ortaya çıkmadan önce gelişebildiği bildirilmiştir (5).

Nötrofil ve çeşitli epitel hücrelerinde eksprese edilen bir polipeptid olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), son yıllarda akut ve kronik renal hastalıklarda değerli bir hasar göstergesi olarak kullanılmaktadır (6). Diyabette plazma ve idrar NGAL düzeyleri erişkin tip 2 diyabetli hastalarda çalışılmış olup normoalbuminüri diyabetik bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (7). Diğer bir çalışmada, idrar NGAL düzeylerinin renal fonksiyon ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır (8).

Bu çalışmada, tip 1 diyabet tanısı ile takip edilen hastalarda böbrek hasarının, klasik klinik ve laboratuvar verilerinin yanında tip 2 diyabetlilerde iyi bir nefropati belirteci olduğu öne sürülen NGAL düzeyleri kullanılarak araştırılması ve böbrek hasarı laboratuvar göstergelerinin 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu bulguları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes mellitus

2.1.1. Tanım

“Diyabetes mellitus” ya da “diyabet” terimi ile insülin salgısı ve/veya etkisindeki defektlerden ötürü karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulduğu, kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalık ifade edilmektedir (1).

Tablo 1’de belirtilen plazma glukoz değerlerine göre diyabet ve prediyabet olarak da tanımlanan bozulmuş açlık glukozu ile bozulmuş glukoz toleransı tanısı konabilir (1, 9). Tedavi takibinde çok faydalı olan hemoglobin A1c (HbA1c) diyabet tanısında kullanılmamaktadır (1, 9).

2.1.2. Etiyoloji

Diyabet tanımı altında, etiyoloji ve patogenezi yönünden belirgin farklılıklar gösteren geniş bir hastalık grubu bulunmaktadır. Tanı kriterleri kullanılarak diyabet olduğu saptanan hastalarda ayırıcı tanı yapılırken Tablo 2’de sunulan bu hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Çocukluk ve adölesan yaş grubunda görülen diyabet hastalarının %90’ından fazlasını tip 1 diyabet oluşturmaktadır (1).

2.2. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet en sık çocukluk ve adölesan dönemde görülür. Mutlak insülin eksikliğinin nedeni, genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas β hücrelerinin otoimmün mekanizmalar ile hasarlanmasıdır. Nadiren, başta Afrikalı Amerikanlar olmak üzere belli topluluklarda otoimmünitinin eşlik etmediği, kalıtımın güçlü rol oynadığı idiyopatik tip 1 diyabet görülebilmektedir (10).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet, çocukluk ve adölesan dönemde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de bir yaşın altında nadirdir ve en sık 7 ila 15 yaşları arasında görülür (2, 11). Tip 1 diyabetin görülme sıklığı ülkeler ve farklı etnik kökenler arasında değişiklik göstermektedir (1). Dünya üzerinde yıllık insidans en yüksek Finlandiya’da saptanmıştır: 0-14 yaş grubunda 100.000’de 57,6. Ülkemizde 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 1996 yılında 0-15 yaş arası

diyabet insidansı 100.000’de 2,52 olarak bulunmuştur (12). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının geçmiş yıllara göre özellikle 5 yaş altı grupta artış gösterdiği saptanmıştır (1, 2). Belirgin bir cinsiyet hakimiyeti gözlenmemektedir (1). Hastalık kış aylarında daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (1). Vakaların yaklaşık %10’unda ailede tip 1 diyabet öyküsü alınsa da net bir kalıtım şekli ortaya konamamaktadır. Babaları tip 1 diyabetik olan çocuklarda hastalığın ortaya çıkma riski (%3,6-8,5) annelerinde tip 1 diyabet bulunanlara (%1,3-3,6) göre daha yüksektir. Tek yumurta ikizinde tip 1 diyabet olan çocuklarda diyabet gelişme riski yaklaşık %36 olarak bildirilmiştir (1).

Tablo 1. Diyabet tanı kıstasları (1, 9)

Klinik durum	Plazma glukoz değeri (mg/dL)
Rastgele ölçüm (Hiperglisemi belirtileri ile)¹	
Diyabet	≥ 200
Açlık glukozu²	
Normal	<100
Bozulmuş açlık glukozu	100-125
Diyabet	≥126
OGTT 2. saat değeri³	
Normal	<140
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199
Diyabet	≥200

¹ Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı hipergliseminin klasik belirtilerini oluşturmaktadır.

² En az sekiz saat süreyle kalori alımı olmaması açlık olarak tanımlanmaktadır.

³ Test, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandığı şekilde ve anhidroz glukozun suda çözeltisi 1,75 g/kg dozunda (maksimum 75 g) olacak şekilde uygulanmalıdır.

2.2.2. Patogenez

Tip 1 diyabet için genetik yatkınlıkta bazı HLA ve HLA dışı genlerin rol oynadığı saptanmıştır. HLA genlerinden DR2 ve DR5 koruyucu özellikte iken DR3 ve DR4 hastalık için risk faktörüdür. HLA dışındaki genlerden fonksiyonları bilinen iki gen 11. ve 2. kromozomda yer alan IDDM1, IDDM2 ve IDDM12’dir (2, 13). Ne var ki, genetik yatkınlığı bilinen hastaların küçük bir kısmında hastalığın ortaya çıkmasına neden olan otoimmünite gelişir (13).

Pankreas β hücrelerinin selektif olarak hasarlanmasından aralarında CD4, CD8 ve makrofajların bulunduğu hücrel immünite bileşenleri sorumludur. Hastaların %60-90'ında pankreas adacıklarının hücrel infiltrasyonu ve insülin içeriğinin tükendiği insülitis tablosu saptanmıştır. (13)

2.2.3. Hastalığın doğal seyri

Hastalığın seyri beş evreye ayrılabilir. İlk evrede genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel bir etkene maruziyet sonucunda insülitis gelişir. Hücre hasarı sonucunda ortaya çıkan antijenlere yönelik gelişen antikorların saptanabildiği, β hücre kitlesinin yarıya kadar azaldığı ancak kliniğe yansıyan bir metabolik dengesizliğin bulunmadığı dönem ikinci evredir. Saptanabilen en erken metabolik değişkenlik olan intravenöz glukoz bozulmuş ilk faz insülin yanıtı ile karakterize dönem üçüncü evreyi oluşturur. OGTT sonucunda bozulmuş glukoz toleransının belirmesi dördüncü evreye işaret eder. Bu dönemden bir ila iki yıl sonra tipik hiperglisemi belirtilerinin ortaya çıkması ile beşinci ve son evreye geçilir (13).

2.2.4. Klinik

İnsülin eksikliği sonucunda periferik glukoz alımının azalması ve glikojenolizinin artışı ile hiperglisemi meydana gelir. Kan glukoz değerleri renal reabsorpsiyon için eşik değer olan 180 mg/dL değerini aştığında gelişen glukozüri ve ozmotik diürez klinikte en sık karşılaşılan belirtiler olan poliüri ve polidipsiye yol açar (10).

Glukoneogeneze substrat kazandırmak için kas proteinleri yıkıma uğrar ve alternatif enerji kaynağı meydana getirebilmek için lipoliz meydana gelir. Poliüri ve polidipsiye ek olarak kilo kaybı ve ketoz ortaya çıkar. Ketozun yol açtığı anoreksi nedeniyle klasik diyabet triadının üçüncü bileşeni olan polifajiye tip 1 diyabette genellikle rastlanmaz (10).

Tip 1 diyabet gelişen olgular sıklıkla, yukarıdaki mekanizmalar sonucu günler ya da haftalar içinde ortaya çıkan kilo kaybı ve konstipasyon, baş ağrısı, karın ağrısı ve kusma gibi özgün olmayan belirtiler ile başvururlar. Bu nedenle sıklıkla viral sendrom ya da gastroenterit tanısı alırlar. Tanısı geciken çocuklarda gelişen diyabetik ketoasidoza dünyada ortalama %25-40 oranında görülür (10, 14, 15). Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalarda %33 ila %43,1 rakamlarına ulaşılmıştır (14).

Tablo 2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (1, 9, 10)

I. Tip 1 diyabet (β hücre yıkımı sonucu genellikle mutlak insülin eksikliği)

A. *İmmün aracılı*

B. *İdiyopatik*

II. Tip 2 diyabet (Değişken derecede insülin direnci ve salınım bozukluğu)

III. Diğer spesifik tipler

A. *β hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları:* Monogenik diyabet, mitokondriyal bozukluklar, neonatal diyabet, diğerleri

B. *İnsülin etkisinin genetik bozuklukları:* Tip A insülin direnci, leprechanunism, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet, diğerleri

C. *Ekzokrin pankreas hastalıkları:* Pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalküloz pankreatopati, diğerleri

D. *Endokrinopatiler:* Akromegali, Cushing sendromu, glucagonoma, feokromositom, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma, diğerleri

E. *İlaç ya da kimyasal madde ilişkili:* Vacor, pentamidine, nikotik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, β adrenerjik agonistler, tiyazidler, dilantin, α interferon, atipik antipsikotikler, diğerleri

F. *Enfeksiyonlar:* Konjenital rubella, sitomegalovirüs, diğerleri

G. *İmmün aracılı olup yaygın görülmeyen formlar:* Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları

H. *Diyabetle ilişkili olabilen sendromlar:* Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu, myotonik distrofi, porfiri, Prader Willi sendromu, diğerleri

IV. Gestasyonel diyabet

2.2.5. Tedavi

Tip 1 diyabetin tedavisi dört ana aşamada değerlendirilebilir: hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi, hastalığın tamamen iyileştirilmesi, hastalığın kontrol altında tutulması ve komplikasyonların engellenmesi.

Belirtiler ortaya çıkmadan önce genetik yatkınlığın ortaya konabilmesi ve diyabet otoantikorlarının kanda saptanabilmesi sonucunda hastalığın gelişimini öngörme modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller sonucunda yüksek riskli kabul edilen asemptomatik çocuklarda

bazı çevresel etkenlerin eliminasyonu (inek sütü) ya da çeşitli tedaviler (nikotinamid, düşük doz subkütan insülin) ile diyabet gelişiminin engellenip engellenemeyeceği araştırılmıştır. Halen devam etmekte olan çalışmalar mevcut olup günümüze dek başarılı bir sonuç alınmamıştır (15, 16).

Yeni tanı konan tip 1 diyabetli hastalara immünsüpresif (siklosporin, glukokortikoidler) ve immünmodülatör (anti-CD3 monoklonal antikorlar, etanercept) tedavi uygulandığında değişken sonuçlar elde edilmiştir. Henüz otoimmün süreci belirgin olarak azaltan ya da tamamen durduran bir ilaç tedavisi geliştirilemiştir (17, 18). Otolog hematopoetik kök hücre naklinin yapıldığı 15 tip 1 diyabet hastasının 14'ünde insülin tedavisi kesilebilmiş, β hücre fonksiyonu artmış, otoantikor seviyesi düşmüş ve HbA1c düzeyi %7'inin altında tutulabilmiştir. Ancak hastaların neredeyse tamamında nakil ile ilişkili komplikasyonlar geliştiğinden bu tedavinin klinik uygulanabilirliği net değildir (17).

1920'li yıllarda keşfedilen insülin tip 1 diyabet tedavisinde çığır açmıştır. Özellikle son 20 yıl içindeki gelişmelerle sığır ve domuz insülinlerinin yerini rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen insan insülini almıştır. Günümüz teknolojisi ile insülin analoglarındaki yapısal değişiklikler sayesinde etki süreleri değiştirilip insan fizyolojisi taklit edilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan insülinler ve özellikleri tablo 3'de sunulmuştur. Genel kullanım şekli olan subkütan yol dışında oral, inhaler ve ultrasonik transdermal insülin tedavileri konusunda çalışmalar devam etmektedir (16).

Tip 1 diyabetin başarılı biçimde kontrol altında tutulması için insülin tedavisinin yanında uygun diyet uygulamaları, fiziksel aktivite, eğitim ve duygusal destek gereklidir. İnsülinin keşfi öncesinde diyet tedavisi kalori kısıtlamasına dayanmaktaydı. Günümüzde 24 saatlik enerjinin %45-65'i karbonhidrat, %15-20'si protein, %20'si yağdan oluşması önerilmektedir (16).

Tip 1 diyabetli olguların fiziksel uygunluk (*physical fitness*) durumlarının iyi seviyede olmasının metabolik kontrol, hayat kalitesi, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diyabet eğitimi, tanı konduktan sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlamalıdır. Aile ve hasta, kalıcı bir rahatsızlık olan tip 1 diyabetin patofizyolojisi, belirtilerin nedeni ve tedavi konusunda bilgilendirilmelidir (16).

Tablo 3. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri (16)

İnsülin tipi	Etki başlama süresi	Zirve etki zamanı	Toplam etki süresi
Kristalize insülin	30 dakika	2,5-5 saat	5-8 saat
NPH insülin	1-2 saat	4-14 saat	10 ila >24 saat
<i>Hızlı etkili analoglar</i>			
Lispro	<30 dakika	0,5-1,5 saat	< 6 saat
Aspart	<15 dakika	40-50 dakika	3-5 saat
Glulisin	<15 dakika	55 dakika	< 6 saat
<i>Uzun etkili analoglar</i>			
Glarjin	1-2 saat	Gerçek bir zirve etkisi yoktur	24 saat
Detemir	1-2 saat	Gerçek bir zirve etkisi yoktur	24 saat

2.2.6. Tip 1 diyabet tedavisinin izlemi

Kapiller kandaki glukozu ölçebilen taşınabilir, pratik cihazların (glukometre) genel kullanıma girmesiyle glisemik kontrol anında ve sürekli olarak değerlendirilebilir, gerekli insülin doz ayarlaması yapılabilir ve hissedilmeyen hipoglisemiler fark edilebilir hale gelmiştir. Tip 1 diyabette glisemik kontrolü sağlayabilmek için günde 4 ila 6 defa kan glukozu ölçümü gerektiği görülmüştür. Son dönemlerde, cilt altına yerleştirilen bir kateter ve cilt dışında yer alan bir çipten oluşan, interstisyel sıvı glukozunu belirli aralıklarla ölçebilen cihazlar geliştirilmiştir. Vücutta 3 ila 10 gün kalabilen bu cihazlar günde 2 ila 3 defa kapiller kan glukozu ölçümü yapılarak kalibre edilmelidir. Kısa vadeli çalışmalarda bu cihazların kullanımı ile ortalama kan glukozu değerlerinde düzelme olduğu ve hipoglisemide geçirilen sürenin kısaldığı bildirilmiştir (19).

Glukozun Hbe geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile oluşan HbA1c son 4-12 hafta içindeki glisemik kontrolü göstermesi açısından çok değerlidir. HbA1c takibinin, metabolik kontrolü değerlendirmede ve komplikasyon riskini belirlemede en kullanışlı yöntem olduğu gösterilmiştir. İdeal olarak, tip 1 diyabetli küçük çocuklarda yılda 4-6 defa, büyük çocuklarda ise 3-4 HbA1c ölçümü yapılmalıdır. Tüm yaş gruplarında hedef <7,5 olarak önerilmektedir. Genç tip 1 diyabetliler erişkin yaş grubuna yaklaştıkça HbA1c düzeyinin <7 olarak hedeflenebileceği belirtilmektedir (19).

2.2.7. Tip 1 diyabet komplikasyonları

Sistemik hiperglisemi tüm organ ve hücreleri etkilese de, retinada bulunan kapillerlerin endotel hücreleri, glomerüler mesengial hücreler ve periferik sinirlerdeki nöronlar ve Schwann hücreleri hipergliseminin neden olduğu hasara daha yatkındırlar (20). Bununla ilişkili olarak, uzun süreli izlemin bulunduğu klinik çalışmalar neticesinde kötü metabolik kontrole bağlı olarak mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalık) komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir. Ek olarak, altta yatan otoimmün disregülasyon, tedavi rejimi ve hipergliseminin süresine bağlı olarak endokrin ve endokrin dışı patolojilerin eşlik etme riski de yüksektir. Morbidite ve mortalite nedeni olan bu komplikasyonların önlenmesi, erken saptanması ve tedavisi önem taşır (2, 15). Tablo 4'te Uluslararası Pediyatrik ve Adölesan Diyabet Cemiyeti (ISPAD) tarafından mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların taranmasına yönelik hazırlanan öneriler sunulmuştur (21)

2.2.7.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Bu komplikasyonların gelişimindeki temel faktör, hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, protein glikozilasyonu, polyol, heksosamin, protein C kinaz sisteminin aktivasyonu gibi metabolik değişiklikler ve koagülasyon sistemi anormallikleri sonucu ortaya çıkan hücre yapı ve fonksiyon bozukluklarıdır. Ek olarak, diyabet süresi, yaş, aile öyküsü, dislipidemi ve hipertansiyon da mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Tüm bu etkenler sonucunda ortaya çıkan histopatolojik görüntü bazal membranın kalınlaşması ve geçirgenliğinin bozulması ile küçük damarların oklüzyonudur (2, 15).

Retinopati

Nonproliferatif (mikroanevrizma ± yer yer pamuk atığı lekeleri) ve proliferatif (yeni damar, glia ve fibröz doku oluşumu) retinopati olarak iki şekilde görülür. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda en sık görülen mikrovasküler hastalıktır. Beş ila on yıllık tip 1 diyabetlilerde %20-30, 10-15 yıllık diyabetlilerde %30-50, 15 yıldan uzun süredir diyabetlilerde %70-80 oranında nonproliferatif retinopati saptandığı bildirilmiştir (2, 15).

Gelişimindeki risk faktörleri arasında diyabet süresi, obezite, kötü metabolik kontrol, düşük hematokrit, hipertansiyon, yüksek trigliserid ve kolesterol seviyeleri, düşük serum albümin düzeyi, albüminüri, küçük tanı yaşı, yüksek homosistein düzeyleri, diyabetik nöropati ve tanı anında görmede azalma olması bulunmaktadır (2, 15).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) önerilerine göre, ilk oftalmolojik değerlendirme hasta 10 yaş ve üzerinde iken diyabet süresi 3-5 yılı doldurduğunda yapılmalıdır. İlk değerlendirme sonrasında ise yıllık kontroller uygulanmalıdır (15).

Nöropati

Semptomatik nöropati çocuk ve adölesanlarda nadir görülse de subklinik nöropatik değişiklikler elektrofizyolojik yöntemlerle gösterilebilir. Tip 1 diyabet somatik (fokal nöropatiler ve diyabetik sensorimotor nöropati) ve otonom sinir sistemini etkileyebilir. Nöropati patogenezinde birden çok etken rol oynamaktadır. Lens ve periferik sinirlerde mevcut olan aldoz redüktaz sistemi glukozun sorbitole dönüşümünden sorumludur. Kötü glisemik kontrollü diyabetlilerde, yüksek kan glukoz konsantrasyonu sinir hücrelerinde sorbitole dönüşümü arttırmaktadır. Sinir hücrelerinde difüzyon kabiliyeti olmayan sorbitol oluşumunun artması ile yüksek hücre içi ozmotik basınca ve bunun sonucunda hücre ödemeine yol açmaktadır. Diğer mekanizmalar arasında sinir hücreleri arasında iletiyi sağlayan miyoinositolün azalması, Schwann hücresi bazal membranının kalınlaşması ve sinir hücrelerinin kanlanması sağlayan kapiller ve arteriyol damarlarının kalınlaşması bulunur. Nöropati gelişimi için risk faktörleri arasında hiperlipidemi, sigara, eklem hareket kısıtlılığı, albüminüri, kötü metabolik kontrol ve obezite bulunmaktadır (15, 21).

Fokal nöropatiler arasında karpal tünel sendromu, peroneal sinir felci, üçüncü kranyal sinir felci ve proksimal sinir bozuklukları (diyabetik amiyotrofi) bulunur. Diyabetik sensorimotor polinöropati, jeneralize nöropatiler arasında en sık görülen tip olup genellikle “diyabetik nöropati” olarak isimlendirir. Duyu, motor ve otonomik tüm periferik sinir lifleri sinsi ve ilerleyici biçimde etkilenir. Eldiven çorap tarzında gözlenen nöropatide ilk olarak duyu fonksiyonu değişiklikleri (bilateral ve simetrik hissizlik ile yanma/ağrı şeklinde parestezi) ardından motor fonksiyon bozuklukları (derin tendon reflekslerinde azalma ve kas güçsüzlüğü) gözlenir (15, 21).

Otonomik nöropati sonucunda gastroparezi (şişkinlik, tokluk hissi, anoreksi), kardiyovasküler refleks kaybı (kalp hızı anormallikleri, ortostatik hipotansiyon), hipoglisemiye duyarsızlık, mesane problemleri, empotans ve terleme bozuklukları görülebilir (15, 21).

Tablo 4. ISPAD 2009-Tip 1 diyabetlilerde vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi yöntemleri (21)

	Taramaya başlama zamanı	Tarama yöntemleri	Risk faktörleri	Tedavi yaklaşımları
Retinopati	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM'lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM'lide 	<ul style="list-style-type: none"> • Gözdibi görüntülemesi • Midriyatik oftalmoskopi (<i>duyarlılığı daha düşük</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi • Hipertansiyon • Dislipidemi • Obezite 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • Lazer tedavisi
Nefropati	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11 yaşında ve iki yıllık DM'lide • ≥ 9 yaşında ve beş yıllık DM'lide 	<ul style="list-style-type: none"> • İdrar albümin / kreatinin oranı • Sabah ilk idrarda albümin konsantrasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Dislipidemi • Sigara 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • ACE inhibitörü ya da Anjiyotensin II reseptör blokeri • Kan basıncı kontrolü
Nöropati	Netliğe kavuşmamıştır	Öykü ve fizik muayene	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi • Obezite 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol
Makrovasküler hastalık	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 yaş 	<ul style="list-style-type: none"> • Beş yılda bir lipid profili • Yılda bir kan basıncı 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi • Hipertansiyon • Dislipidemi • Obezite • Sigara 	<ul style="list-style-type: none"> • Glisemik kontrol • Kan basıncı kontrolü • Statinler

2.2.7.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Çocukluk yaş grubunda klinik makrovasküler hastalık görülmemekle birlikte aterosklerozun çocukluk ve adölesan dönemde başladığı bilinmektedir. Ayrıca, genç diyabetiklerde metabolik kontrolün uzun dönemde makrovasküler komplikasyon sıklığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (15). En sık görülen makrovasküler hastalıklar arasında koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalık bulunmaktadır. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara, renal disfonksiyon, kötü metabolik kontrol, endotel disfonksiyonu, artmış arteriyel sertlik (*stiffness*) ve endotel bütünlük kaybı gibi nedenler tip 1 diyabetiklerde makrovasküler hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır. (2, 15, 21)

2.2.7.3. Diğer komplikasyonlar

Büyüme ve gelişme bozuklukları

İnsülinin normal büyüme ve gelişmesi üzerindeki etkisi büyük oranda kendi anabolik etkisi ve büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksı üzerinden olmaktadır. Portal kanda insülin eksikliği durumunda, büyüme hormonu direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyleri ile insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini 3 düşüklüğü meydana gelmektedir. Diyabet takibi ve tedavisindeki gelişmeler sayesinde günümüzdeki tip 1 diyabetli çocukların normal büyüme hızı ve normal puberte seyri gösterdiği belirtilmekle beraber tanı sonrasında özellikle metabolik kontrol ile ilişkili olarak büyüme hızında gerileme olabildiği bildirilmiştir (15, 22, 23).

Tip 1 diyabet tanısı alan hastalarda puberte ve puberte sonrası dönemde özellikle yoğun insülin tedavisi ile kilo alımı olabildiği görülmüştür. Bu durumun ileri sürülen nedenleri arasında kalori içeriği yüksek besin tüketimi ve buna eşlik eden yüksek insülin dozu, renal glukozürinin ortadan kalkması ve enerji tüketiminin azalması bulunmaktadır. (23, 24, 25).

İlişkili otoimmün süreçler

Tip 1 diyabetli olgularda pankreas dışındaki organlara yönelik antikor pozitifliği genel topluma göre daha yüksektir. Diyabetli çocuk ve adölesanların %25'inde tiroid otoantikoru saptanırken, %3 ila 8'inde otoimmün tiroidit ile ilişkili hipotirodi görülmektedir. Hashimoto ya da Graves hastalığı ile ilişkili hipertirodi kliniği de diyabetli olgularda genel topluma göre daha sık görülmektedir. Diyabetli çocuk ve adölesanların %1 ila 10'unda çölyak hastalığı görülmektedir. Sıklıkla asemptomatik dönemde antikor taraması ile tanı konya da gastrointestinal şikayetler ya da hipoglisemi/insülin doz ihtiyacında azalma ile tanınabilir. Tip 1 diyabetli olguların %2'sinde adrenal beze yönelik otoantikorlar saptanabilir. Hipoglisemi, insülin doz ihtiyacında azalma, halsizlik ve hiperpigmentasyon şeklinde adrenal yetmezlik tablosu ile adrenal yetmezlik akla gelmelidir (23).

2.3. Tip 1 diyabete bağlı nefropati

2.3.1. Tanım

Tip 1 diyabetli hastalarda diğer nedenler dışlandığında 24 saatlik idrarda 500 mg'ın üzerinde proteinüri ya da 300 mg'ı aşan albüminüri değerlerinin sürekli olarak saptanması diyabetik nefropati olarak ifade edilmektedir (15, 21).

2.3.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetli bireylerde yaşamın ilerleyen yıllarında %30 ila %40 arasında ortaya çıkan diyabetik nefropati morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (3, 4, 26). Son dönemde yapılan çalışmalarda, erişkin tip 1 diyabetlilerde nefropati sıklığının diyabet tedavisindeki gelişmelerle ilişkili olarak %10-15'in altında tutulabildiği bildirilmiştir (4, 27). İsveç ulusal kayıt sistemi verilerinin değerlendirilmesi sonucunda, 30 yıllık diyabet süresinin sonunda son dönem böbrek hastalığı sıklığı erkeklerde %4,1, kadınlarda % 2,5 olarak bildirilmiştir (28).

Çocukluk ve adölesan dönemde belirgin diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliği nadiren ortaya çıkmaktadır. Ancak, yatkın bireylerde tanıdan hemen sonra başlayan ve adölesan dönemde hızlanan böbrek hasarı söz konusudur (4).

2.3.3. Nefropati patogenezi

Tip 1 diyabetli olgularda beş evreye ayrılabilen böbrek tutulumu Tablo 5'te sunulmuştur (4, 26).

Birinci evre

Diyabet tanısı sonrası hastaların %25-50'sinde hiperfiltrasyon, hipertrofi ve böbrek boyutları artışı görülmektedir. Hiperfiltrasyonun patogenezinde rol alan etkenler arasında hiperglisemi, anjiyotensin II, prostaglandinler, büyüme hormonu, nitrik oksit ve glukagon bulunmaktadır (26).

Bu dönemdeki primer patolojinin hiperfiltrasyon mu yoksa renal hipertrofi mi olduğu net değildir. Vasküler hipoteze göre, ilk patoloji vasküler kontrol defekti sonucunda hiperfiltrasyon ve takip eden renal hipertrofidir. Tübüler hipotezde hiperglisemi tarafından indüklenen büyüme faktörleri ve sitokinler neticesinde önce renal hipertrofi geliştiği öne sürülmektedir (26). Böbrek histopatolojisi normaldir (4).

İkinci evre

Bu dönem bazal membran kalınlaşması, mezangial alanda genişleme, glomerüler hipertrofi ve tübülointerstisyel alanda genişleme şeklinde hafif morfolojik değişiklikler ile karakterizedir. Bu dönemde geçici olarak mikroalbüminüri görülebilir. Ek olarak, normal

aralıkta olsa da albüminüri seviyesinin progresif olarak arttığı ve bu durumun mikroalbüminüri ve diyabetik nefropati açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4, 26).

Tablo 5. Diyabetik nefropati evreleri (26)

	Ana yapısal değişiklikler	Albümin atılımı	Glomerüler filtrasyon hızı	Kan basıncı
Evre 1 (tanı anı) <i>Hiperfonksiyon / Hipertrofi</i>	Artmış böbrek boyutu	Tanıda normal / İnsülin ile normal	%20-50 ↑	Normal
Evre 2 (2-5 yıl) <i>Normoalbüminüri / Sessiz evre</i>	Bazal membran kalınlaşması	N/kötü glisemik kontrol veya egzersiz ile geçici yükseklik	Normal / %20-50 ↑	Normal
Evre 3 (6-15 yıl) <i>Diyabetik nefropati başlangıcı / Mikroalbüminüri</i>	Bazal membran kalınlaşması ve mesangial proliferasyon	30-300 mg/gün	Normal / ↑	Artmaya başlar
Evre 4 (15-25 yıl) <i>Aşikar diyabetik nefropati / Makroalbüminüri</i>	Belirgin renal sorunlar	>300 mg/gün	↓	Hipertansiyon
Evre 5 (25-30 yıl) <i>Son dönem böbrek yetmezliği</i>	İlerlemiş glomerülopati	Makroalbüminüri / Glomerüler oklüzyon nedeniyle azalmış	↓↓	Hipertansiyon

Üçüncü evre

Bu dönemin karakteristik özelliği hastaların yaklaşık olarak üçte birinde bulunan mikroalbüminüridir. Persistan mikroalbüminüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olabilir ve erişkinlerde ileri evrelere geçiş riskini 4-5 kat artırır. Bazı normoalbüminürik hastalarda ilerlemiş glomerüler lezyonlar ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızı azalmış olabilir (4, 26).

Dördüncü evre

Tanı sonrasında 15-25 yıl geçmiş olan tip 1 diyabetlilerin %15-20'sinde görülen belirgin proteinüri (>500 mg/gün) sıklıkla diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile de ilişkilidir. Bu gruptaki hastalarda mortalitenin 40 kat kadar arttığı ifade edilmektedir (4).

Beşinci evre

Dördüncü evredeki hastalarda tedavi uygulanmadığı takdirde 5-10 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (26).

2.3.4. Risk faktörleri

Diyabetik nefropati için değiştirilebilen (glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, diyet, sigara) ve değiştirilemeyen (diyabet süresi, tanı yaşı, puberte, genetik zemin, yapısal özellikler) birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

2.3.4.1. Glisemik kontrol

Tip 1 diyabetli olgularda komplikasyon gelişimini etkileyen en önemli faktör uzun dönem glisemik kontroldür. Tip 1 diyabetli çocuk ve erişkinlerde ortalama HbA1c ve HbA1c değerlerindeki değişkenlik ile diyabetik nefropati arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması'nda (*Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*) yer alan adölesanlarda yoğun insülin tedavisi alanlarda mikroalbüminüri oranının konvansiyonel tedavi alanlara göre yaklaşık olarak %50 daha az olduğu görülmüştür. Ek olarak, mikroalbüminüri olgularda glisemik kontrolün iyileştirilmesiyle albüminürinin normal sınırlara gerilediği bildirilmiştir (4, 26, 29).

2.3.4.2. Hipertansiyon

Albüminüri ile kan basıncı yükseklikleri arasında (normal sınırlarda olsalar dahi) pozitif yönde bir direkt korelasyon bulunmaktadır. Diyabetli bireylerde kan basıncının yükselmesi son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini belirgin biçimde arttırmaktadır. Hastanedeki kontroller sırasında yapılan kan basıncı ölçümleri mikroalbüminüri olgular ile normoalbüminüri bireyleri ayırt ettirememektedir.

Tip 1 diyabetli hastalarda kan basıncındaki erken dönem değişiklikler ve bunların nefropati ile ilişkisi ambulator kan basıncı ölçümü yöntemi kullanılarak da araştırılmıştır. Ambulator kan basıncı ölçümü ile elde edilen sistolik kan basıncı değerleri ile albüminüri düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (31). Albüminüri düzeyi normalin üst sınırındaki hastalarda ambulator kan basıncı ölçümü değerleri yüksek bulunmuştur. Adölesan tip 1 diyabetiklerde ambulator kan basıncı ölçümü ile kan basıncı takibi yapılan bir çalışmada, fizyolojik gece düşüşünün (*nocturnal dipping*) gözlenmemesinin bulunmamasının mikroalbüminüri gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ek olarak,

mikroalbuminüri adölesan ve genç erişkin tip 1 diyabetlilerde normoalbuminürik olanlar ve kontrollere göre ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu ve gece düşüşünün yetersiz olduğu bildirilmiştir (4, 26).

ADA, diyabetli bireylerde kan basıncının her fizik muayenede ölçülmesi gerektiğini ve yaş, cinsiyet ve boya göre 90-95 persentili aşan durumlarda diyet, egzersiz ve farmakolojik tedavi uygulanması gerektiğini belirtmiştir (32). Tip 1 diyabetlilerde ambulatuvar kan basıncı ölçümünün ne zaman uygulanması gerektiği konusunda bir fikirbirliği bulunmamakla birlikte, sfigmomanometre ile hipertansiyon saptandığında, aralıklı ya da persistan mikroalbuminüri varlığında, belirgin proteinüri bireylerde tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik kan basıncı izleminin faydalı olacağı belirtilmektedir (4).

2.3.4.3. Hastalık süresi

Hastalık süresi ile mikroalbuminüri ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar diyabet süresinin artışı ile mikroalbuminüri riskinin arttığını belirtirken bazı çalışmalarda bir ilişki saptanamamıştır. Bu farklılığın nedenlerinden birisi puberte dönemidir. Prepubertal dönemde mikroalbuminüri nadiren görülür (4, 26).

Prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki tip 1 diyabetli olgular diyabet süresi ve uzun dönem kontrol açısından eşleştirildiklerinde albuminüri seviyesindeki yıllık artış pubertal grupta diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ek olarak, benzer HbA1c düzeylerine sahip olan puberte dönemindeki kızların mikroalbuminüri geliştirme risklerinin erkeklere göre 2 kat fazla olduğu saptanmıştır. Pubertenin mikroalbuminüri riskinin arttırıcı etkisinde tedaviye uyumun azalması, artmış kan basıncı, büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksının aktive olması, büyüme hormonu salınımının artması, yüksek cinsiyet hormonu seviyeleri, insülin direnci ve hiperkolesterolemi gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (4, 30).

Öte yandan, histopatolojik değişkenlerin longitudinal olarak takip edildiği bir çalışmada mezangial proliferasyon ve glomerüler bazal membran kalınlığının tip 1 diyabetin ilk 10-15 yılında yavaş ardından hızlı bir seyir gösterdiği ve bu değişikliklerin tüm yaş gruplarında benzer olduğu ortaya konmuştur (4).

2.3.4.4. Sigara

Diyabetli adölesanların %4-8'sinin sigara içtiği bildirilmiştir. Erişkin diyabetlilerde sigara içmenin persistan mikroalbüminüri ve diyabetik nefropati açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Sigara içmenin oksidatif yükü arttırdığı, daha yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu, glomerüler filtrasyon hızını azalttığı ve histopatolojik değişikliklerin şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (4, 26).

2.3.4.5. Dislipidemi

Tip 1 diyabetli adölesanların % 9,6-20,1'inde süreklilik gösteren yüksek lipid seviyeleri saptanmıştır. Birçok çalışmada da, dislipideminin mikroalbüminüri ve diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesinde rolü olduğunu ortaya koymuştur (4, 33).

2.3.4.6. Ailevi özellikler ve genetik faktörler

İyi glisemik kontrole rağmen renal komplikasyonların ortaya çıkmış olması çevresel ya da genetik faktörleri akla getirmektedir. Kardeşinde diyabetik nefropati görülen diyabetlilerin, kardeşlerinde diyabetik nefropati olmayanlara göre 3-4 kat daha yüksek renal hasar riski taşıdığı görülmüştür (4).

Ebeveynlerde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmasının çocuklarda nefropati sıklığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda olduğu gibi, nefropatisi bulunan tip 1 diyabetli olgularda sodyum-lityum ya da sodyum-hidrojen değiştiricisinde artmış aktivite tespit edilmiştir (4).

Tip 1 diyabette nefropati eğilimi yapacak genetik nedenler açısından yapılan çalışmalarda, 3. kromozomun uzun kolundaki bir bölgenin ve aralarında anjiyotensin dönüştürücü enzim geni, bağ dokusu büyüme faktörü geni (CTGF/CCN2) promoter bölgesi, CHN2/CPVL, FRMD3, CARS genleri ve 13. kromozomun intergenik bir bölgesinin bulunduğu alanlardaki polimorfizmlerin diyabetik böbrek hasarı riskini arttırdığı gösterilmiştir (4, 34, 35). Tek nükleotid değişimi şeklindeki polimorfizmlerin (SNP) diyabetik nefropatideki rolünün değerlendirildiği çalışmalarda bağ dokusu büyüme faktörü geni (CTGF/CCN2) promoter bölgesindeki GG polimorfizminin mikroalbüminüri riskini 3 kat arttırdığı saptanmıştır (34, 35).

2.3.4.7. Diğer risk faktörleri

Erişkinlerde diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu gösterilen düşük doğum ağırlığı gibi bazı faktörlerin çocukluk ve adölesan dönemdeki etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (4). Özellikle hayvansal gıda olmak üzere yüksek miktarda protein tüketiminin diyabetik nefropati riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (26).

2.3.5. Diyabetik böbrek hasarı göstergeleri

2.3.5.1. Mikroalbuminüri

Diyabetik nefropati gelişiminin erken bir göstergesi olarak en yaygın kullanılan ölçüt mikroalbuminüridir (Tablo 6). Normalde, albumin glomerüllerden filtrasyona uğradıktan sonra proksimal tübüllerde cubilin ve megalin tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla reabsorbe edilir. Albumin ya değişmeden ya da lizozomlarda yıkıma uğrayarak peritübüler kan dolaşımına verilir (3). Mikroalbuminüri, diyabete bağlı böbrek hasarının dikkatli bir glisemik ve kan basıncı kontrolü ile geri döndürülebilir bir evresini işaret eden erken bir bulgudur (4).

Kesitsel çalışmalar sonucunda 15-20 yaş arasındaki tip 1 diyabetlilerde %6-25 oranında mikroalbuminüri olduğu saptanmıştır. Tanıdan itibaren takip edilen 514 tip 1 diyabetli çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada yaklaşık 5 diyabet yılı sonunda %12.8 oranında mikroalbuminüri görüldüğü ve 11 yıl sonunda en az bir defa mikroalbuminüri saptanma oranı %40 iken persistan mikroalbuminüri sıklığının %18 olduğu bildirilmiştir. Bir defa mikroalbuminüri saptandığında bir daha hiç tekrar etmeme olasılığının %20, aralıklı olarak mikroalbuminüri görülme olasılığının %30-60, persistan mikroalbuminüri gelişme olasılığının ise %40-50 olduğu belirtilmektedir (4).

Tip 1 diyabetlilerde yılda bir mikroalbuminüri taraması yapılması önerilmektedir. ADA, ilk taramanın 10 yaşını doldurmuş ve en az 5 yıllık diyabetlilerde yapılması gerektiğini belirtirken ISPAD bu işlemin daha erken yapılabileceğini ifade etmektedir (Tablo 4). Ancak mikroalbuminüri tanısının doğru konabilmesi için egzersiz, enfeksiyon, sigara, menstrüasyon, hematüri, belirgin hiperglisemi ve vajinal akıntı gibi karıştırıcı etkileri (*confounding effects*) ortadan kaldırmak için farklı günlerde (3-6 ay içinde) alınan üç örnekten ikisinde artmış albumin atılımının gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir (4, 21, 32).

Ek olarak, albüminüri seviyesi yüksek normal seviyede bulunan hastalarda diyabetik nefropati geliştirme riskinin düşük normal düzeyde albüminürili olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (4).

2.3.5.2. Diğer göstergeler

Erişkin tip 1 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada, diyabetik nefropatiye yönelik olarak sadece albüminüri ile tarama yapmanın diyabetik nefropatinin ileri evresini işaret eden GFR düşüklüğü bulunan olguların yaklaşık %25'inin atlanmasına neden olduğu saptanmıştır (36). Sistatin C kullanarak yapılan hesaplamalarda, normoalbüminürik bireylerde de GFR kaybı olduğu ortaya konmuştur (37). Mikroalbüminüri gerileyebilirken erken dönemde saptanan GFR kaybının ilerleyici özellikte olduğu ileri sürülmüştür (38).

Tablo 6. Albüminüri tanımları (3, 4)

	Normoalbüminüri	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri (Belirgin proteinüri)
24 saatlik idrarda albüminüri (µg/dk)	<20	20-200	>200
24 saatlik idrarda albüminüri (mg/gün)	<30	30-300	>300
Spot idrarda albümin/kreatin oranı (mg/g)	<30	30-300	>300

Tip 1 diyabet tanısı konduğu dönemde değerlendirilen bazı değişkenlerin ileri dönemde böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tanı anında yüksek normal seviyede ürik asit düzeyi, yüksek miktarda çözünebilir hücreler arası adezyon molekülü 1 (sICAM-1), ve hiperfiltrasyon saptanan hastalarda diyabetik böbrek hasarı riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (38, 39, 40).

Ek olarak, normoalbüminürik tip 1 diyabetli hastaların idrarlarında, sağlıklı olgulara göre, ileri derecede glikozillenmiş son ürün reseptörlerinin daha düşük seviyede olduğu, anjiyotensinojen, IgM, nitrik oksit ve çeşitli inflamasyon göstergelerinin [İnterlökin 6, interferon gama ile indüklenen protein 10 (IP10), böbrek hasar molekülü 1 (KIM-1) ve N-asetil-β-D glukozaminidaz (NAG)] ise daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (41, 42, 43, 44).

2.3.6. Korunma ve tedavi

Glisemik kontrol, sigara, beslenme, kan basıncı ve egzersiz gibi değiştirilebilir faktörlerin dikkatli takibi diyabetik nefropatinin engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. İyi bir glisemik kontrolün diyabetik nefropati riskini azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. HbA1c değerlerinin her yaş grubunda %7-7,5'un altında tutulması ve bunu sağlamak için diyabetik diyetle uyulması ve düzenli egzersiz yapılması önerilmektedir (4). Kan basıncı diyabet takiplerinde rutin olarak değerlendirilmeli ve farmakolojik ya da farmakolojik olmayan yöntemler ile yaş, cinsiyet ve boya göre 90 persentilin altında tutulmalıdır (4).

Mikroalbüminüri saptanan tip 1 diyabetli pediatrik olgularda aşikar (*overt*) proteinüri ve GFR'de azalmayı engellemek için ilaç ve ilaç dışı tedaviler kullanılmaktadır. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi, normal kan basıncının sağlanması, sigara içilmemesi, protein alımının kısıtlanması (<0,8-1 g/kg/gün), normal lipid düzeylerinin sağlanması ve egzersiz ilaç dışı tedavileri oluşturmaktadır (4).

Mikroalbüminüri ile erişkin tip 1 diyabetlilerin normotansif olsalar da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) kullanmaları gerektiği konusunda görüş birliği mevcuttur. ACE inhibitörlerinin hipertansiyonu gidererek glomerüler kapiller damarlardaki hemodinamiyi azaltarak, endotel hasarının tamirine katkıda bulunarak, podosit işlev ve sayısını olumlu etkileyerek ve fibrozisi önleyerek diyabetik renal hasarı azalttıkları bildirilmiştir (45). Erişkin tip 1 diyabetlilerde ACE inhibitörlerinin plasebo ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda mikroalbüminürinin aşikar proteinüriye dönüşümünün azaldığı ve normoalbüminüri sağlandığı gösterilmiştir. Bu yaş grubunda tedavinin olumlu uzun dönem histopatolojik etkiler gösterdiği de saptanmıştır (4, 15). Öte yandan, ortalama diyabet süresi 10,7 ila 11,7 arasında değişen tip 1 diyabetli erişkinlerin yer aldığı çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada ACE inhibitörü tedavisinin retinopati üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, ancak mikroalbüminüri ya da renal histopatolojik değişiklikler üzerinde plaseboya üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir (46).

Tip 1 diyabetli pediatrik olgularda yapılan az sayıda çalışmada ACE inhibitörlerinin mikroalbüminüriyi azaltabildiği ve normoalbüminüriye çevirebildiği görülmüştür (4, 45). Tip 1 diyabetli ve komplikasyonlar açısından yüksek riskli adölesanlarda ACE inhibitörlerinin etkisinin değerlendirildiği, halen devam etmekte olan bir randomize kontrollü çalışmanın

(AddIT) sonuçları yol gösterici olacaktır (47). Anjiyotensin II tip 1 reseptörünü bloke eden ajanların diyabetik nefropati dışındaki nedenlere bağlı proteinüride kullanıldığı pediyatrik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (4).

Çocuk ve adölesan tip 1 diyabetli çocuklarda ACE inhibitörlerinin başlama zamanı ve tedavi süresi konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. ADA, süreklilik gösteren mikroalbuminüri normotansif pediyatrik tip 1 diyabet olgularında ACE inhibitörü başlanmasını ve albumin atılımını normale getirecek doza titrasyonunu önermektedir (32). Öte yandan, mikroalbuminüriye hipertansiyon ya da retinopati eşlik ettiğinde, ailede güçlü nefropati ya da hipertansiyon öyküsü varlığında ya da aşikar diyabetik nefropati tablosunda ACE inhibitörü kullanımı konusunda tartışma yoktur (4, 21, 45).

Mikroalbuminüri puberteye bağlı ve geçici olabileceği için, hipertansiyonu olmayan ve mikroalbuminürisi gerilemiş hastalarda bir yıllık tedavi sonrasında ya da puberte sonunda ACE inhibitörü tedavisinin kesilip albuminüri düzeyinin takip edilmesi önerilmektedir (4, 45).

ACE inhibitörlerinin yan etkileri arasında hiperkalemi, anjiyoödem, sersemlik, halsizlik ve kuru öksürük bulunmaktadır. Teratojenik etkilerinden ötürü adölesan ve genç erişkin dönemde dikkatle kullanılmalıdır (4).

2.4. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (24p3, lipokalin 2, siderokalin) ilk olarak fare böbrek hücreleri ve nötrofil granüllerinden elde edilen ardından böbrek, karaciğer ve çeşitli epitel hücrelerinde eksprese edildiği saptanan bir glikoproteindir. Hidrofobik kaliks yapısı sayesinde küçük lipofilik moleküllerin kendisine bağlanmasını sağlayabilmektedir. NGAL'in majör ligandları siderofor adı verilen demir bağlayıcı küçük moleküllerdir. NGAL üzerinden gerçekleştirilen demir transportu çeşitli hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, enfeksiyon, kanser, intoksikasyon, iskemi, böbrek hasarı ve kardiyak cerrahi gibi patolojik ya da vücudu strese sokan durumlarda NGAL sentezinin arttığı saptanmıştır. Yeni böbrek hasarı göstergelerinin araştırıldığı bir fare modelinde, renal iskemiye en hızlı ve yüksek mRNA ve protein sentezi yanıtının NGAL geninde olduğu saptanmıştır (48, 49, 50, 51).

NGAL sentezi sağlıklı insanlarda çok düşük miktarda meydana gelmektedir. Normal böbrekte yalnızca distal tübüler epitelde ve medüller bölgedeki toplayıcı kanallarda minimal düzeyde NGAL sentezi görülmekteyken iskemik ya da nefrotoksin ile hasarlanmış böbreklerdeki kortikal tübüllerin %50'sinin NGAL eksprese ettiği görülmüştür. Patolojik durumlara yanıt olarak artan NGAL sentezinin, böbrek hasarını kısıtlamaya yönelik bir korunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. NGAL'in kana tübüllerden sızarak geçtiği varsayılmaktadır. Glomerüllerden serbestçe szlen NGAL'in büyük çoğunluğu megalin ve diğer reseptörler aracılığı ile proksimal tübüllerden reabsorbe edilmektedir. İdrarda saptanan NGAL'in sistemik dolaşım kökenli olmadığı böbrek tübüllerinden kaynaklandığı gsterilmiştr (50, 51, 52).

Günümüze dek, çeşitli hastalıklarda NGAL'in bir biyogösterge olarak tanı ve takipteki rolünü değerlendiren birçok araştırama yapılmıştır. İskemik ve nefrotoksik ajan uygulanması sonrası renal hasarlanmayı değerlendiren hayvan çalışmalarında idrar NGAL düzeylerinin oldukça erken dönemde yükseldiğinin saptanmasının ardından kardiyopulmoner bypass uygulanan çocuklarda akut böbrek hasarı gelişiminin kan ve idrar NGAL düzeyleri ile öngörülebileceği gsterilmiştr. Benzer şekilde kontrast madde uygulanan, çoklu travması bulunan, sepsis ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu geliştiren, acil servise yüksek kreatin değerleri ile başvuran olgularda idrar ve kan NGAL düzeylerinin akut böbrek hasarını öngörme ya da saptama değerinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştr (6).

Böbrek nakli uygulanan hastalarda idrar NGAL düzeylerinin graft fonksiyonunun durumu ve nihai fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum kreatinine göre daha değerli olduğu saptanmıştır. Trombotik mikroanjiyopatili ocuk hastalarda yüksek idrar NGAL seviyelerinin daha sık diyaliz ihtiyacı ile ilişkili olduğu görülmüştür (6).

İdrar NGAL seviyelerinin, kalp yetmezliği, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritematozus, IgA nefropatisi ve idiyopatik glomerülonefrit gibi çeşitli kronik böbrek hastalıklarında da hastalık şiddeti ve rezidüel böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (6).

2.4.1. NGAL ve diyabet

NGAL, böbrek hasarını göstermedeki duyarlılığı nedeniyle diyabet hastalarında da çalışılmıştır. Bu konudaki ilk araştırma 2007 yılında Wang ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Tip 2 diyabetli 32 hastada serum NGAL düzeylerinin sekiz haftalık rosiglitazon tedavisiyle belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir (48). D'Anna ve ark. tarafından gebe kadınlarda gerçekleştirilen bir çalışmada 24 – 26. gestasyon haftasında yapılan tarama ile gestasyonel diyabet saptanan gebe kadınların ilk trimesterde alınan serum örneklerindeki NGAL konsantrasyonunun insülin direnci ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve diyabet geliştirmeyen gebelere göre 3 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (53).

Bolignano ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucunda, on yıldan uzun süredir tip 2 diyabetli olup insülin ve antihipertansif (ACE inhibitörü ya da anjiyotensin II reseptör agonisti) tedavi alan 56 olgu normoalbuminürik (n=16), mikroalbuminürik (n=19) ve diyabetik nefropatili (n=21) olarak üç grupta incelenmiş ve tüm diyabet gruplarındaki ortalama idrar ve serum NGAL düzeylerinin sağlıklı kontrollere (n=18) göre yüksek saptandığı bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda yapılan değerlendirmede, albuminüri arttıkça ve GFR düştükçe idrar ve serum NGAL düzeylerinin arttığı görülmüştür (7).

Bunun yanısıra, Yang ve ark.'ın (8) tip 2 diyabetli 64 hastada yaptığı bir yıllık takip çalışmasında ise bazal değerlendirme sırasında en yüksek serum NGAL değerinin normoalbuminürik grupta görüldüğü, albuminürinin şiddeti arttıkça serum NGAL düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. İdrar NGAL seviyeleri ise normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarında benzer iken makroalbuminüri grubunda diğer iki gruba göre yüksek saptanmıştır. Ek tedavi ya da girişim uygulanmayan bir yıllık takibin sonunda, her bir gruptaki serum NGAL düzeyi bazal döneme göre anlamlı olarak yükselmiş ve en yüksek düzey yine normoalbuminüri grubunda görülmüştür. Bir yılın sonunda idrar NGAL seviyeleri bazal döneme göre artış göstermemiş olup normoalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplarında benzer iken makroalbuminüri grubunda diğer gruplara göre yine yüksek saptanmıştır. Araştırmacılar, yeterince açıklayıcı olmasa da, en yüksek serum NGAL değerlerinin normoalbuminürik grupta saptanmasının diyabetik nefropatinin çok erken dönemlerindeki renal hasarlanma şekli ile ilişkilendirilebileceği yorumunu yapmışlardır (8).

2010 yılında Zachwieja ve ark. (54) tarafından yayınlanan, mikroalbuminüri ya da başka bir diyabet komplikasyonunun bulunmadığı, ortalama 6,1 yıldır tip 1 diyabetli olan

pediyatrik yaş grubundaki 22 hastanın serum ve idrar NGAL düzeylerinin sağlıklı 14 kontrole göre yüksek saptandığı çalışmada serum ve idrar NGAL düzeylerinin albüminüri ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak GFR, HbA1c, CRP ya da interlökin 18 ile bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Nielsen ve ark. (55) ise tip 1 diyabetli erişkin hastalarda NGAL ve KIM1 düzeylerini ve diyabetik nefropati ile hipertansiyonu bulunan bireylerde bir ACE inhibitörü olan lisinoprilin bu düzeylere etkisini araştırmışlardır. Normoalbüminüri grubunda 58 (ortalama diyabet süresi 37 yıl, RAS'a yönelik ilaç kullanımı %43), mikroalbüminüri grubunda 45 (ortalama diyabet süresi 35 yıl, RAS'a yönelik ilaç kullanımı %93), makroalbüminüri grubunda 45 (ortalama diyabet süresi 34 yıl, RAS'a yönelik ilaç kullanımı %87) ve kontrol grubunda 57 (RAS'a yönelik ilaç kullanımı %0) olgunun bulunduğu çalışmada, idrar KIM1 ile idrar ve plazma NGAL seviyelerinin normoalbüminüri grubunda kontrollere göre yüksek olduğu, albüminürinin şiddeti arttıkça idrar KIM1 seviyesinde değişiklik olmadığı ancak idrar NGAL düzeylerinin yükseldiği ve iki aylık lisinopril tedavisiyle idrar NGAL düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir düşüş olduğu saptanmıştır (55).

Aynı yazarlar tarafından 2011 yılında yayınlanan, en az 10 yıllık tip 1 diyabetli ve diyabetik nefropatili 78 hastanın (ortalama yaş 40,7) dahil edildiği çalışmada ise, dört yıllık takipte beş hastada (%6,4) diyaliz ya da böbrek nakli gerektiği, sekiz hastada (%10,3) ölüm meydana geldiği, idrar NGAL seviyeleri ile albüminüri düzeyi arasında korelasyon olduğu ancak GFR ile ilişkili gözlenmediği ve idrar NGAL düzeyinin GFR değişiklikleri ya da ölüm ya da son dönem böbrek hastalığını öngörme özelliğinin bulunmadığı saptanmıştır (56).

2.5. Hipertansiyon ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Günümüzde her dört erişkinden birinde mevcut olan hipertansiyon iskemik kalp hastalığının %49'u ve inme şeklindeki felçlerin de %62'si ile doğrudan ilişkilidir (57). Pediyatrik yaş grubunda yaklaşık 15.000 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada hipertansiyon sıklığının %3,6 olduğu, yüksek kan basıncına sahip olguların %74'ünde bu durumun daha önceden bilinmediği bildirilmiştir (58). Ek olarak, özellikle obezite ile birlikte, pediyatrik yaş grubunda normalin üst sınırında kan basıncı ve hipertansiyon görülme sıklığında yıllar içinde artış meydana geldiği saptanmıştır (59). 2010 yılında yayınlanan, ABD'de yaşayan 3 ile 17 yaş arasındaki 3691 tip 1 diyabetli olguda yapılan bir çalışmaya göre, rutin muayene sırasında yapılan kan basıncı ölçümü ile sistolik ya da diyastolik kan

basıncı değerinin yaşı, cinsiyet ve boya göre karşılaştırıldığında 95 persentilin üzerinde olması ile tanımlanan hipertansiyon görülme sıklığının %5,9 olduğu bildirilmiştir (60).

Güncel klinik uygulama rehberlerine göre 3 yaşın üzerindeki her çocuğun rutin muayenesi sırasında, popülasyon için normal değerlerinin ortaya konmuş olduğu civalı sfigmomanometre ve oskültasyon yöntemi ile kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncını doğru ölçebilmek için (i) kullanılan manşon olekranon ile akromion arasındaki mesafenin en az %40'ını kaplamalı ve şişirilebilen kısmının en az %80'inin kolu çepeçevre sarabilmeli, (ii) ölçüm sakın bir ortamda yapılmalı, (iii) steteskop manşon ile kol arasına girmeden brakial arter üzerine yerleştirilmeli, (iv) kol gevşek durumda olmalı ve kübital fossa kalp seviyesinde olmalıdır. Bu şekilde yüksek saptanan değerlerin en az üç farklı dönemde doğrulanması gerekmektedir (59).

Kan basıncı, diğer birçok fizyolojik parametrede olduğu gibi, çevresel etkenler ve doğal sirkadiyan ritm nedeniyle gün içinde değişkenlik göstermektedir. Muayene sırasında yapılan kan basıncı ölçümü bir anlık kan basıncını yansıtmaktadır. Günlük aktivite sırasında ve gece boyunca meydana gelen değişiklikleri izleme olanağı sağlayan ambulatuvar kan basıncı ölçümü, (i) kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmede, (ii) albuminüri şiddeti ile daha güçlü korelasyon gösterdiği için renal hasarı değerlendirmede, (iii) gizli hipertansiyonu saptamada ve (iv) kan basıncı değerleri 95 persentile yakın bireylerde risk değerlendirmesi yapmada muayene sırasında ölçülen kan basıncına göre daha üstün bulunmuştur (57, 61).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü genellikle 5-6 yaşından büyük çocuklarda yoğun egzersizden kaçınılıp normal günlük aktivite devam eder vaziyette iken dominant olmayan kola takılan manşon ile gündüz 15-30 dakikada bir, gece 20-60 dakikada bir yapılan ölçümlere dayanmaktadır. Ölçümlerin yorumlanması için kullanılan değişkenler arasında ortalama sistolik basınç, ortalama diyastolik basınç, kan basıncı yükü (geçerli ölçümler içinde seçilen üst değeri geçen kan basıncı ölçümlerinin yüzdesi), gece düşüşü, gece ortalama diyastolik ve sistolik kan basıncı değerlerinin gündüz değerlerine göre en az %10 daha düşük olması beklenmektedir) ve kan basıncı değişkenliği bulunmaktadır. Elde edilen ölçümlerin normal olup olmadığını değerlendirebilmek için cinsiyet ve boya göre referans normal değerler bulunmaktadır (57).

2.5.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve diyabet

Hipertansiyonun diyabetik nefropati gelişimi açısından glisemik kontrol kadar önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (62). Hipertansiyon varlığını araştırmak için en sık uygulanan yöntem muayene sırasında kan basıncı ölçümüdür. Öte yandan, 1993 yılında Lurbe ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada, klinik değerlendirmede normotansif olan farklı yaş gruplarından tip 1 diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında gündüz kan basıncı değerleri arasında fark gözlenmediği ancak gece değerlerinde 10-14 yaşındaki diyabetlilerin kontroller ile benzer özellik gösterirken 15-20 yaşındaki diyabetlilerin gece sistolik kan basıncı değerlerinin, 21-37 yaşındaki diyabetlilerin ise gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir (63). 2002 yılında Lopes ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 2 yılı aşkın süredir diyabetli olan, mikro ya da makrovasküler komplikasyonu bulunmayan, normotansif tip 1 diyabetli 18 adölesan olguda ambulatuvar kan basıncı ölçümü değerlendirildiğinde kontrollere göre diyastolik kan basıncında gece düşüşünün daha az olduğu, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin de uyumlu olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (64). Ferreira ve ark. tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada tip 1 diyabetli 8 adölesan olguda kontrollere göre düşük saptanan “gece düşüşü” profilinin yaklaşık bir haftalık diyet ve egzersiz programı ile belirgin olarak iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (65).

Lafferty ve ark. tarafından 2000’de yayınlanan, mikroalbuminüri bulunan tip 1 diyabetli 31 adölesan ve cinsiyet, yaş ve hastalık süresi açısından eşleştirilmiş normoalbuminürik tip 1 diyabetli 19 adölesanda ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve otonomik nöropati varlığını değerlendiren çalışmada, normoalbuminürik diyabetlilerle kontrol grup arasında kan basıncı değerleri açısından fark saptanmadığı, intermitan mikroalbuminüri olgularda gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama arter basıncının kontrollere göre daha yüksek olduğu, persistan mikroalbuminüri olguların tüm kan basıncı parametrelerinin kontrollere göre yüksek iken 24 saatlik ve gündüz diyastolik ve ortalama kan basıncı ile gece diyastolik kan basıncı değerlerinin normoalbuminüri olgulara göre yüksek saptandığı bildirilmiştir. Gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri HbA1c ile korelasyon gösterirken, gündüz diyastolik kan basıncının albuminüri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (66).

Darcan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan, 68 tip 1 diyabetli hastada yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin değerlendirildiği çalışmalarında hastaların %16’sında

mikroalbüminüri olduğu, muayene sırasında kan basıncı ölçümü ile sadece bir hastada hipertansiyon saptanmış iken ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile 16 hastada hipertansiyon gözleendiği, mikroalbüminürik grupta gündüz ve 24 saatlik diyastolik kan basıncı yükünün normoalbüminürik gruba göre yüksek olduğu, mikroalbüminüri ile en güçlü korelasyonun 24 saatlik diyastolik kan basıncı yükü ($r=0,42$) olduğu bildirilmiştir (67).

Bu alandaki ilk büyük çapta araştırma 1999'da yayınlanmıştır. Holl ve ark. (68) tarafından ortalama yaşları 14,6 ve ortalama diyabet süreleri 5,6 olan 354 tip 1 diyabetli olguda gerçekleştirilen 1011 ambulatuvar kan basıncı ölçümüne ait verilerin incelenmesi sonucunda gündüz sistolik kan basıncı değerlerinin kontrollere göre daha yüksek ve gündüz diyastolik kan basıncı değerlerinin kontroller ile benzer bulunduğu çalışmada, gece sistolik ve diyastolik değerlerin her ikisinin de kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür. En az dört yıl süreyle yıllık ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılabilen 117 hastanın değerlendirmesiyle zaman içinde ortaya çıkan tek anlamlı farklılığın diyastolik gece düşüş miktarının azalması olduğu saptanmıştır. Muayenede hipertansif olduğu saptanan olguların %68'inin ambulatuvar kan basıncı ölçümü değerlerinin normal olduğu saptanmıştır (68). Almanya ve Avusturya'daki 195 diyabet merkezinde takip edilen, ortalama yaşları 14 ve ortalama diyabet süreleri 5,2 yıl olan 2105 çocuk ve adölesan tip 1 diyabetlide yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümü çalışmasının sonucunda ise noktürnal kan basıncı ölçümlerinin normalin 0,5 ila 0,8 SDS üzerinde ve gece düşüşünün belirgin olarak az olduğu saptanmıştır. Ek olarak, insülin dozu, kız cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) SDS, HbA1c ve diyabet süresinin yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu ve gece diyastolik kan basıncı ile gece düşüşünün yetersiz olmasının ise mikroalbüminüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69).

Krikovszky ve arkadaşlarının 2002'de yayınlanan ve ortalama yaşları 14 olan normoalbüminürik 126 adölesanın dahil olduğu çalışmasında, bir endotel hücre fonksiyonu düzenleyicisi olan tümör nekroz faktörü alfa'nın (TNF- α) yüksek sitokin üretimi ile ilişkili “³⁰⁸ A” allelinin tip 1 diyabetlilerde sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu, bu alleli taşıyanların taşımayanlara göre gece sistolik kan basıncı SDS değeri hariç tüm ambulatuvar kan basıncı ölçümü parametrelerinde daha düşük değerlere sahip olduğu ancak TNF- α genotipinin kan basıncının diürnal ritmine etkisi olmadığı gözlenmiştir (70).

Özden ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, tanıları üzerinden en az 5 yıl geçen tip 1 diyabetli normotansif 40 pediyatrik olgu ile kontrol grubunda bulunan 35

sağlıklı çocuk arasında ambulatuvar kan basıncı ölçümü verileri ile diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde yüksek olduğu gösterilmiş olan kan nitrik oksit düzeylerini karşılaştırmıştır. Mikroalbuminüri grubunda (n=16, ort. yaş 13,8) normoalbuminüri grubuna (n=24, ort. yaş 12,7) göre daha yüksek HbA1c, GFR ve nitrik oksit düzeyleri saptanırken ambulatuvar kan basıncı değerleri açısından diyabetik gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü parametrelerinden gece diyastolik ve gece ortalama arteriyel basınç değerlerinin hem mikroalbuminüri hem de normoalbuminüri grubunda kontrollere göre yüksek olduğu ancak gece sistolik ve 24 saatlik diyastolik ile ortalama arteriyel basınç değerlerinin sadece mikroalbuminüri grubunda kontrollere göre yüksek saptandığı bildirilmiştir. Serum nitrik oksit düzeylerinin, mikroalbuminürik diyabetlilerde en güçlüsü gece ortalama arteriyel basınç (r=0,42) ile olmak üzere çeşitli kan basıncı parametreleri ile orta derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Normoalbuminürik bireylerde ise nitrik oksit düzeyi ile sadece gece diyastolik basınç değeri (r=0,40) arasında korelasyon gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü değerleri ile albuminüri düzeyi arasındaki en güçlü korelasyonu 24 saatlik ortalama arteriyel basıncı (r=0,81) değerleri sağlamıştır. Diyabet süresi, VKİ, kan basıncı ölçümü gibi klinik ve laboratuvar parametreleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki topluca değerlendirildiğinde mikroalbuminüri ile ilişkili tek bağımsız parametrenin nitrik oksit düzeyi olduğu saptanmıştır (44).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü parametrelerinin ileride gelişebilecek mikroalbuminüriyi göstermedeki rolünü araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Lurbe ve arkadaşları tarafından 2002'de yayınlanan, normotansif ve normoalbuminürik 75 adölesan ve genç erişkin tip 1 diyabetlide yaklaşık iki yıl arayla ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldığı ve en az 5 yıl süreyle albuminüri düzeyinin takip edildiği çalışmalarında ortalama 63 ay içinde 14 vakada (%19) mikroalbuminüri geliştiği bildirilmiştir. Mikroalbuminüri gelişen grupta normoalbuminürik seyredenlere göre diyabet süresinin daha kısa olduğu, HbA1c düzeylerinin daha yüksek bulunduğu, bazal ambulatuvar kan basıncı ölçümünde gündüz diyastolik kan basıncı değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, mikroalbuminüri gelişmeden önce yapılan ikinci ambulatuvar kan basıncı ölçümünde ise gündüz diyastolik kan basıncına ek olarak gece diyastolik ve sistolik kan basıncı değerlerinin de yüksek olduğu bildirilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda, gece sistolik kan basıncı değerindeki her 5 mmHg artışın mikroalbuminüri riskini %44 oranında arttırdığı saptanmıştır. Gece düşüşü paterninin bozulmasının mikroalbuminüri gelişimi açısından pozitif öngörü değerinin bazalde %22 ikinci ölçümde %31 olduğu saptanmıştır (71).

Perrin ve arkadaşlarının 2010'da yayınladıkları, ortalama yaşları 17,7 yaş ve ortalama diyabet süreleri 10,6 yıl olan normotansif ve normoalbuminürik tip 1 diyabetli 46 adölesanın böbrek biyopsisi ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile değerlendirilip 6,5 yıl sonra mikroalbuminüri ve/veya hipertansiyon gelişimi açısından incelendiği çalışmada ilk değerlendirmede ve takipte GFR değerlerinin kontrollere göre yüksek saptandığı, 15 hastanın (%33) ortalama 21,9 yaşında, ortalama diyabet süresi 15,3 yıl iken ve ilk değerlendirmeden ortalama 4,6 yıl sonra takipte mikroalbuminüri ve/veya hipertansiyon geliştirdiği bildirilmiştir. Bu komplikasyonların gelişmediği diyabetlilerle yapılan karşılaştırmalarda, takipte mikroalbuminüri ve/veya hipertansiyon ortaya çıkan hastalarda uzun dönem metabolik kontrolün her iki değerlendirmede de daha kötü olduğu, takipte GFR'de meydana gelen azalmanın daha fazla olduğu, ilk değerlendirmede gündüz sistolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin, takipte de gündüz diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mikroalbuminüri ve/veya hipertansiyon gelişimi açısından en güçlü risk faktörü pubertenin başlamasından sonraki kötü metabolik kontrol iken gündüz sistolik ve gece diyastolik kan basıncı değerlerinin HbA1c kadar önemli öngörü kabiliyetine sahip olduğu bildirilmiştir. Basamaklı lojistik regresyon analizi sonucunda en iyi risk göstergelerinin pubertenin başlamasından sonraki dönemde %8,2'den yüksek HbA1c ve 10 diyabet yılı sonrasında 120 mmHg'nin üzerindeki gece sistolik kan basıncı olduğu saptanmıştır (72).

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma düzeni, hasta ve kontrol grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen hastalardan en az 1 yıldır tip 1 diyabetli olan, balayı dönemi sona ermiş, bazal-bolus insülin tedavisi kullanan, normoalbuminürik, normotansif, pubertal dönemde bulunan ve 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılabilecek olgular çalışmaya alındı. Başka nedenlerle Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine getirilen sistemik bir hastalığı bulunmayan pubertal olgular kontrol grubuna alındı.

Tip 1 diyabetli hastalar ve kontrol grubunda, enfeksiyon veya inflamatuvar bir durum gibi karıştırıcı etmenlerin bulunmadığı bir dönemde olgular ve aileleri hakkında tanımlayıcı bilgiler (doğum ağırlığı, doğum haftası, ebeveynlerde hipertansiyon, anne ve baba yaşı ile boyu) alınıp fizik muayene, laboratuvar testleri için örnek alındı. Aynı gün içinde 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu cihazı takıldı. Ek olarak, tip 1 diyabetli hastaların çalışma öncesi dönemdeki klinik gidişleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Çalışma protokolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından incelendi ve onaylandı (sayı:86İOÇ, tarih: 07.07.2010)

3.2. Kan ve idrar örnekleri

Temel laboratuvar testleri: Sekiz ila 12 saatlik gece açlığını takiben kanda HbA1c, hemogram, lipidler, tiroid fonksiyon testleri, glukoz, ürik asit, BUN, kreatinin ve albumin düzeyleri çalışıldı. Günün ilk idrarından alınan örnekte albumin, kreatinin ve rutin idrar analizi çalışıldı. Biyokimyasal analizler Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan Architect c16000 (Abbott, ABD) analizöründe standardize yöntemlerle firmanın orijinal reaktifleri kullanılarak yapıldı.

Glomerüler filtrasyon hızı Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı:

$GFR = k \times \text{boy (cm)} \times \text{serum kreatinin}$; $k = 0,55$ (adölesan kızlar), $0,7$ (adölesan erkekler)

Tip 1 diyabetli hastaların kayıtlarından tanı anından itibaren ölçülen HbA1c değerleri kaydedildi. Bu verilerden ortanca, standart sapma, varyasyon katsayısı (coefficient of variation=CV=100xstandart sapma/ortalama), maksimum, minimum, maksimum ile minimum arası fark değerleri hesaplandı.

NGAL analizi: NGAL analizi için örnekler günün ikinci idrarından alındı. Dokuz mL idrar örneğine, proteaz inhibitörleri içeren koruyucu çözeltilerden 1 mL eklendikten sonra, süpernatant hemen 800 g 10 dk soğuk santrifügasyonla ayrıldı. Proteaz inhibitörü içeren koruyucu çözelti, 10 mM tris tamponunda (pH 8.6), % 0.05 Tween 20, %0.01 NaN₃, 10 mM benzamidin, 10 mM aminokaproik asit, 20 mM EDTA, 20 mM aprotinin içermekteydi. Kan örnekleri K3-EDTA içeren vakumlu tüplere alındıktan sonra, plazmaları hemen 1200 g 10 dk soğuk santrifügasyonla ayrıldı. Plazma ve idrar örnekleri analize kadar 4 ila 10 ay süreyle -80 °C’de saklandı (7, 73).

İdrar NGAL seviyesi Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan Architect i2000 (Abbott, ABD) analizöründe iki adımlı “Chemiluminescent Microparticle İmmunoassay (CMIA)” yöntemine dayanan orijinal ticari Urine NGAL kiti (Abbott, ABD, katalog no: 1P37) kullanılarak ölçüldü. İdrar örnekleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda dilüe edilmeden doğrudan çalışıldı. Plazma NGAL seviyesi ise “Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA)” yöntemine dayanan ticari kitler (Bioporto, Danimarka, katalog no: KIT 036) kullanılarak iki defa ölçüldü. Plazma değeri kitin ölçüm aralığında çıkması beklenen örnekler üretici firmanın talimatları doğrultusunda 1:500 oranında, kitin ölçüm aralığının üstünde sonuç vermesi beklenen örnekler ise ilave 1:10 oranında dilüe edilerek çalışıldı. Örneklerin optik dansiteleri otomatik plak okuyucu (Elx800 Universal Plate Reader, Bio-tek Inc, ABD) ile ölçüldü. Plazma ve idrar NGAL konsantrasyonları “ng/mL” birimi ile verildi.

3.3. Kan basıncı ölçümü

Muayene sırasındaki kan basıncı, bir sfigmomanometre kullanarak 5 dakika dinlenme sonrasında kalp hizasında bulunan kolun en az yarısını kaplayan bir manşon kullanarak yapıldı. Birinci Korotkof sesi duyulduğu seviye sistolik kan basıncı, Korotkof sesinin kaybolduğu ya da hiç kaybolmadığı durumlarda hafiflediği seviye diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü protokolü tek bir araştırmacı tarafından güncel kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirildi. ABPM cihazı olarak, gün içinde (08.00'den itibaren) 20 dakikada bir ve 23.00'den itibaren 30 dakikada bir otomatik olarak ölçüm yapacak şekilde ayarlanan I.E.M. Mobilograph (I.E.M., Stolberg, Almanya) kullanıldı. Cihaz ile birlikte gelen standart manşonlardan [küçük (20-24 cm), orta (24-32 cm) ve büyük (32-38 cm)] hastanın koluna en uygun olanı dominant olmayan kola takıldı. Olgulardan manşonun şiştiği ve söndüğü anlarda hareketsiz olmaları, bunun dışında her zamanki günlük aktivitelerine devam etmeleri, yoğun egzersizden kaçınmaları ve uyuyup uyandıkları saatleri not etmeleri istendi. Sistolik kan basıncı <240 mmHg ve >70 mmHg olduğunda, diyastolik kan basıncı <140 mmHg ve >40 mmHg olduğunda ölçümler geçerli kabul edildi (57).

Çocukluk ve adölesan dönem içinde kan basıncı normal değerleri yaşa, cinsiyete ve boya göre farklılık göstermektedir. Hastaların kan basıncı (mmHg) ölçümlerini rakamsal olarak karşılaştırmak uygun olmayacağı için olguların tüm ölçümleri ABPM'nin cinsiyet ve boya göre normal verileri dikkate alarak SDS'ye çevrildi (74). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda gündüz (uyanıklık) ve gece (uyku) dönemlerine ait sistolik ve diyastolik kan basıncı SDS'lerine ait ortanca, standart sapma, maksimum, minimum, maksimum ile minimum arası fark, ölçümler içinde cinsiyet ve boya göre 95 percentili aşan değerlerin oranı (kan basıncı yükü) ve gece düşüşü düzeyi kullanıldı. Ek olarak, gündüz/gece ortanca sistolik/diyastolik SDS değerlerinden en az birinin cinsiyet ve boya göre 95 percentilin üzerinde olması ve/veya gündüz/gece sistolik/diyastolik kan basıncı yükünün %25'ten yüksek olması durumu hipertansiyon olarak tanımlandı (75).

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. İlk olarak tip 1 diyabet ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Ardından tip 1 diyabet grubundaki hastalar (i) yüksek normal albüminüri grubu (kontrol grubu albümin/kreatinin oranının 95. percentilinden yüksek olanlar, ≥ 15 mg albümin/g kreatinin) ile düşük normal albüminüri grubu (kontrol grubu albümin/kreatinin oranının 95. percentilinden düşük olanlar, <15 mg albümin/g kreatinin) (76, 77), (ii) beş yıl ve daha uzun diyabetliler ile beş yıldan daha az süredir diyabetliler, (iii) uzun dönem ortanca HbA1c $<8,2$ olanlar ve uzun dönem ortanca HbA1c $\geq 8,2$ olanlar (72), (iv) ABPM'ye göre hipertansif olanlar ve ABPM'ye göre normotansif olanlar ve (v) normal gece düşüşü gözlenenler (*dipper*) ve gece düşüşü yetersiz olanlar (*nondipper*) olarak alt gruplara ayrıldı. Çalışmada değerlendirilen değişkenler bu alt gruplar arasında karşılaştırıldı. İki

fazla grubun sayısal değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, iki gruba ait sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri alındı. Veriler ortanca (25p-75p) ya da n (%) olarak sunuldu.

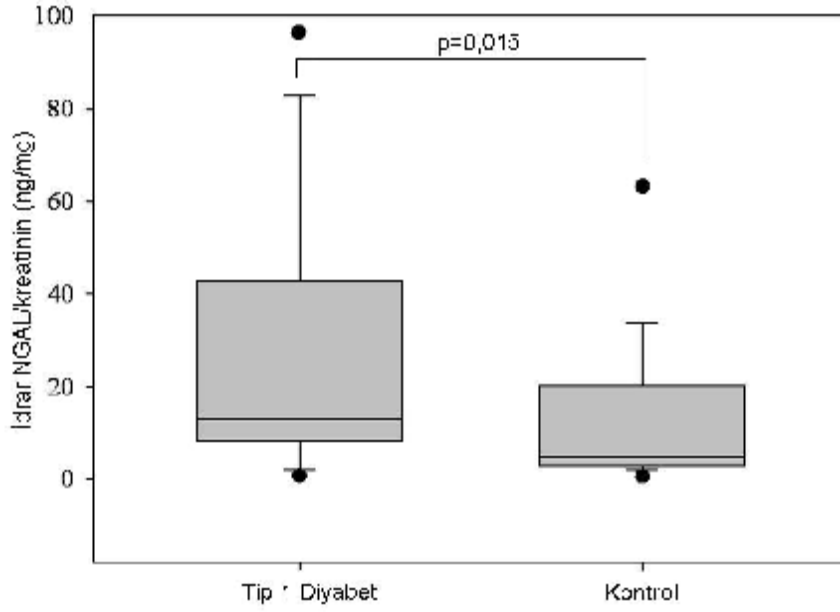
4. BULGULAR

4.1. Tip 1 diyabetliler ile kontrol grubu karşılaştırmaları

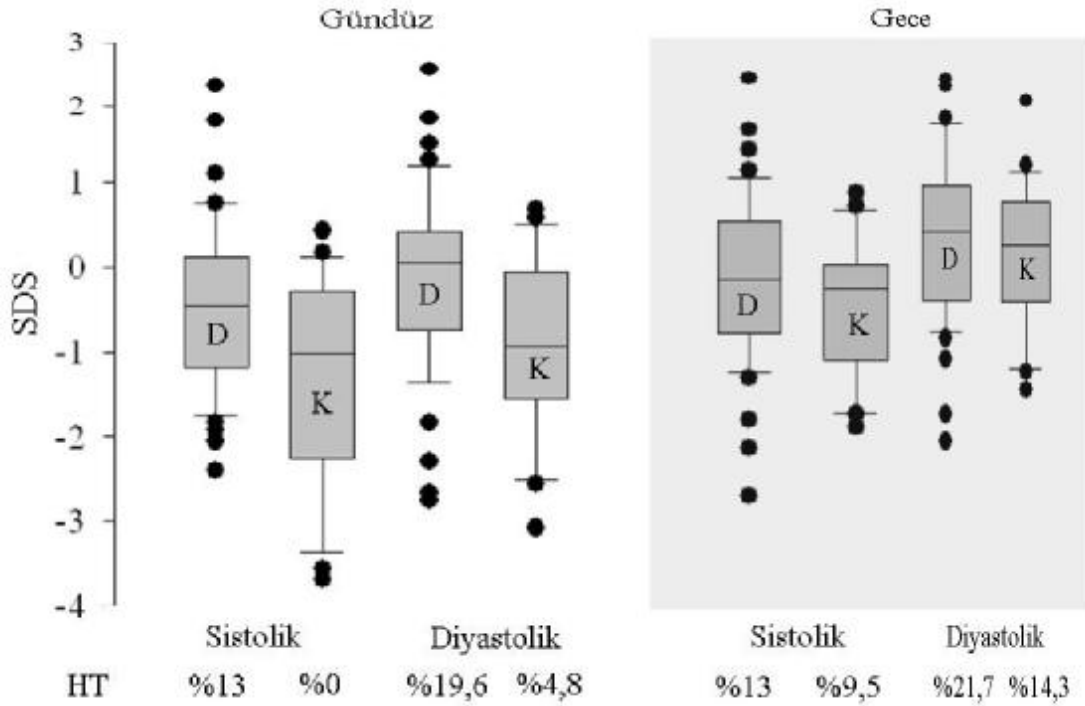
ABPM ölçümünü tamamlayamayan Tip 1 diyabetli iki hasta çalışma dışı bırakıldı. Grup 1’de 46 tip 1 diyabetli (E/K: 24/22, ortalca yaş 14,5, ortalca diyabet süresi 4,8 yıl), Grup 2’de 21 kontrol olgusu (E/K: 7/14, ortalca yaş 14,75) yer aldı. İki grup arasında oksolojik ve tanımlayıcı veriler açısından fark bulunmuyordu (Tablo 7). Diyabetli olgularda komplikasyon olarak bir olguda nöropati, bir olguda da gastroparezi mevcuttu.

Temel laboratuvar analizlerinin karşılaştırılması sonucunda, tip 1 diyabet grubunda hemoglobin, serum kreatinin, kan ve idrar glukozu, HbA1c ve hipourisemi oranı daha yüksek, ürik asit düzeyi daha düşük bulundu. Grup 1 ve Grup 2’de birer hastada demir eksikliği anemisi görüldü. Hiçbir olguda lökositoz, nötrofili, trombositoz, kreatinin yüksekliği, dislipidemi ya da hipotiroidi mevcut değildi (Tablo 8 ve 9).

Gruplar arasında idrar ve kan NGAL seviyeleri benzer iken, idrar NGAL/kreatinin oranı tip 1 diyabetlilerde daha yüksek saptandı (Tablo 10, Şekil 1). Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucunda, tip 1 diyabetlilerde ortalca gündüz sistolik kan basıncı SDS, gündüz minimum sistolik kan basıncı SDS, gündüz sistolik kan basıncı yükü, ortalca gündüz diyastolik kan basıncı SDS, gündüz maksimum diyastolik kan basıncı SDS ve gündüz diyastolik kan basıncı yükü daha yüksek saptandı (Tablo 11, Şekil 2). Gruplar arasında, ortalca SDS değerinin 95 persentilin üzerinde olması ve kan basıncı yükünün %25’i geçme oranları benzer bulundu. Çalışmada kullanılan tanıma göre ABPM’ye göre hipertansiyon oranı tip 1 diyabetlilerde (%37) kontrol grubuna (%19) göre daha yüksek saptansa da istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (Tablo 12, Şekil 2).



Şekil 1. Tip 1 diyabet grubu ile kontrol grubuna ait idrar NGAL/kreatinin oranlarının kutu grafiği. Kutunun alt sınırı 25. persentili, içindeki çizgi 50. persentili, üst sınırı 75. persentili göstermektedir.



Şekil 2. Tip 1 diyabetli ve kontrol gruplarının ABPM ölçümü sonucu SDS sonuçlarının dökümü ve hipertansiyon sıklığı. Ölçümler arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Kutunun alt sınırı 25. persentili, içindeki çizgi 50. persentili, üst sınırı 75. persentili göstermektedir. (HT: hipertansiyon, D: tip 1 diyabetli olgular, K: kontrol olguları)

Tablo 7. Olguların genel özellikleri

	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	p
Yaş (yıl)	14,5 (12,2-16)	14,8 (13,6-15,5)	0,844
Cinsiyet (Erkek)	24 (%52)	7 (%33)	0,151
Ağırlık SDS	0,41 (0,05-1)	0,45 (-0,62-0,89)	0,387
Boy SDS	0,52 (-0,23- 1,15)	0,31 (-0,1-0,75)	0,741
VKİ SDS	0,27 (-0,26-0,87)	0,33 (-0,77-0,7)	0,499
Kilo fazlalığı (85p ≤ VKİ < 95p)	7 (%15)	2 (%9,5)	0,709
Şişmanlık (VKİ ≥ 95p)	2 (%4,3)	0 (%0)	1,00
Diyabet süresi (yıl)	4,8 (2,6-6,7)	-	-
Dış takip süresi (yıl)	0 (0-0,4)	-	-
Doğum ağırlığı (gram)	3500 (2975-3750)	3250 (3000-3750)	0,898
Preterm oranı	5 (%12)	3 (%14)	0,689
Tanı anında diyabetik ketoasidoz	20 (%44)	-	-
Ebeveynlerde hipertansiyon	9 (%20)	3 (%14)	0,740
Anne yaş (yıl)	42 (38-44)	42 (39-44)	0,930
Baba yaş (yıl)	44 (41-47)	46 (41-48)	0,792
Anne boy SDS	0,1 (-0,5-1,1)	0,1 (-0,8-0,9)	0,616
Baba boy SDS	-0,3 (-1-0,6)	-0,4 (-0,8-0,6)	0,740
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	0,9 (0,8-1,2)	-	-

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 8. Olguların genel laboratuvar özellikleri

	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	p
Hemoglobin (g/dL)	13,8 (13,1-14,7)	13,2 (12,7-14)	0,047
Lökosit sayısı/mm ³	6200 (5400-7200)	6800 (5550-8350)	0,203
Nötrofil yüzdesi	54 (50-62)	56 (48-59)	0,461
Trombosit sayısı/mm ³	256000 (214000-290000)	250000 (223500-284500)	0,690
MPV (fL)	8,8 (8,1-9,6)	8,8 (8,1-9,6)	0,762
BUN (mg/dL)	11 (10-13)	10 (8-13)	0,089
Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0,61-0,75)	0,63 (0,61-0,68)	0,023
Albümin (g/dL)	4,7 (4,5-4,9)	4,6 (4,4-5)	0,930
Ürik asit (mg/dL)	3,1 (2,7-4)	4,9 (4-5,4)	0,001
Hipoürisemi sıklığı	10 (%22)	0 (%0)	0,024
Trigliserid (mg/dL)	75 (64-102)	90 (72-116)	0,184
Total kolesterol (mg/dL)	166 (149-186)	168 (146-184)	0,917
LDL (mg/dL)	91 (74-107)	90 (75-110)	0,743
HDL (mg/dL)	60 (51-66)	53 (44-59)	0,078
Serbest T4 (ng/dL)	1,06 (1-1,16)	1,07 (0,98-1,21)	0,954
TSH (uIU/mL)	1,49 (1-2)	1,91 (1,4-2,6)	0,063
İdrar pH	5 (5-6,5)	5 (5-5,5)	0,197
İdrar dansitesi	1023 (1019-1028)	1021 (1017-1025)	0,356
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	152 (139-161)	148 (136-174)	0,685

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 9. Olguların glisemik durum ile ilişkili laboratuvar bulguları

	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	P
Hemoglobin A1c (%)	7,9 (7,2-9,2)	5,1 (4,9-5,3)	0,001
Uzun dönem hemoglobin A1c (%)	7,9 (7,2-8,9)	-	-
Standart sapma	0,83 (0,65-1)	-	-
Varyasyon katsayısı	10,3 (7,9-12,8)	-	-
Maksimum (%)	9,5 (8,1-10,4)	-	-
Minimum (%)	6,5 (6,2-7,1)	-	-
Maksimum ile minimum farkı (%)	2,6 (1,9-3,4)	-	-
Kan glukozu (mg/dL)	230 (129-277)	80 (76-85)	0,001
İdrar glukozu (mmol/L)	42 (2,1-56)	0 (0-0)	0,001
Spot idrar albümin/kreatinin oranı	6,1 (3,2-12,3)	7,4 (4,1-9,7)	0,818

Sonuçlar ortanca (25-75 p) olarak sunulmuştur.

Tablo 10. Grupların NGAL düzeyleri

	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	p
İdrar NGAL (ng/mL)	15,2 (6,1-33,7)	14,3 (3,5-41)	0,695
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	13,2 (8,3-43,1)	4,8 (2,9-20,2)	0,015
Plazma NGAL (ng/mL)	79,1 (56,7-107,3)	111,7 (34,4-224,6)	0,209

Sonuçlar ortanca (25-75 p) olarak sunulmuştur.

4.1.1. Korelasyon analizleri

Tip 1 diyabetli hastalarda NGAL seviyeleri ile klinik, laboratuvar ve ABPM verileri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda, idrar NGAL seviyesinin idrar albümin/kreatinin oranı ile ilişkili olduğu ($r=0,452$, $p=0,002$) saptandı. Tip 1 diyabetlilerde idrar NGAL/kreatinin oranı ile glisemik kontrol, albüminüri, kan basıncı verileri ya da kan NGAL düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Kan NGAL seviyesinin ise lökosit sayısı ($r=0,313$, $p=0,037$), nötrofil yüzdesi ($r=0,329$, $p=0,027$) ve gece sistolik kan basıncı yükü ($r=0,309$, $p=0,037$) ile korele olduğu görüldü.

Tablo 11. Gruplar arasında ABPM parametrelerinin karşılaştırılması

		ABPM parametreleri	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	p
Gündüz	Sistolik	SDS	-0,46 (-1,19-0,13)	-1,03 (-2,25 – -0,28)	0,036
		Standart sapma	1,42 (1,22-1,6)	1,43 (1,28-1,62)	0,968
		Maksimum SDS	2,59 (1,69-3,53)	1,96 (1,34-2,65)	0,052
		Minimum SDS	-3,82 (-4,82 – -2 ,75)	-4,81 (-6,38 – -3,53)	0,048
		Maksimum SDS – minimum SDS	6,14 (5,43-7,66)	6,93 (5,42-8,77)	0,695
		Kan basıncı yükü (%)	6,3 (2,2-17,5)	2,2 (0-6,6)	0,015
	Diyastolik	SDS	0,05 (-0,75-0,43)	-0,94 (-1,55 – -0,06)	0,03
		Standart sapma	1,57 (1,25-1,82)	1,44 (1,26-1,74)	0,579
		Maksimum SDS	2,91 (2,16-3,75)	1,85 (1,1-2,38)	0,001
		Minimum SDS	-4,55 (-5,62 – -3,17)	-4,4 (-6,46 – -3,45)	0,548
		Maksimum SDS – minimum SDS	7,28 (5,55-8,59)	5,89 (5,29-8,45)	0,289
		Kan basıncı yükü (%)	11,1 (4,3-19,9)	2,5 (0-8,5)	0,002
Gece	Sistolik	SDS	-0,13 (-0,77-0,54)	-0,25 (-1,1-0,3)	0,148
		Standart sapma	1,09 (0,88-1,47)	1,13 (0,9-1,47)	0,579
		Maksimum SDS	1,47 (0,75-2,26)	1,31 (0,78-1,87)	0,499
		Minimum SDS	-1,98 (-3,32 – -1,22)	-2,39 (-3,74 – -1,72)	0,204
		Maksimum SDS – minimum SDS	3,82 (2,84-5,05)	3,86 (3,05-5,22)	0,715
		Kan basıncı yükü (%)	0 (0-13,1)	0 (0-6,1)	0,191
	Diyastolik	Gece düşüşü (%)	11,9 (9,8-15,2)	10 (5,89-15,4)	0,224
		SDS	0,42 (-0,39-0,97)	0,26 (-0,4-0,78)	0,311
		Standart sapma	1,23 (0,9-1,39)	1,2 (0,94-1,36)	0,730
		Maksimum SDS	2,26 (1,72-3,11)	1,79 (1,3-2,47)	0,060
		Minimum SDS	-1,84 (-2,72 – -0,8)	-1,77 (-3,18 – -1,5)	0,320
		Maksimum SDS – minimum SDS	4,03 (3,18-4,95)	3,83 (3,13-5,4)	0,777
	Kan basıncı yükü (%)	8,9 (5,4-23,4)	5,9 (0-14,4)	0,077	
	Gece düşüşü (%)	20,3 (15,8-24)	18,5 (12,9-21,9)	0,091	

Sonuçlar ortanca (25-75 p) olarak sunulmuştur.

Tablo 12. Gruplar arasında kan basıncı normal değerlerinin aşılma ve gece düşüşünün yetersiz olması oranlarının karşılaştırılması

Var/Yok			Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=21)	p
Gündüz	Sistolik	Ortanca SDS değeri			
		95 persentilin üzerinde olanlar	2 (%4,3)	0 (%0)	1,00
		Kan basıncı yükü %25'i geçenler	6 (%13)	0 (%0)	0,166
		Hipertansiyon	6 (%13)	0 (%0)	0,166
	Diyastolik	Ortanca SDS değeri			
		95 persentilin üzerinde olanlar	2 (%4,3)	0 (%0)	1,00
Kan basıncı yükü %25'i geçenler		9 (%19,6)	1 (%4,8)	0,153	
	Hipertansiyon	9 (%19,6)	1 (%4,8)	0,153	
Gece	Sistolik	Ortanca SDS değeri			
		95 persentilin üzerinde olanlar	1 (%2,2)	0 (%0)	1,00
		Kan basıncı yükü %25'i geçenler	6 (%13)	2 (%9,5)	0,680
		Hipertansiyon	6 (%13)	2 (%9,5)	0,680
		Yetersiz gece düşüşü	10 (%21,7)	8 (%38,1)	0,161
	Diyastolik	Ortanca SDS değeri			
		95 persentilin üzerinde olanlar	5 (%11)	1 (%4,8)	0,419
		Kan basıncı yükü %25'i geçenler	10 (%21,7)	3 (%14,3)	0,474
		Hipertansiyon	10 (%21,7)	3 (%14,3)	0,474
		Yetersiz gece düşüşü	1 (%2,2)	2 (%9,5)	0,229
Genel		ABPM'ye göre hipertansif olanlar	17 (%37)	4 (%19)	0,143

Sonuçlar n (%) olarak sunulmuştur.

4.2. Tip 1 diyabetliler içinde alt grup analizleri

4.2.1. Albüminüri düzeyine göre alt grup analizi

İdrar albümin/kreatinin düzeylerinin 6 olguda (%13) yüksek normal [19,8 mg/g (17,1-25,9)], 40 olguda ise düşük normal [4,9 mg/g (2,8-9,5)] olduğu görüldü (p=0,001). İki grup arasında tanımlayıcı istatistikler ve ABPM ölçümleri açısından fark bulunmuyordu. Yüksek normal albüminüri hastalarda idrar NGAL seviyesi ve idrar NGAL/kreatinin oranının daha yüksek olması dışında gruplar arasında laboratuvar sonuçları açısından fark yoktu. Tablo 13'te karşılaştırılan değişkenlerin özeti çıkarılmıştır.

Tablo 13. Diyabetliler içinde albüminüri seviyesine göre karşılaştırma

	Yüksek normal albüminüri (n=6)	Düşük normal albüminüri (n=40)	P
Yaş (yıl)	15,2 (12,4-16,6)	14,3 (12,1-15,9)	0,513
Cinsiyet (Erkek)	1 (%17)	23 (%58)	0,090
Ağırlık SDS	0,42 (-0,15-0,9)	0,41 (0,05-1,06)	0,911
Boy SDS	0,33 (-0,2-0,98)	0,52 (-0,25-1,41)	0,812
VKİ SDS	0,36 (-0,45-1,02)	0,2 (-0,24-0,81)	0,886
Diyabet süresi (yıl)	4,2 (2,4-6,5)	4,8 (2,5-6,7)	0,836
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	0,85 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,2)	0,565
Hemoglobin A1c (%)	8,3 (6,8-11,8)	7,9 (7,2-9,1)	0,644
Uzun dönem hemoglobin A1c (%)	7,5 (7,2-9,5)	8,05 (7,1-9)	0,622
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	156 (142-171)	151 (138-161)	0,362
İdrar NGAL (ng/mL)	48,7 (27,9-149,1)	11,2 (6-23,4)	0,004
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	39,3 (21,1-126,3)	11,8 (6,3-40,9)	0,03
Plazma NGAL (ng/mL)	77,1 (52,7-113,4)	79,1 (58,4-108,3)	0,937
ABPM'ye göre hipertansif	1 (%17)	16 (%40)	0,39
Yetersiz gece düşüşü	1 (%17)	9 (%23)	1,00

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

4.2.2. Diyabet süresine göre alt grup analizi

Olguların 23'ünün (%50) beş yıl ve daha uzun süredir diyabetli olduğu [6,7 yıl, (5,5-8,7)], diğer 23'ünün de beş yıldan kısa süredir [2,7 yıl, (1,5-3,5)] diyabetli olduğu görüldü (p=0,001). İki grup arasında tanımlayıcı istatistikler ve ABPM ölçümleri açısından, beş yıl ve daha uzun süredir diyabetli olanların VKİ SDS değerinin daha düşük olması ve günlük insülin dozunun daha yüksek olması dışında fark bulunmuyordu. İki grup arasında NGAL seviyeleri açısından fark saptanamazken, beş yıldan kısa süredir diyabetli olanlarda uzun dönem HbA1c değerinin daha düşük olduğu görüldü. Tablo 14'te karşılaştırılan değişkenlerin özeti çıkarılmıştır.

Tablo 14. Diyabetliler içinde diyabet süresine göre karşılaştırma

	Diyabet süresi \geq 5 yıl (n=23)	Diyabet süresi < 5 yıl (n=23)	P
Yaş (yıl)	14,7 (12,3-15,8)	14 (12-16,5)	0,869
Cinsiyet (Erkek)	15 (%65)	9 (%39)	0,077
Ağırlık SDS	0,17 (0,05-0,67)	0,66 (0,18-1,4)	0,104
Boy SDS	0,5 (-0,31-1,79)	0,54 (-0,21-1,05)	0,886
VKİ SDS	-0,09 (-0,35-0,51)	0,38 (-0,06-1,14)	0,043
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	1,05 (0,9-1,3)	0,8 (0,8-1,1)	0,002
Hemoglobin A1c (%)	8,1 (7,2-9,3)	7,8 (7,2-9,1)	0,475
Uzun dönem hemoglobin A1c (%)	8,2 (7,6-9,5)	7,5 (7-8,3)	0,044
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	152 (135-173)	151 (141-156)	0,503
İdrar NGAL (ng/mL)	14,8 (4,9-32,2)	17,5 (6,2-43,2)	0,277
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	12,5 (5,1-36,1)	14,9 (8,5-50,3)	0,231
Plazma NGAL (ng/mL)	82,2 (52-117,1)	76,6 (59,5-99,9)	0,784
ABPM'ye göre hipertansif	10 (%43)	7 (%30)	0,359
Yetersiz gece düşüşü	5 (%22)	5 (%22)	1,00

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

4.2.3. Uzun dönem glisemik kontrole göre alt grup analizi

Uzun dönem HbA1c değerinin 20 (%43) olguda \geq %8,2 [%9,1 (8,5-10,1)], 26 olguda ise $<$ %8,2 [%7,2 (6,7-7,7)] olduğu görüldü ($p=0,001$). Glisemik kontrolü daha kötü olan grupta hedef boy SDS daha yüksek, boy SDS değerinin daha düşük ve son HbA1c değerinin daha yüksek olduğu saptandı. ABPM sonuçlarında, gündüz diyastolik SDS değeri [0,38 (-0,64-1,11)]'e karşı -0,44 (-1-0,26), $p=0,024$] ve kan basıncı yükü [%14,2 (8,9-34,1)]'ye karşı %8,2 (2,6-13,4), $p=0,017$], gece sistolik minimum SDS [-1,35 (-2,68 – -0,74)]'e karşı -2,3 (-3,69 – -1,79), $p=0,016$] ile gece diyastolik maksimum SDS [2,51 (2,14-3,46)]'e karşı 2,15 (1,53-2,41), $p=0,047$] değerlerinin kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Tablo 15'te karşılaştırılan diğer değişkenlerin özet sonuçları sunulmuştur.

Tablo 9. Diyabetliler içinde glisemik kontrol durumuna göre karşılaştırma

	HbA1c ortanca \geq %8,2 n=20	HbA1c ortanca $<$ %8,2 n=26	P
Yaş (yıl)	15 (12,3-16,4)	13,5 (12,2-15,8)	0,334
Cinsiyet (Erkek)	11 (%55)	13 (%50)	0,736
Ağırlık SDS	0,36 (0,05-0,66)	0,46 (0,02-1,1)	0,431
Boy SDS	-0,11 (-0,68-0,73)	0,71 (-0,01-1,44)	0,046
Hedef boy SDS	0,34 (-0,33-0,97)	-0,36 (-0,75-0,26)	0,032
VKİ SDS	0,38 (-0,17-0,9)	0,03 (-0,34-0,67)	0,381
Diyabet süresi (yıl)	6 (3,3-7,4)	4 (1,7-5,4)	0,052
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	0,9 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,2)	1,00
Hemoglobin A1c (%)	8,6 (7,7-10,1)	7,5 (7-8,5)	0,007
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	152 (139-161)	151 (139-162)	0,674
İdrar NGAL (ng/mL)	10,6 (5,7-26,2)	16,8 (6,9-35,1)	0,394
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	13 (8,4-41,1)	15,6 (7,8-48,4)	0,947
Plazma NGAL (ng/mL)	79,1 (55-110,6)	79,3 (56,7-107,3)	0,929
ABPM'ye göre hipertansif	11 (%55)	6 (%23)	0,026
Yetersiz gece düşüşü	6 (%30)	4 (%15)	0,292

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

4.2.4. Hipertansiyona göre alt grup analizi

ABPM ölçümüne göre hipertansiyon saptanan 17 olgunun (%37) yaşça daha büyük olduğu görüldü. İki grup arasında, tanımlayıcı istastikler, laboratuvar analizleri ya da NGAL seviyeleri açısından fark saptanmadı. Tablo 16'da karşılaştırılan değişkenlerin özeti çıkarılmıştır.

Tablo 16. Diyabetliler içinde ABPM'ye göre hipertansiyon varlığına göre karşılaştırma

	Hipertansif (n=17)	Normotansif (n=29)	P
Yaş (yıl)	15,8 (12,9-16,5)	13,5 (12-15)	0,035
Cinsiyet (Erkek)	9 (%53)	15 (%52)	0,936
Ağırlık SDS	0,53 (-0,03-1,27)	0,37 (0,05-0,96)	0,690
Boy SDS	0,07 (-0,57-1,25)	0,54 (-0,16-1,21)	0,339
VKİ SDS	0,42 (-0,28-1,18)	0,04 (-0,28-0,59)	0,300
Diyabet süresi (yıl)	6 (3-7,7)	4 (2,1-6,2)	0,165
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	1 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,2)	0,709
Hemoglobin A1c (%)	8,3 (7,7-9,7)	7,7 (7,1-8,9)	0,125
Uzun dönem hemoglobin A1c (%)	8,7 (7,1-9,4)	7,8 (7,2-8,2)	0,215
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	144 (130-167)	153 (142-161)	0,241
İdrar NGAL (ng/mL)	7,6 (4,8-23,4)	16,6 (8,2-35,4)	0,176
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	10,6 (5,5-50,4)	18,4 (9-42,4)	0,446
Plazma NGAL (ng/mL)	81,1 (44,9-114,7)	77,1 (58,5-104,3)	0,973
Ebeveynlerde hipertansiyon	3 (%18)	6 (%21)	1,00
Yetersiz gece düşüşü	6 (%35)	4 (%14)	0,139

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

4.2.5. Kan basıncının gece düşüş düzeyine göre alt grup analizi

Diyabetliler içinde 10 olguda (%22) gece sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında %10'dan daha az düşüş [sistolik düşüş, %4,6 (3,1-7,6)'ya karşı %12,8 (11,5-16), p=0,001; diyastolik düşüş, %14,4 (11,4-20)'e karşı %21,2 (16,7-24,2), p=0,003] görüldü. Bu hastaların diğerlerine göre yaşça daha büyük olduğu görüldü. İki grup arasında, tanımlayıcı istatistikler, laboratuvar analizleri, NGAL seviyeleri ya da diğer ABPM verileri açısından fark saptanmadı. Tablo 17'de karşılaştırılan değişkenlerin özeti çıkarılmıştır.

Tablo 17. Diyabetliler içinde gece düşüş düzeyine göre karşılaştırma

	Gece düşüşü yetersiz (n=10)	Gece düşüşü normal (n=36)	p
Yaş (yıl)	15,6 (13,5-17,1)	13,8 (12-15,7)	0,033
Cinsiyet (Erkek)	7 (%70)	17 (%47)	0,289
Ağırlık SDS	0,67 (-0,1-1,2)	0,37 (0,05-1)	0,591
Boy SDS	0,82 (-0,03-1,81)	0,25 (-0,25-1,06)	0,438
VKİ SDS	0,28 (-0,49-0,61)	0,27 (-0,23-0,93)	0,609
Diyabet süresi (yıl)	4,9 (1,5-6,2)	4,7 (2,7-6,9)	0,627
Günlük insülin dozu (ü/kg/g)	1,1 (0,8-1,3)	0,9 (0,8-1,2)	0,256
Hemoglobin A1c (%)	8 (6,7-9,2)	7,9 (7,3-9,3)	0,573
Uzun dönem hemoglobin A1c (%)	8,3 (7,7-9,1)	7,8 (7,1-8,8)	0,219
GFR (mL/dk/1,73 m ²)	154 (149-182)	149 (137-159)	0,076
İdrar NGAL (ng/mL)	7,6 (6-16,4)	17,1 (6,1-35,7)	0,23
İdrar NGAL/kreatinin (ng/mg)	9,6 (7,6-42,4)	16,6 (8,1-44,3)	0,486
Plazma NGAL (ng/mL)	93,4 (58,4-132,9)	76,9 (55-105,5)	0,35
ABPM'ye göre hipertansif	6 (%60)	11 (%31)	0,139
Ebeveynlerde hipertansiyon	0 (%0)	9 (%33)	0,178

Sonuçlar ortanca (25-75 p) ya da n (%) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabet tedavisindeki gelişmeler ve tarama yöntemlerin kullanılması ile yaşamın ilerleyen dönemlerindeki nefropati sıklığının %30-40'lardan %10-15'li değerlere indirilebildiği görülmüştür (4, 27). Diyabetik böbrek hasarının taranmasında erken gösterge olarak en sık kullanılan yöntem albüminüri düzeyinin tespitidir (4). Ancak, erişkin diyabetlilerde normoalbüminürik dönemde iken GFR kaybı ile gösterilen böbrek hasarı olabildiği, sadece albüminüri takibi yapıldığında nefropatili hastaların %25'inin atlanabileceği bildirilmiştir (36, 37). Buradan yola çıkarak, pubertal dönemde bulunan, ortanca diyabet süreleri 4,8 yıl olan normoalbüminürik ve normotansif tip 1 diyabetli olguları böbrek hasarının bilinen ve yakın zamanda öne sürülen göstergeleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırmayı amaçladık. İki grup arasında karşılaştırma yapmaya engel olabilecek oksolojik ya da tanımlayıcı veri farklılığı saptanmadı.

Dikkat çekici ilk bulgu, tip 1 diyabetli grupta ürik asit seviyelerinin daha düşük ve hipouüremi sıklığının daha yüksek olduğu idi. Tip 1 diyabetli hastalarda ürik asit seviyelerini değerlendiren az sayıda araştırma bulunmaktadır. Rosolowsky ve ark., mikroalbüminüri gözlenen, ortalama hastalık süresi 23,4 yıl olan tip 1 diyabetli erişkin hastalardaki ürik asit düzeylerinin normoalbüminürik olanlara göre daha yüksek olduğu ve yüksek normal ürik asit düzeylerinin renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78). Hovind ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, tip 1 diyabetli genç erişkin hasta grubunda diyabetin üçüncü yılında değerlendirilen tüm ürik asit düzeylerinin normal aralıkta olduğu ancak takipte aşikar proteinüri geliştirecek olan hastaların üçüncü yıldaki ürik asit değerlerinin normoalbüminürik seyredecek ya da mikroalbüminüri geliştirecek hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (79). Öte yandan, Marra ve ark., tip 1 diyabet tanısı konduktan sonraki ilk yıllarda hipouüremi ve hiperürikozüri görüldüğü ve bunun hipergliseminin yol açtığı diürez ve hiperfiltrasyon ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (80). Martin-Gallan ve ark., tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanların tanıdan 7-10 gün sonra, asidoz ya da elektrolit dengesizliği yok iken alınan kan örneklerinde çeşitli antioksidan düzeyleri ile birlikte ürik asit düzeylerinin de sağlıklı olgulara göre düşük olduğunu göstermiştir (81). Pitocco ve ark. tarafından yapılan çalışmada da, 10 yıldan az süredir tip 1 diyabetli ve komplikasyonsuz erişkin kadınlarda gözlenen hipouüremisinin glisemik kontrol ya da hiperfiltrasyon ile ilişkili olmadığı, düşük ürik asit düzeylerinin artan oksidatif stres ile ortaya çıkan aşırı nitrik oksit üretimi sonucu ksantin oksidaz inhibisyonuna bağlı olabileceği, diyabetin ileri evrelerinde

görülen ürik asit yüksekliğinin ise GFR azalması ve nitrik oksit kaybı sonucu sentez artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (82). Çalışmamızda, idrar ürik asit seviyelerini değerlendirilmemiş olmakla birlikte, diyabetik grup ile kontrol grubu arasında GFR farkı bulunmadığı ve ürik asit ile GFR, HbA1c ya da kan glukozu arasında korelasyon saptanmadığı için olgularımızda saptanan hipouremisinin hiperglisemiye bağlı diürez ya da hiperfiltrasyondan bağımsız olduğu ve diyabete bağlı oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, normoalbuminürik tip 1 diyabetlilerde böbrek hasarını araştırmak için kullandığımız parametrelerden spot idrar NGAL seviyesi kontrol grup ile benzer bulundu. Bu bulguyu, Bolignano ve ark.'ın ortalama 10 yıldır tip 2 diyabetli olan (ortalama HbA1c %6,9) antihipertansif tedavi altındaki normoalbuminürik erişkinlerde spot idrar NGAL düzeylerini kontrol olgularına göre yüksek bulduğu çalışma ile karşılaştırmak uygun olmayacaktır (7). Çalışmamızdaki hasta profili ile benzer tek çalışmada, Zachwieja ve ark., ortalama 6,1 yıldır tip 1 diyabetli olan normoalbuminürik 22 olguda (ortalama yaş 12,7, uzun dönem hemoglobin A1c ortalama değeri %8,52) spot idrar NGAL seviyesini kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (54). Çalışmalarında, bulgularımız ile benzer şekilde, spot idrar NGAL düzeyi ile albuminüri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu ancak idrar NGAL değerleri ile GFR ya da serum NGAL arasında bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir. Hasta grubumuzda uzun dönem glisemik kontrolün (son HbA1c %7,9, uzun dönem ortanca HbA1c %7,9) Zachwieja ve ark.'nın olgularına göre daha iyi olması idrar NGAL seviyelerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmamasını açıklayabileceği düşünülebilir. Ne var ki, ne bizim ne de Zachwieja ve ark.'nın çalışmasında serum glukozu ya da uzun dönem HbA1c ortanca/ortalama değerleri ile idrar NGAL seviyeleri arasında bir korelasyon saptanabilmiştir. Finlandiya'da yapılan, 20 yıldan fazla süredir tip 1 diyabetli 2107 erişkinin ortanca 5,7 yıl izlemi sonunda değerlendirildiği bir çalışmada, normoalbuminüriden mikroalbuminüriye geçiş ya da mikroalbuminüriden aşikar proteinüriye geçişi öngörmede HbA1c değişkenliğinin ortalama HbA1c değerinden daha değerli olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda, literatürde ilk defa, idrar NGAL seviyelerinin HbA1c değişkenliği parametreleri (standart sapma, varyasyon katsayısı, maksimum HbA1c, minimum HbA1c, maksimum ile minimum HbA1c arası fark) ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda kontrol grubu ile diyabetliler arasında idrar NGAL seviyeleri arasında fark saptanmaması, Zachwieja ve ark.'ın çalışmasındaki kitin çalışma yöntemine (ELISA) göre daha standardize bir metod kullanmış olmamıza bağlanılabilir (73).

Delanaye ve ark. sağlıklı bireylerden 10 gün süreyle alınan idrar örneklerinde gerçekleştirdikleri analiz sonucunda NGAL atılımında günden güne önemli düzeyde değişkenlik olduğunu gözlemişlerdir. İdrar NGAL düzeyinin idrar kreatinin değerine oranlanması ile bu değişkenlik anlamlı olarak azalmıştır (83). Çalışmamızda idrar NGAL/kreatinin oranı kullanıldığında, tip 1 diyabetlilerin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek düzeylere sahip olduğu görüldü. Nielsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama hastalık süresi 38 yıl ve ACE inhibitörü ya da anjiyotensin II reseptör blokleri kullanım oranı %43 olan normoalbuminürik tip 1 diyabetli erişkinlerde idrar NGAL/kreatinin oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu düzey ile kan basıncı, yaş, VKİ ya da albuminüri arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiş olmakla birlikte idrar NGAL/kreatinin ölçümlerinin çalışmamızda değerlendirdiğimiz glisemik kontrol, diyabet süresi ya da kan NGAL düzeyleri ile olası ilişkileri hakkında yorum yapılmamıştır (55).

Çalışmamızda, normoalbuminürik tip 1 diyabetli olgularda idrar NGAL/kreatinin oranının sağlıklı kontrollere göre artmış olmasının, basitçe, diyabetin erken döneminde GFR artışı nedeniyle kandaki NGAL'in idrara fazla miktarda geçmesiyle açıklanabileceği öne sürülebilir. Ancak, iki grup arasında GFR açısından bir fark saptanmamıştır. Ek olarak, işaretlenmiş NGAL'in ratlarda parenteral uygulanmasının ardından proksimal tübülden reabsorbe edildiği ve yalnızca %0,1 ila 0,2'lik bir kısmının idrara geçtiği gözlenmiştir (84). Çalışmamızda, bu yüksekliğin nedenini saptamaya yönelik olarak tip 1 diyabetin önemli bileşenleri ile yüksek idrar NGAL/kreatinin oranı arasında korelasyon analizleri gerçekleştirildi. Ancak, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, son HbA1c, uzun dönem HbA1c, HbA1c değişkenliği, kan glukozu ya da idrar glukozu ile idrar NGAL/kreatinin oranı arasında bir ilişki saptanmadı.

Glisemik kontrol dışında, diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkili önemli bir diğer risk faktörü hipertansiyondur (4). Adölesan ve genç erişkinlerde diyabetik nefropatinin erken dönem değişikliklerinin kan basıncı ile ilişkisini ortaya koyabilme güçlerini değerlendirmek için hastane ziyaretleri sırasındaki kan basıncı ölçümü, evde sfigmomanometre ile yapılan kan basıncı ölçümü ve ABPM'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en iyi yöntemin ABPM olduğu bildirilmiştir (31). Çalışmamızda, literatürde ilk defa, NGAL atılımının ABPM parametreleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde gündüz/gece sistolik/diyastolik kan basıncı SDS değerlerinin ve sistolik ve diyastolik kan basıncındaki gece düşüş oranlarının idrar NGAL/kreatinin oranı ile bir korelasyon göstermediği saptandı. Kan basıncının değerlendirilmesinde kan basıncı

değişkenliği ve kan basıncı instabilitesi gibi yeni kavramların önem kazandığı görünmektedir (85). Kilpatrick ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan, DCCT çalışmasındaki veriler temel alınarak yapılan analizde, tip 1 diyabetli olguların hastane vizitleri sırasında ölçülen diyastolik kan basıncı değerlerinin değişkenliğinin nefropati gelişimini diyastolik kan basıncından bağımsız olarak öngörebildiği bildirilmiştir (86). Diyabetli hastalarda kan basıncı değişkenliğinin ABPM ile değerlendirildiği az sayıda çalışmada yapılmıştır. Mokhtar ve ark. ortalama yaşları 51 olan tip 2 diyabetli 18 olguda gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenliğinin (standart sapma) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (87). Masuda ve ark. ortalama yaşları 61 ve ortalama HbA1c değerleri %7,2 olan tip 2 diyabetli 30 olguda 12 haftalık anjiyotensin reseptör blokleri tedavisiyle proteinüride azalma saptandığını ve bu etkiye katkıda bulunan faktörlerden birinin 24 saatlik kan basıncı değişkenliği (varyasyon katsayısı) olduğunu bildirmişlerdir (88). Guntche ve ark. tarafından gerçekleştirilen, albüminüri ve ABPM değişkenleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, tip 1 diyabetliler ile kardeşleri arasında 24 saatlik sistolik ya da diyastolik kan basıncı değişkenliği (standart sapma) açısından fark saptanmamıştır (89). Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastalarda saptanan idrar NGAL/kreatinin oranı yüksekliğinin olası nedeni olarak kan basıncı değişkenliği parametreleri (standart sapma, maksimum SDS, minimum SDS, maksimum ile minimum SDS arası fark) analiz edildiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü.

Literatürde, normoalbüminürik tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kan NGAL seviyesi kontrollere göre yüksek saptandığı görülmektedir (7, 54, 55). Çalışmamızda, iki grup arasında kan NGAL seviyesi açısından fark bulunmama ile birlikte tip 1 diyabetli hastalarda kan NGAL seviyesinin lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve gece sistolik kan basıncı yükü ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. Kan NGAL düzeyinin inflamasyon ile arttığı bilinmektedir (90). Hastalarımızın hiçbirinde enfeksiyon, inflamasyon kliniği ya da lökositoz bulunmuyordu. Bu bulgu kan NGAL seviyesinin normal aralıktaki lökosit sayısı ve nötrofil yüzdesi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı ve obezitede kan NGAL düzeyi ile sfıgmomanometre ile ölçülen kan basıncı arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bilinmektedir (48, 91). Ancak, diyabetli hastalarda NGAL düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda kan NGAL seviyesinin kan basıncı parametreleri ile ilişkisi hakkında değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda saptanan gece sistolik kan basıncı yükü ve kan NGAL yüksekliği korelasyonunun, artan sistolik kan basıncı yükü sonucu

gelişen tübüler hasarlanma ya da damarsal endotel hasarı sonucu kana NGAL geçişinin artması olabileceği düşünüldü (84, 92).

Bu çalışmada, NGAL düzeylerinin kategorik risk faktörleriyle (yüksek normal albüminüri, beş yıl ve üzeri diyabet süresi, uzun dönem HbA1c değerinin %8,2'den daha yüksek olması, hipertansiyon ve yetersiz gece düşüşü) olan ilişkisini değerlendirebilmek için tip 1 diyabetli hastalar alt gruplara ayrıldı. Birçok çalışmada yüksek normal albüminürinin ileride mikroalbüminüri gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu ortaya koyulmuştur (93). Ek olarak, ortalama yaşları 21,3 olan (ortalama diyabet süresi 11 yıl) yüksek normal albüminürili tip 1 diyabetlilerde ABPM ile yapılan ölçümlerinden 90. persentil üzeri değer sıklığı düşük normal albüminürisi olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (77). Çalışmamızda, yüksek normal albüminürili hasta grubunda, albüminüri düzeyleri kontrol grubunun 95. persentilinden düşük olan diyabetlilere göre daha yüksek idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin oranları saptanmakla birlikte kan NGAL, glisemik kontrol ya da ABPM verileri arasında bir fark gözlenmedi. Normoalbüminürik hastalarda idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin değerlerinin araştırıldığı çalışmalarda karşılaştırma yapmamıza olanak sağlayacak şekilde bir alt grup analizi bulunmamaktadır (7, 54, 55). İdrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin oranı değerlerini kullanarak yüksek normal albüminürili ve düşük normal albüminürili hastaları birbirinden ayırt edebilmek için eşik değeri (*cut-off*) saptayabileceğimiz ROC eğrisi analizini yüksek normal albüminürili hasta sayısı 15'den düşük olduğu için gerçekleştiremedik (94). Diğer alt grup analizleri sonucunda ise normoalbüminürik tip 1 diyabetli olgularda gözlenen artmış idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin oranı değerlerinin yüksek normal albüminüri dışındaki kategorik risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptandı.

Bundan sonraki araştırmalarda, tip 1 diyabette böbrek hasarı ile ilişkili olduğu görülen NGAL/kreatinin yüksekliğinin çalışmamızda ele aldığımız parametrelerin dışında kalan olası (örnek alımına yakın dönemdeki kan glukoz düzeyi profili, idrarla megalin ve cubilin kaybı (95)) ve bilinmeyen nedenlerine yönelik analizler yapılmalı ve diyabetlilerin geliştirebilecekleri komplikasyonları öngörmedeki rolü değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

Tip 1 diyabet grubunda,

1. Olguların 10'unda (%22) oksidatif hasar göstergesi olan hipouürisemi saptandı.
2. Albümin/kreatinin oranı ile GFR değerleri kontrol grubu ile benzer düzeydeydi.
3. Ortanca diyabet süresi 4,8 yıl ve uzun dönem ortanca HbA1c değerleri %7,9 olarak saptandı.
4. İdrar NGAL/kreatinin oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
5. Ortanca gündüz sistolik kan basıncı SDS, gündüz minimum sistolik kan basıncı SDS, gündüz sistolik kan basıncı yükü, ortanca gündüz diyastolik kan basıncı SDS, gündüz maksimum diyastolik kan basıncı SDS ve gündüz diyastolik kan basıncı yükü kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.
6. ABPM ile hipertansiyon oranları kontrol grubu ile benzerdi.
7. ABPM ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında yetersiz gece düşüşü oranları kontrol grubundan farklı değildi.
8. İdrar NGAL düzeyi ile idrar albümin/kreatinin oranı arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon bulunuyordu.
9. Kan NGAL seviyesi ile lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve gece sistolik kan basıncı yükü arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon gözlemlendi.
10. Altı olgu (%13) yüksek normal seviyede albüminüri gösterirken, 40 (%87) olguda düşük normal albüminüri gözlemlendi.
 - a. Yüksek normal albüminüri grubundaki idrar NGAL seviyeleri ve idrar NGAL/kreatinin oranları daha yüksek saptandı.
11. Yirmi üç olgunun (%50) diyabet süresi beş yıl ve üzerindeydi.
 - a. Beş yıldan kısa süredir diyabetli olanların VKİ SDS değerleri daha yüksek iken kullandıkları insülin dozu ve uzun dönem HbA1c değerleri daha düşük saptandı.
 - b. Gruplar arasında NGAL seviyeleri açısından fark bulunmadı.
12. Yirmi olguda (%43) uzun dönem HbA1c değeri %8,2 veya üzerindeydi. Bu grupta
 - a. Hedef boy SDS değeri daha iyi glisemik kontrol gösteren gruba göre daha yüksek olmasına rağmen boy SDS değeri daha düşük saptandı.
 - b. Çalışma sırasındaki HbA1c değerleri daha yüksek idi.

- c. ABPM ölçümlerine göre gündüz diyastolik SDS ile kan basıncı yükü, gece sistolik minimum SDS değeri, gece diyastolik maksimum SDS değeri ve genel olarak hipertansif olguların oranı daha yüksek bulundu.
 - d. Gruplar arasında NGAL seviyeleri açısından fark bulunmadı.
13. ABPM ölçümüne göre 17 olgu (%37) hipertansif idi.
- a. Hipertansif olgular normotansif olanlara göre yaşça daha büyük bulundu.
 - b. Gruplar arasında NGAL seviyeleri açısından fark bulunmadı.
14. On olguda (%22) gece sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı düşüşü yetersiz bulundu.
- a. Bu olgular gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri gündüze göre en az %10 azalan diyabetlilere göre yaşça daha büyük idi.
 - b. Gruplar arasında NGAL seviyeleri açısından fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12):3-12.
2. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 111-118.
3. Chang SC. Albuminuria and diabetic nephropathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5 (Suppl 4): 974-979.
4. Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 507-525.
5. Rosolowsky ET, Niewczas MA, Ficociello LH, Perkins BA, Warram JH, Krolewski AS. Between hyperfiltration and impairment: Demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 (Suppl 1):S46-53.
6. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(1):141-150.
7. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:91-98.
8. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, Li EM, Xu LY. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009; 36(1):45-51.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S62-67.
10. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. In: Lifshitz F (Editor). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;57-61.
11. Ganesh R, Arvindkumar R, Vasanthi T. Infantile-onset diabetes mellitus: a 1-year follow-up study. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(3):271-274.
12. Saka HN. Diabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Editörler). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Kalkan Matbaacılık; 2003, s.415-455.
13. Winter WE. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;83-99.

14. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C, Gökşen Şimşek D, Özen S, Asar G, Can Ş, Altıncık A, Özhan B, Ersoy B, Böber E, Darcan Ş. Tip 1 diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. *Güncel Pediatri* 2010; 8:52-55.
15. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;63-81.
16. Escobar O, Drash AL, Becker DJ. Management of the child with type 1 diabetes. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007;101-124.
17. Reimann M, Bonifacio E, Solimena M, Schwarz PE, Ludwig B, Hanefeld M, Bornstein SR. An update on preventive and regenerative therapies in diabetes mellitus. *Pharmacol Ther* 2009; 121(3):317-331.
18. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fournier S, Quattrin T. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1244-1249.
19. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12):71-81.
20. Stirban A, Rösen P, Tschoepe D. Complications of type 1 diabetes: new molecular findings. *Mt Sinai J Med* 2008;75(4):328-351.
21. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 195-203.
22. Demir K, Altıncık A, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. Growth of children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(2):72-77.
23. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 204-210.
24. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Aanstoot HJ, Veeze HJ. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr* 2010; 156(6):923-929.
25. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001; 24(10):1711-1721.

26. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Diabetic nephropathy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P, Yoshikawa N (Editörler). *Pediatric Nephrology*, Berlin, Springer, 6th ed, 2009;1199-1218.
27. Gill GV, Daousi C, Barnett AH, Bain SC. Chronic kidney disease in long duration type 1 diabetes lasting more than 50 years. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(2):395-400.
28. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Schön S, Nyström L, Arnqvist HJ, Dahlquist G; Swedish Childhood Diabetes Study Group; Diabetes Incidence Study in Sweden; Swedish Renal Registry. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes* 2010; 59(7):1803-1808.
29. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58(11):2649-2655.
30. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR, Dalton RN, Dunger DB. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68(4):1740-1749.
31. Stergiou GS, Alamara C, Drakatos A, Stefanidis CJ, Vazeou A. Prediction of albuminuria by different blood pressure measurement methods in type 1 diabetes: a pilot study. *Hypertens Res* 2009; 32(8):680-684.
32. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(1):186-212.
33. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, Edge J, Neil A, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4):658-663.
34. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, Ng DP, Placha G, Canani LH, Bochenski J, Waggott D, Merchant ML, Krolewski B, Mirea L, Wanic K, Katavetin P, Kure M, Wolkow P, Dunn JS, Smiles A, Walker WH, Boright AP, Bull SB; DCCT/EDIC Research Group, Doria A, Rogus JJ, Rich SS, Warram JH, Krolewski AS.

Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58(6):1403-1410.

35. Wang B, Carter RE, Jaffa MA, Nakerakanti S, Lackland D, Lopes-Virella M, Trojanowska M, Luttrell LM, Jaffa AA; DCCT/EDIC Study Group. Genetic variant in the promoter of connective tissue growth factor gene confers susceptibility to nephropathy in type 1 diabetes. *J Med Genet* 2010; 47(6):391-397.

36. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, Zinman B, Lachin J; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543.

37. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1353-1361.

38. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, Eckfeldt JH, Stanton RC, Galecki AT, Doria A, Warram JH, Krolewski AS. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1337-1343.

39. Lin J, Glynn RJ, Rifai N, Manson JE, Ridker PM, Nathan DM, Schaumberg DA. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2338-2343.

40. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52(4):691-697.

41. Marcovecchio ML, Giannini C, Dalton RN, Widmer B, Chiarelli F, Dunger DB. Reduced endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) in young people with Type 1 diabetes developing microalbuminuria. *Diabet Med* 2009; 26(8):815-819.

42. Saito T, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S, Kobori H. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. *Am J Med Sci* 2009; 338(6):478-480.

43. Tofik R, Torffvit O, Rippe B, Bakoush O. Increased urine IgM excretion predicts cardiovascular events in patients with type 1 diabetes nephropathy. *BMC Med* 2009; 7:39.

44. Horoz OO, Yuksel B, Bayazit AK, Attila G, Sertdemir Y, Mungan NO, Topaloglu AK, Ozer G. Ambulatory blood pressure monitoring and serum nitric oxide concentration in type 1 diabetic children. *Endocr J* 2009; 56(3):477-485.
45. Lemley KV. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(10):2021-2034.
46. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(1):40-51.
47. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB. Status and rationale of renoprotection studies in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(5):347-355.
48. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007;53(1):34-41.
49. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12):2229-2235.
50. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010;15(4):419-428.
51. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Sep 24. [Epub ahead of print]
52. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):407-413.
53. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Recupero S, Di Benedetto A. First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes. *Diabet Med* 2009; 26(12):1293-1295.
54. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, Lipkowska K, Stankiewicz W, Skowronska B, Kroll P, Lewandowska-Stachowiak M. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(8):1445-1451.
55. Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS, Tarnow L, Lajer M, Hansen PR, Parving HH, Rossing P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet Med* 2010; 27(10):1144-1150.
56. Nielsen SE, Hansen PR, Jensen BR, Parving HH, Rossing P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in a four-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2011; 118:c130-c135.

57. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, Mahoney L, McCrindle B, Mietus-Snyder M, Steinberger J, Daniels S; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52(3):433-451.
58. Aglony M, Acevedo M, Ambrosio G. Hypertension in adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (12):1595-1603.
59. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(3):155-163.
60. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Liu L, Bell R, Talton J, Snively BM, Kershner A, Urbina E, Daniels S, Imperatore G; SEARCH Study Group. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2010; 157(2):245-251.
61. McNiece KL, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring: what a pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(2):178-182.
62. Barkai L, Soós A, Vámosi I. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with 24-h blood pressure abnormalities in normoalbuminuric children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(8):1054-1059.
63. Lurbe A, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type I diabetes. *Hypertension* 1993; 21(2):227-235.
64. Lopes CA, Lerário AC, Mion D Jr, Koch V, Wajchenberg BL, Rosenbloom AL. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(1):31-36.
65. Ferreira SR, Cesarini PR, Vivolo MA, Zanella MT. Abnormal nocturnal blood pressure fall in normotensive adolescents with insulin-dependent diabetes is ameliorated following glycemic improvement. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(4):523-528.
66. Lafferty AR, Werther GA, Clarke CF. Ambulatory blood pressure, microalbuminuria, and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(4):533-538.

67. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, Berdeli A, Köse T, Cura A. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(5):672-676.
68. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1151-1157.
69. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, Kreuder J, Holl RW; DPV Science Initiative. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(4):720-725.
70. Krikovszky D, Vásárhelyi B, Tóth-Heyn P, Körner A, Tulassay T, Madácsy L. Association between G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene and 24-hour ambulatory blood pressure values in type 1 diabetic adolescents. *Clin Genet* 2002; 62(6):474-477.
71. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347(11):797-805.
72. Perrin NE, Torbjörnsdotter T, Jaremko GA, Berg UB. Risk markers of future microalbuminuria and hypertension based on clinical and morphological parameters in young type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(5):305-313.
73. Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):339-341.
74. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995–2007.
75. Simckes AM, Srivastava T, Alon US. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(8):549-564.
76. Chase HP, Marshall G, Garg SK, Harris S, Osberg I. Borderline increases in albumin excretion rate and the relation to glycemic control in subjects with type I diabetes. *Clin Chem* 1991;37(12):2048-2052.

77. Garg SK, Chase HP, Icaza G, Rothman RL, Osberg I, Carmain JA. 24-hour ambulatory blood pressure and renal disease in young subjects with type I diabetes. *J Diabetes Complications* 1997; 11(5):263-267.
78. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):706-713.
79. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58(7):1668-1671.
80. Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MA, Ruotolo V, Caputo S, Giardina B, Ghirlanda G, Santini SA. Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes: a case for gender difference. *Diabetes Care* 2002;25(2):370-375.
81. Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinye M, Domínguez C. Estimation of lipoperoxidative damage and antioxidant status in diabetic children: relationship with individual antioxidants. *Free Radic Res* 2005;39(9):933-942.
82. Pitocco D, Di Stasio E, Romitelli F, Zaccardi F, Tavazzi B, Manto A, Caputo S, Musella T, Zuppi C, Santini SA, Ghirlanda G. Hypouricemia linked to an overproduction of nitric oxide is an early marker of oxidative stress in female subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(4):318-323.
83. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta* 2011; 412(3-4):390.
84. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115(3):610-621.
85. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375(9718):938-948.
86. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(11):2442-2447.
87. Mokhtar RH, Ayob A, Mohd Noor N. Blood pressure variability in patients with diabetes mellitus. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18(4):344-348.

88. Masuda S, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Dejima T, Yanagi M, Azuma K, Umemura S. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2009;32(11):950-955.
89. Guntsche Z, Saraví FD, Reynals EA, Rauek B, Rauek M, Guntsche EM. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17(3):157-164.
90. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007 May;71(10):967-970.
91. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res* 2009;32(2):77-80.
92. Anwaar I, Gottsäter A, Ohlsson K, Mattiasson I, Lindgärde F. Increasing levels of leukocyte-derived inflammatory mediators in plasma and cAMP in platelets during follow-up after acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(6):310-317.
93. Mogensen CE, Poulsen PL. Microalbuminuria, glycemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S40-1.
94. Jeffery IB, Higgins DG, Culhane AC. Comparison and evaluation of methods for generating differentially expressed gene lists from microarray data. *BMC Bioinformatics* 2006;7:359.
95. Thrailkill KM, Nimmo T, Bunn RC, Cockrell GE, Moreau CS, Mackintosh S, Edmondson RD, Fowlkes JL. Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin. *Diabetes Care* 2009;32(7):1266-1268.