T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARIN SERUM SİSTATİN C VE ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melisa Hürrem Omaç

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Mesut PARLAK

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

ANTALYA, 2022

TEŞEKKÜR

Geride bıraktığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanabildiğim tüm bölüm hocalarıma,

Tez çalışmalarım sırasında akademik desteğini esirgemeyen çalışma düzenini ve bakış açısını kendime örnek aldığım değerli tez hocam Çocuk Endokrinoloji Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mesut Parlak' a,

Güleryüzlerini ve desteklerini esirgemeyen Çocuk Nefroloji Öğretim Üyesi Prof Dr Elif Çomak' a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Sebahat Özdem, Prof. Dr. Sadıka Halide Akbaş ve Dr. Öğr. Üyesi İkbal Özen Küçükçetin' e,

Verilerimin elde edilmesine titizlikle yardım eden Uzm. Dr. Berna Singin ve Uzm. Dr. Bilge Aydın Behram' a, Çocuk Endokrinoloji hemşirelerimiz Sevim Uysal ve Beyhan Tekin' e,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde geçirdiğim zamanı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yan dal uzmanı abla ve abilerime, bir ekibin parçası olmaktan gurur duyduğum hemşire ve paramedik arkadaşlarıma,

Eğitim sürecimde beni her daim gönülden destekleyen, kendilerinden akademiye ve hayata dair pek çok şey öğrendiğim sevgili hocalarım Doç. Dr. Hakan Ongun ve Doç. Dr. Özlem Tolu Kendir' e,

Yürüdüğüm bu uzun yolda arkamda, yardıma ihtiyacım olduğunda ise her zaman yanımda olan sevgili annem Remziye Omaç ve babam Erdinç Sedat Omaç' a, kendime aile edindiğim sevgili Cihan Tabur, Ezel Yılmaz, Küsem Esra Çelik, Özkan Tokay, Tuğba Limon, Kerem Limon ve Koray Yücel Yılmaz' a, asistanlık eğitimimin ve Antalya' nın bana en güzel hediyesi canım dostlarım İffet Tiftikçi, Pelin Ürküt Özdemir ve Gizem Aracı Özkan' a,

Ve yaşadığımız dünyayı güzel kılan, mesleğimin en güzel tarafı olan tüm çocuklara sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini ……..v-vi
Şekiller ve Tablolar Dizini…….vii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Tip 1 Diyabet 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Epidemiyoloji 5
2.1.3 Etyopatogenez 5
2.1.4 Patofizyoloji 11
2.1.5 Tip 1 Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular 13
2.1.6 Tip 1 Diyabette Tanı 13
2.1.7 Tip 1 Diyabetin Tedavisi 15
2.1.8 Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları 20

2.2 Mikroalbuminüri 31
2.2.1 Tanım ve Patofizyoloji 31
2.2.2 Değerlendirme 32

2.3 Sistatin C 33
2.3.1 Molekül Özellikleri 33
2.3.2 Serum Sistatin C Düzeyi ve Etkileyen Faktörler 33
2.3.3 GFR ile ilişkisi 35

2.4 Ürik Asit 36
2.4.1 Ürik Asit Metabolizması 36
2.4.2 Serum Ürik Asit Düzeyi 37
2.4.3 Ürik Asit ve Diyabet 38
2.4.4 Ürik Asit ve Diyabetik Mikroanjiyopati 39
2.4.5 Ürik Asitin Patolojik Mekanizması 40

3. GEREÇ VE YÖNTEM 44

4.BULGULAR 48

5. TARTIŞMA 77

6. SONUÇ 88

7. ÖZET 90

8. ABSTRACT 91

9. KAYNAKLAR 92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

^{51}Cr-EDTA : Kromium-51 İşaretli Etilen Diamin Tetrasetik Asit

^{99}mtc-DTPA: Teknesyum 99m İşaretli Dietilen Triamin Pentaasetik Asit

AIRE : Oto İmmün Regülatör

BACH2 : Temel Lösin Fermuar Transkripsiyon Faktör 2

CMV : Sitomegalovirüs

CTLA-4 : Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Protein - 4

Da : Dalton

EBV : Epstein-Barr Virus

ERBB3 : Erb-B2 Reseptör Tirozin Kinaz 3

EV : Enterovirüs

Foxp3 : Forkhead Box Protein P3

GAD65 : Glutamik Asit Dekarboksilaz 65 - Kilodalton İzoform

GBM : Glomerüler Bazal Membran

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLUT : Glikoz Taşıyıcı

Hba1c : Glikolize Hemoglobin

HIP14 : Huntingtin İle Etkileşen Protein

IA-2 : İslet Antijen 2 Antikoru

IAA : İnsülin Otoantikoru

ICA : İslet Hücre Antikoru

ICA69 : İslet Hücre Antijeni 69

ICAM-1 : İnterselüler Adezyon Molekülü-1

IFIH1 : Helikaz C Alanı 1 İle İndüklenen İnterferon

IL2RA : İnterlökin-2 Reseptör Alfa Alt Birimi

IMP : İnozin Mono Fosfat

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

NO : Nitrik Oksit

NPH : Nötral Protamin Hagedorn İnsülin

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PTPN22 : Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22

SDBH : Son Dönem Böbrek Hastalığı

STAT3 **:** Sinyal Dönüştürücü Ve Transkripsiyon Aktivatörü 3

TCA **:** Trikarboksilik Asit

TLR4 **:** Toll Benzeri Reseptör - 4

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VNTR **:** Değişken Sayı Tandem Tekrarları

XO **:** Kantin Oksidaz

Znt8 **:** Çinko Taşıyıcı 8

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Ürik Asit Metabolizması **…….…….…….37**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması **……..…..... 3**

Tablo 2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezine Katkıda Bulunan Faktörler **.....6**

Tablo 2.3 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri **…….....14**

Tablo 2.4 Prediyabet Tanı Kriterleri **…….14**

Tablo 2.5 İnsülin Preparatlarının Türleri ve Etki Süreleri **……16**

Tablo 2.6 Hedef HBA1c ve Kan Glukoz Değerleri **…….…...19**

Tablo 2.7 Diyabetin Komplikasyonları **…….……20**

Tablo 2.8 Diyabetik Nefropati Evrelendirilmesi **…….…….29**

Tablo 2.9 Çocuklar ve Ergenlerde Ürik Asitin Referans Değerleri **……..…....38**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin salgılanmasında, etkisinde veya her ikisinde oluşan yetmezlik sonucunda meydana gelen kronik hipergliseminin neden olduğu metabolik bir hastalıktır. DM, mikrovasküler komplikasyonları nedeniyle kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bozulduğunda, son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski önemli ölçüde artar.

Serum sistatin C, GFR' nin endojen belirteci olarak önem kazanmıştır. Yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan çok sayıda çalışma, serum sistatin C' nin serum kreatinin bazlı yöntemlerle karşılaştırıldığında GFR tahmininde daha iyi olduğunu göstermiştir. Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda da GFR belirlemede sistatin C' nin üstünlüğü ortaya konulmuştur. Hafif diyabetik nefropatinin tanımlanmasında sistatin C' nin nefropati saptamada kreatinine göre daha hassas olduğu bulunmuş ve sistatin C bazlı GFR ölçümlerinin mikroalbuminüri ile daha korele olduğu görülmüştür.

İnflamatuvar faktör olarak değerlendirilen ürik asitin oksidatif stresi arttırdığı, endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve renin–anjitotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda kandaki ürik asit seviyesinin, sistatin C veya kreatinin ile hesaplanan GFR hızında düşüş ile ilişkisi olduğu sapmış olup, diyabetik nefropati oluşumu ve erken dönem böbrek hastalığı için risk faktörü olduğu, mikroalbuminüriye ilerleyişi tahmin etmede kullanılabilirliliği tartışılmaktadır. Tip 2 DM tanılı olup nefropati gelişen hastalarda kandaki ürik asit seviyesi ve mikroalbuminüri düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada prepubertal tip 1 DM olan hastalarda kronik hastalık izleminde oluşabilecek olan nefropatinin saptanmasında sistatin C' nin GFR belirlemede kreatinine göre üstünlüğünün araştırılması, serum sistatin C ve ürik asit düzeyi arasındaki ilişki, serum ürik asit düzeyinin mikroalbuminüri ile ilişkisi, erken dönem böbrek hasarını göstermede kullanılabilirliliği, iyi glisemik kontrol ve kötü glisemik kontrole göre bu parametrelerin birbiri ile karşılaştırılması, hastaların izleminde kullanılan HbA1c ile ilişkisinin incelenmesi planlanmaktadır. Böylece

bu parametrelerin nefropati taraması, araştırılması ve erken saptanmasında, hastalık izlemi alanında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tip 1 Diyabet

2.1.1 Tanım

Diabetes Mellitus (DM) insülin salınımı ve/veya insülin kullanımındaki defektler sonucu gelişen kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik hastalık grubudur.

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) çocukluk ve ergenlik çağında görülen en sık kronik hastalıklardan biridir. Pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin hasarı sonucu oluşan, insülin direncinden insülin eksikliğine doğru ilerleyen bir süreç olarak meydana gelir. İnsülin, kandaki glukozun hücrelere girmesine yardımcı olurken kan şekerinin düşmesini sağlar, oluşan insülin eksikliği ile birlikte hedef dokudaki glukoz kullanımı azalır; protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında bozulma meydana gelir.

Klasik semptomları iştah artışı, çok su içme, sık idrara çıkma ve kilo kaybıdır, bunun yanında hastalarda halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, kusma, hızlı ve derin nefes alıp verme, bilinç değişiklikleri görülebilir (1).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması (1)

I. Tip I Diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)
   A. İmmün mekanizma aracılıklı
   B. İdiyopatik
II. Tip II Diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)
III. Diğer Spesifik Tipler
   A. Beta hücrelerinin genetik defektleri
      1. MODY-3 (Kromozom 12, HNF-1 α)
      2. MODY-1 (Kromozom 20, HNF-4 α)
      3. MODY-2 (Kromozom 7, glukokinaz
      4. Diğer nadir MODY formları (örn.; MODY 4: Kromozom 13, insülin promoter faktör(IPF)-1); MODY 6: Kromozom 2, NeuroD1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)
      5. Geçici neonatal diabet (genellikle 6q24 genindeki ZAC/HYAMI imprintig defektine bağlı)
      6. Kalıcı neonatal diabet (genellikle Beta hücre K_{ATP} kanalının Kir 6.2 alt birimini kodlayan KCNJ11 mutasyonuna bağlı)
      7. Mitekondiyal DNA

Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması – devam-

B. İnsülin mekanizmasındaki genetik defektler
1. Tip A insülin direnci
2. Leprikonizim
3. Rabson - Mendelhall Sendromu
4. Lipoatrofik diyabet

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
1. Pankreatit
2. Travma / pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik Fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreopati

D. Endokrinopatiler
1. Akromegali
2. Cushing Sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma

E. İlaç ve kimyasallar
1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. β-adrenerjik blokörler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. γ- Interferon

F. Enfeksiyonlar
1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs

G. İmmün aracılı diabetin nadir formları
1. Stiff- man sendromu
2. Anti - insülin reseptör antikorları
3. Diğerleri

H. Diabetle ilgili diğer genetik sendromlar
1. Down Sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Frederich ataksi
6. Huntington köresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu

2.1.2 Epidemiyoloji

Tip 1 Diabetes Mellitus, erişkin dönemde de görülmesine rağmen en sık çocukluk çağında rastlanmaktadır, 4 ile 6 yaş (okul çağı dönemi olması ve daha çok enfeksiyon etkeni ajanla karşılaşıldığından) ve 10-14 yaş (büyüme hormonu, gonadal steroidlerin ve duygusal streslerin artmasıyla ilişkili) olmak üzere iki pik yaparak bimodal dağılım gösterir (2, 3). Olguların yaklaşık %45' i 10 yaşın altında tanı alır (4). Tanı konulma zamanı ise kış mevsiminde en yüksek, ilkbaharda en az olacak şekilde dağılım gösterir. Bu dağılımda, geçirilen viral enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı olarak hastalığı tetiklemesinin etkisi olduğu düşünülmektedir (2, 5, 6).

Dünyada T1DM görülme insidansı ve prevalansı heterojenite göstermekle beraber Amerika ve Asya T1DM insidansının en yüksek olduğu bölgelerdir: sırasıyla 20/100.000 hasta/yıl ve 15/100.000 hasta/yıl (7). Asya ve Afrika' da ise en yüksek prevalansa sahiptir: sırasıyla 9,6/10.000 hasta/yıl ve 5,3/10.000 hasta/yıl (8). T1DM' nin insidansında 2000' li yılların başına kadar Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya' da yılda yüzde iki ila beş oranında artış olduğu bildirilmiştir (7-11). Tüm dünyada T1DM insidansı 15/100.000 hasta/yıl, prevelansı ise 9.5/10.000 hasta/yıl olarak değerlendirilmiştir (12). Türkiye' de ise insidans 10,8/100.000 hasta/yıl, prevelans ise 7.5/10.000 hasta/yıl olup; tanı yaşı 10.6 ± 4.6 yıl olarak bulunmuştur (13).

Cinsiyet olarak dağılımına bakıldığında kız ve erkek çocuklar arasında belirgin bir fark saptanmayan çalışmaların yanı sıra, erkek cinsiyette daha sık görüldüğü, küresel olarak bakıldığında erkek:kız oranının 1,5:1 olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (2, 14-16).

2.1.3 Etyopatogenez

Tip 1 Diabetes Mellitus, pankreastaki insülin salgılayan β hücrelerinin CD4+ and CD8+ T hücreleri ve makrofaj aracılı otoimmun yıkımından kaynaklanır. Apopitoz sürecini tetikleyen çeşitli faktörler ileri sürülse de asıl neden tam olarak açıklanamamıştır (17-19). Bu faktörler genel olarak genetik, çevresel ve immünolojik olmak üzere sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezine Katkıda Bulunan Faktörler (20)

I.	Genetik faktörler
	HLA
	İnsülin - VNTR
	CTLA -4
	Diğer genetik birliktelikler (PTPN22, AIRE, FoxP3, STAT3, IFIH1, HIP14, ERBB3)
II.	Epigenetik faktörler
III.	Çevresel faktörler
	Virüsler (rubella, enterovirüs)
	Diyet (inek sütü, tahıl, omega 3 yağ asidi, vitamin D)
	Bağırsak mikrobiyotası
IV.	İmmünolojik faktörler
	İmmün tolerans (santral, periferal, regülatuvar T hücreler)
	Hücresel bağışıklık
	Humoral bağışıklık (GAD65, IA-2, IAA, ZnT8)

Genetik Faktörler

Genel popülasyona bakıldığında bir kişinin T1DM geliştirme olasılığı yaklaşık %0.4 olmasına rağmen, bu hastalığa sahip kişilerin birinci derece akrabaları rastgele seçilmiş başka bir bireye göre 15 kat daha yüksek risk taşımaktadır (21, 22). Çift yumurta ikizlerinde T1DM riski diğer kardeşler ile benzerken, tek yumurta ikizlerinin uzun süreli takiplerinde riskin %70 olduğu görülmüştür (23, 24).

Tip 1 Diabetes Mellitus ailesel kümelenmesinin %50' sini oluşturan İnsan Lökosit Antijeni (HLA) bölgesi 6p21 kromozomunda yer alır (25). T1DM ile en güçlü ilişki HLA DQ ve DR arasında bulunmaktadır. HLA DQ ve DR hücre yüzeyinde bulunan ve T lenfositlere antijen sunan reseptörlerdir. HLA molekülleri ile T1DM arasındaki ilişkinin, HLA moleküllerinin peptit bağlayıcı ceplerindeki farklı amino asit kalıntılarını kodlayan genetik polimorfizmlerden kaynaklandığı

düşünülmektedir; bunun sonucunda T hücrelerine sunulabilen peptitlerin bağlanma afinitesi ve çeşitliliği etkilenir (26, 27). T1DM gelişimi açısından en yüksek riskli haplotip HLA Klas-2 DR4- DQA1*03:01-DQB1*03:02 (ayrıca "DR4-DQ8" haplotipi olarak adlandırılır) olup özellikle DRB1 alleli taşıması durumunda T1DM riski 8 ila 11 kat artmaktadır (28). İkinci en yüksek riskli haplotip ise DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ("DR3-DRQ2" haplotipi)' dir ve bulunması T1DM riskini 3.6 kat arttırır. T1DM' li kişilerin %90' ına yakını bu iki haplotipten birini taşır, %30' u ise her iki haplotipi de taşır. Her iki alleli taşıyan kişilerde risk 16 kat fazladır (29) ve bu kişilerin 15 yaşına kadar T1DM geliştirme riski yaklaşık %85 kadardır (30).

HLA bölgesinden sonra T1DM ile en güçlü ilişkisi olan gen insülin genidir. İnsülin geni kromozom 11p15 üzerinde bulunur, tekrar sayısına göre üç majör insülin barındırır; bunlar değişken sayı tandem tekrarları (VNTR) olarak isimlendirilir. En yüksek risk, homozigot sınıf 1 (en kısa tekrarları içeren)' de görülür. Bu insülin polimorfizmleri, timustaki insülin mRNA miktarını düzenler ve insüline karşı olan immün tolerans gelişimini etkileme olasılığı yüksektir (31, 32).

Tip 1 Diabetes Mellitus riskini değiştiren diğer genlerden biri sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein (CTLA-4)' dir. CTLA-4, T hücresi aktivasyonunu inhibe eden ve regülatuvar CD4 T hücrelerde işlev gören yardımcı uyarıcı reseptördür. Genetik varyasyonu periferik toleransın düzenlenmesini etkilemektedir (33). Hastalıkla ilişkili CTLA-4 haplotipi, birden fazla organ veya dokuya toleransta başarısızlığa yatkınlık yaratır. CTLA-4 geninde T1DM ile ilişkili varyantlar hem obez olmayan diyabetik fare hem de insan numunelerinde ilişkilendirme haritalaması ile tanımlanmıştır (34, 35).

Tip 1 Diabetes Mellitus ile ilişkili diğer gen bölgeleri interlökin-2 reseptör alfa alt birimi (IL2RA, CD25) (36), protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 2 (PTPN2) (37), interferon kaynaklı helikaz (IFIH1) (38), temel lösin fermuar transkripsiyon faktör 2 (BACH2) (39)' dir. IL2RA varyantları, regülatuvar T hücreler ve efektör T hücreler arasındaki dengeyi değiştirebilir ve böylece T1DM riskini artırabilir (36).

Tip 1 diyabet için geri kalan bilinmeyen kalıtımsal geçişlerin nadir varyantlar, yapısal polimorfizmler ve gen-gen ve/veya gen-çevre etkileşimleri ile açıklanması

muhtemeldir. Tip 1 diyabet genlerinin ve yolaklarının incelenmesi, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin kitlesel β-hücre yıkımına ve hastalığa yol açmasına neden olan patojenik mekanizmalarını ortaya çıkarabilir.

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler, tek başına veya kombinasyon halinde, genetik olarak duyarlı bir bireyde, pankreasta insülin salgılayan β hücrelerinin yıkımına yol açan bir otoimmün süreci tetikleyebilir.

Virüsler:

Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu insanlarda virüs kaynaklı diyabetin klasik bir örneğidir. Ancak etkili bağışıklama programları çoğu Batı ülkesinde konjenital kızamıkçığı ortadan kaldırmıştır (40, 41).

İnsanlarda görülen diyabetin viral tetikleyicisi olarak bir başka ana etken enterovirüs (EV) grubudur. Klinik T1DM gelişiminde enterovirüs enfeksiyonunun varsayılan rolüne ilişkin kanıtlar, enterovirüs salgınlarından sonra anlamlı zamansal ilişki gösteren vaka kontrol çalışmalarından ve mevcut başlangıçlı T1DM' li hastaların pankreas biyopsilerinde EV RNA veya EV kapsid proteininin saptanmasından elde edilmiştir (42). Diyabetik hayvan modellerinden ve hücre çalışmalarından elde edilen kanıtlar ise, enterovirüslerin, koksakivirüs P2 proteini ve glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65) arasındaki dizi benzerliği nedeniyle immünolojik çapraz reaksiyon (moleküler taklit) sonucu pankreası tahrip etme olasılığının olduğunu veya T lenfositler aracılığıyla insülin üreten adacık hücrelerini yok edebileceğini (seyirci hasarı) göstermektedir. (43)

Tip 1 Diabetes Mellitus ile ilişkisi olan diğer enfeksiyöz ajanlardan bazıları ise kabakulak, Ebstein-Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV)' tür. Diyabetik hastalarda tespit edilen bu virüslerin genomunun enfeksiyonlar sırasında moleküler taklit yoluyla bazı vakalarda otoimmuniteyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür (44, 45).

Diyet:

Diyet faktörleri T1DM patogenezini başlatabilir, ilerlemesini hızlandırabilir veya engelleyebilir.

Tip 1 Diabetes Mellitus için inek sütü proteiniyle erken temasın, iki aydan daha kısa süre emzirilmiş, özellikle HLA DQ*03:02 genini taşıyan çocuklarda İslet Hücre Antikoru (ICA), İnsülin Otoantikoru (IAA), GAD65 antikoru ve IA-2 antikoru gelişimi ile ilişkisi bulunmuştur (46).

Diyetle alınan gluten ile T1DM gelişimi arasındaki ilişkide ise bazı çalışmalar üç aylıktan önce veya altı aylıktan sonra glutenle tanıştırılan bebeklerde İnsülin Antikoru (IA) gelişme riskinde ve/veya T1DM insidansında belirgin bir artış bildirirken (47-49), bazı çalışmalar ise hiçbir etki bildirmemektedir (50, 51). Diyetten glutenin çıkarılmasının diyabet gelişimine karşı koruyucu olabileceğine dair çalışmalar da vardır (52-55).

D vitamininin immün sisteme ait hücrelerin fonksiyonunu değiştirip düzenleyebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56, 57). β hücresi fonksiyon bozukluğu, otoimmünite ve inflamatuvar yanıtlara karşı D vitamininin koruyuculuğunun pre-klinik kanıtları dışında, elde edilen epidemiyolojik veriler de vitamin D eksikliği ile T1DM arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir (58, 59). Son yıllarda dünya çapında D vitamini eksikliği ve T1DM prevalansı ve insidansında artış gözlenmiştir (60-63).

Streptozosin, siklosporin, siproheptadin, pentamidin gibi kimyasal ajanların oksidatif hasara yol açarak pankreas beta hücrelerinde hasara neden olduğunu, makrolid grubu antibiyotik olan bafilomisin A1' in farelerde pankreas adacıklarında bozulmaya yol açtığını, yüksek miktarda nitrit ve nitrat bileşenleri içeren besinlerin tüketiminin T1DM riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (64-66).

Barsak Mikrobiyatası:

Barsak vücuttaki en büyük bağışıklık sistemi dokusuna sahip olup immün toleransı düzenlemede önemli rol oynar. Bağışıklık sisteminin olgunlaşması sırasında mikrobiyatanın bozulması sonucu, bağırsak mukozal bariyerinin tahribiyetine bağlı olarak yağ asitlerinin ve lipopolisakkaritlerin sızıntısı

indüklenebilir, bu da metabolik inflamasyona neden olan Toll Benzeri Reseptör 4 (TLR4)' ün aktivasyonuyla organizmanın immün tolerans ve inflamatuvar yanıtının kontrolünü bozulabilir. Sonuçta T1DM gibi immün aracılı hastalıklara karşı duyarlılığın artmasına yol açabildiği düşünülmektedir (67).

İmmünolojik Faktörler

İmmün Tolerans:

Normalde bireyin T lenfositleri immünolojik olarak anerjik veya kendi antijenlerine karşı toleranslıdır (68). T lenfosit eğitimi ve seçimi timusta gerçekleşir: bir HLA-otoantijen kompleksinden sinyal alamayan veya çok güçlü sinyal alan T hücreleri yok olurken, zayıf sinyal alan T hücreleri pozitif olarak seçilir. Bu pozitif olarak seçilen otoantijen spesifik T hücreleri, genellikle çok az sayıdadır, timustan ayrılıp pankreas dahil olmak üzere vücuttaki diğer organlara göç ederler. Olağan koşullar altında uykuda kalırlar ve düzenleyici mekanizmalar (örneğin, $CD4^{+}CD25^{+}$ ve/veya NK-T lenfositleri) tarafından kontrol altında tutulurlar. Pankreastaki β hücreleri veya antijen sunan hücreler tarafından sunulan aynı kökenli otoantijenlerle temasa geçerlerse ve düzenleyici mekanizmalar başarısız olursa, bu uyuyan, antijene özgü T hücreleri aktive olur ve pankreastaki hücrelerin yıkımı ile sonuçlanacak olan otoimmün süreç başlatılır. Bu nedenle, immün düzensizlik, otoimmünite için tetikleyici faktörlerden biri olabilir (69, 70).

Hücresel Bağışıklık:

Pankreas β hücrelerinin ana yok edilme sürecinin, programlanmış hücre ölümü olan apoptoz yoluyla gerçekleştiğini desteklemektedir. Bazı hipotezlere göre pankreas adacıklarındaki inflamasyon, otoreaktif T lenfositleri tarafından proinflamatuar sitokinler olan TNF-α (tümör nekroz faktörü-a), INF-ϒ (interferon-ϒ) ve IL-1' in yüksek düzeyde salınımı ile indüklenir. Bu sitokinler apoptoz kaskadını aktive eder (71). Diğer hipotezler ise apoptozun doğrudan otoreaktif T lenfositlerinin pankreas β hücrelerini perfore eden sistem veya Fas/Fas ligand etkileşimi yoluyla indüklendiğini öne sürer (72-75).

Humoral Bağışıklık:

Bozulmuş bağışıklık sistemi yanıtı, humoral bağışıklık sistemi kolunu da içerir. T1DM gelişimine katkısı olan otoantikor üretimi hastalığın kliniğinden yıllar önce başlamış olabilir. T1DM tanılı hastalarda saptanan ana otoantikorlar GAD65, IA-2, IAA ve Çinko Taşıyıcı Protein-8 (ZnT8)' e karşı olanlardır (74). Tanı anında hastaların yaklaşık %70' inde anti-GAD, %60' ında IA-2, %60-80' inde ZnT8 pozitif olarak bulunur (76, 77). IA-2' ye karşı otoantikorlar genellikle insülin ve GAD enzimine karşı otoantikorlardan daha sonra ortaya çıkar ve büyük ölçüde hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. ZnT8 otoantikorlarının insüline karşı otoantikorlardan daha geç ortaya çıktığı (78) ve tipik olarak hastalığın klinik belirtisinden çok erken bir zamanda kaybolduğu (79) gözlenmiştir. İki veya üç otoantikorun aynı anda ekspresyonu klinik olarak T1DM' ye ilerleyişi gösterebilir (80).

2.1.4 Patofizyoloji

İnsülin eksikliği T1DM için birincil kusur olmasına rağmen bunun yanında dokunun insüline verdiği yanıt da bozulmuştur. Pankreastaki β hücrelerinin otoimmün yıkımı T1DM kliniğinden aylar ila yıllar önce meydana gelir. Glisemik kontrol önemli ölçüde bozulmadan önce β hücrelerinin %50-75' inden fazlasının kaybedilmesi gerekir (81). β hücre kaybı bu noktanın ötesine geçtikçe insülin, glikoz ve lipid homeostazını sürdürmek için yetersiz kalır.

İnsülin eksikliği, kontrolsüz yağ yakımı ile plazmadaki serbest yağ asitlerinin seviyelerinin yükselmesine yol açar, bu da iskelet kası gibi periferik dokularda glikoz metabolizmasını baskılar. Glukoz kullanımının bozulması ve insülin eksikliği aynı zamanda hedef dokuların insüline normal yanıt vermesi için gerekli olan karaciğerdeki glukokinaz ve yağ dokudaki GLUT 4 sınıfı glukoz taşıyıcıları gibi bir dizi taşıyıcının genin ekspresyonunu da azaltır (82).

T1DM' de insülin eksikliğinden kaynaklanan başlıca metabolik düzensizlikler glukoz, lipid ve protein metabolizmasıdır.

Glukoz Metabolizmasına Etkileri:

İnsülin, glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla dokulara glukoz girişini sağlar. İnsülin eksikliği ile glukozun karaciğerde ve karaciğer dışı dokularda kullanımı bozulur, özellikle yağ dokusu ve iskelet kasına glikoz alımının azalmasıyla vücutta glikoz metabolizmasının kullanım oranı düşer. Bunun sonucunda ilk aşamada karaciğer glikojen depoları kullanılır, ardından glikoz üretmek için glukoneogenez yolağı harekete geçirilir. İnsüline bağlı aktivite gösteren hepatik glukokinaz enziminin çalışması azalır böylece hepatositlerde glikoz fosforilasyon hızı düşer ve glikozun kana geçişi sağlanır.

Karaciğerde glukoz üretiminin artması ve periferik dokuların glukozu kullanamaması sonucu plazmada glukoz seviyesi yükselir (82). Kandaki glukoz miktarı yaklaşık 180 mg/dL' nin (10.0 mmol/L) üzerine çıktığında glukozüri meydana gelir ve ozmotik diüreze yol açarak poliüriye neden olur. Vücuttaki su dengesini korumak için poliüri, polidipsiyi uyarır.

Alternatif yakıt kaynakları sağlamak için protein yıkımının yanı sıra lipolizde de artış olur. Glukozüri ve doku katabolizmasından kaynaklanan negatif kalori dengesi, iştahta ve gıda alımında artışa (polifaji) yol açar. İnsülin eksikliğinin artmasıyla süreç, belirgin hiperglisemi, ozmotik diürezin neden olduğu dehidrasyon ve serbest bırakılan yağ asitlerinin hepatik metabolizması sonucu ketoasitlerin birikmesine yani ketoasidoza dönüşür (83).

Yağ Metabolizmasına Etkileri:

İnsülin, hepatositleri trigliserit sentezlemesi ve yağ dokuda depolaması için uyarır. İnsülin eksikliğinde trigliseritler yıkılır, açığa çıkan serbest yağ asitleri dokular tarafından alınır ve enerji sağlamak üzere metabolize edilir. Yağ asitlerinin mitekondriyal oksidasyonu sonucu açığa çıkan asetil CoA' nın çoğu TCA döngüsü tarafından oksitlenmez, keton cisimlerine (asetoasetat ve β-hidroksibutirat) metabolize edilir, oluşan keton cisimleri ise beyin, kalp ve iskelet kası tarafından enerji üretimi için kullanılır. Asetoasetatın kendiliğinden parçalanmasıyla nefeste aseton kokusu olur, vücudun kullanma yeteneğinden fazla keton cismi üretimi ise ketoasidoza yol açar (84).

Protein metabolizmasına etkileri:

İnsülin protein sentezi oranını arttırır. Böylece insülin eksikliği, protein katabolizmasının artmasına neden olur. Artan protein yıkım hızı, plazmada aminoasitlerin konsantrasyonunun yükselmesine yol açar. Glikoz üretiminde kullanılabilen amino asitler, karaciğerde glikoneogenez yolağına katılarak hipergliseminin ilerlemesine neden olur (84).

2.1.5 Tip 1 Diyabette Klinik Belirti ve Bulgular

Uzamış hiperglisemi ve ketoasidoz ile sonuçlanan insülin eksikliği, kilo kaybı, poliüri ve polidipsi gibi tipik semptomlar yanında polifajiye rağmen anoreksiya görülebilir. Kusma, karın ağrısı, kabızlık, huzursuzluk, halsizlik ve baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar, yeni başlangıçlı T1DM' nin olası belirtileri olarak göz ardı edilmemelidir. Ek olarak, daha önce tuvalet eğitimi almış bir çocukta enürezis, noktüri görülmesi, piyojenik cilt enfeksiyonları, bebeklerde ve küçük çocuklarda deride tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve genç kızlarda kandida vajiniti de diyabetin dikkate alınmasını gerektirir.

Hastaların yaklaşık %30' u ise ketoasidoz tablosuyla başvurur. Diyabetik ketoasidoz (DKA) vakalarının çoğu kusma, karın ağrısı, hiperventilasyon (Kussmaul solunumu), uyku hali, konfüzyon, dehidratasyon ve ketozis sonucu oluşan nefeste aseton kokusu ile kendini gösterir, koma gelişebilir (85).

2.1.6 Tip 1 Diyabette Tanı

Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı genellikle çocuğun diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı..) göstermesiyle düşünülür ve laboratuvar bulgularıyla varlığı doğrulanır, tanı konmamış diyabetlilerde semptomlar genel olarak bir aydan daha kısa bir süredir mevcuttur (83).

Tanı kriterleri, diyabet tipi ve başlangıç yaşı ne olursa olsun anormal glukoz metabolizması belirtilerine dayanmaktadır. Diyabet tanı kriterleri Tablo 2.3' te verilmiştir.

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (86)

Açlık plazma glukoz düzeyi ≥126 mg/dl (7 mmol/l). Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.*
Veya
Glikolize hemoglobinin (HbA1c) ≥%6,5 üzerinde ölçülmesi. Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından onaylanmış bir testle ölçülmüş olmalıdır.*
Veya
OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L). Test, suda çözünmüş 75 g susuz glikoz eşdeğeri içeren bir glikoz yükü kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından tarif edildiği şekilde yapılmalıdır.*
Veya
Hiperglisemi semptomları olan bir hastada, rastgele bakılan plazma glukozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L). Rastgele denilerek son yemekten itibaren geçen süreye bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında kastedilmektedir.
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi *Kesin hiperglisemin yokluğunda, teşhis için iki anormal test sonucu gerekir

Tip 1 Diabetes Mellitus' lu çoğu çocuk ve ergen semptomatiktir ve plazma glukoz konsantrasyonları ≥200 mg/dL eşiğinin oldukça üzerindedir. T1DM' yi teşhis etmek için bir OGTT nadiren gereklidir.

Prediyabet, diyabetin gelecekteki gelişimi için artan risk durumunu ifade eder ve tipik olarak Tablo 2.4' te gösterilen durumlardan herhangi biri ile tanımlanır:

Tablo 2.3. Prediyabet Tanı Kriterleri (87)

Açlık Kan Glukozu 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) arasında - Bozulmuş Açlık Glisemisi
Veya
OGTT' de 2. saat plazma glukozu 140 ila 199 mg/dL (7,8 ila 11,0 mmol/L) arasında - Bozulmuş Glikoz Toleransı
Veya
HbA1C' nin %5,7 ila %6.4 (39 ila 46 mmol/mol) arasında olması
*3 testin tümü için risk süreklidir, aralığın alt sınırılarında risk azalır, üst sınırlara yaklaştıkça risk artar.

Önceden sağlıklı olan bir çocukta diyabet, klinik olarak anlamlı hipergliseminin açık ara en yaygın nedeni olmasına rağmen, ayırıcı tanıda diğer hiperglisemi nedenleri de stres, sepsis, hipertiroidi, glukokortikoid kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.7 Tip 1 Diyabetin Tedavisi

Tip 1 diyabette tedavi hedefleri, mevcut teknolojinin izin verdiği ölçüde metabolik normale yakınlığı sağlamak, akut komplikasyonlardan kaçınmak, uzun vadeli komplikasyon riskini en aza indirmek ve çocuk ile ailenin normal psikolojik olgunluk ve bağımsızlığa ulaşmasına yardımcı olmaktır (88). Fizyolojik kalıpları mümkün olduğunca yakından taklit eden insülin tedavisi, T1DM tedavisinin temel ilkesi olmaya devam etmektedir (89).

Genel Prensipler

İdeal olarak, T1DM tanısı yeni konan her çocuk, pediatrik endokrinolog, deneyimli hemşire, diyetisyen ve çocuklara özel destek sağlamaya yetkin bir ruh sağlığı uzmanından oluşan diyabet ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Bakımın kaynağı ne olursa olsun, diyabetli çocuklarla ilgilenen tüm hizmet sağlayıcılar, çocuk ve ergen gelişiminin normal evrelerini ve bunların diyabet yönetimini nasıl etkilediğini, Tip 1 DM ve Tip 2 DM için farklı yönetim yaklaşımlarını anlamalıdırlar (90).

Hastalar ve aileleri glisemik kontrolün değerlendirilmesi, vizitler arasında meydana gelen akut komplikasyonlar ve bunların tekrarının önlenmesi için gerekli stratejilerin gözden geçirilmesi, T1DM uzun dönem komplikasyonlarının ve komorbiditelerin taranması için yaklaşık üç ayda bir diyabet ekibi tarafından görülmelidir (83).

İnsülin Tedavisi

Tanı anında, diyabetli hastalarda pankreasta kalan bazı beta hücreleri vardır. Bu hücrelerin işlevi, hipergliseminin beta hücreleri üzerindeki toksik etkisinin ortadan kaldırılmasıyla iyileşebilir, dolayısıyla balayı döneminde insülin doz gereksinimleri 0,5 ünite/kg/gün' ün altına düşebilir (89). Balayı dönemi hariç, çoğu prepubertal çocuğun 0,7 - 1,0 ünite/kg/gün, adölesanların ise 1-1,5 ünite/kg/gün insüline ihtiyacı vardır (91).

Günümüzde kullanılan insülinlerin tamamı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmekte ve insan insülininin amino asit dizisine dayanmaktadır. İnsülin rejimi

seçimi, hastanın ve ailenin ihtiyaçlarını, tercihlerini ve kaynaklarını dikkate almalıdır (88). Farmakodinamiklerine göre insülinlerin ayrımı Tablo 2.5' te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. İnsülin Preparatlarının Türleri ve Etki Süreleri (89)

İnsülin Tipi	Etki Başlama Zamanı (dakika, saat)	Pik Etki Zamanı (Saat)	Etki Süresi (Saat)
Hızlı etkili insülin analogları (Aspart, lispro, glulisin)	15dk -35 dk	1-3	3-5
Kısa etkili (regüler) insülin	30 dk -1 saat	2-4	5-8
NPH*	2-4 saat	4-12	12-24[a]
Bazal uzun etkili analoglar			
Glarjin	2-4 saat	8-12	22-24[a]
Detemir	1-2 saat	4-7	20-24[a]

NPH: Nötral protamin hagedorn insülin
[a] Etki süresi daha kısa olabilir

Bazal ve Bolus İnsülin Uygulaması:

Bazal bolus insülin rejimi çoklu doz insülin enjeksiyonu ya da insülin pompası ile uygulanabilir. Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapılması planlanan hastalarda; uzun etkili insülin analogları ya da orta etkili (NPH) insülin, günde bir kez ya da iki kez bazal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır.

Hızlı etkili insülin analogları ve kısa etkili regüler insülinler ana öğün saatlerinde bolus insülinler kullanılır. Bu insülin rejimi, yoğun insülin tedavisi olarak adlandırılır ve fizyolojik insülin salgılanmasını en iyi taklit edebilen rejimdir (91).

Toplam günlük insülin gereksinimlerinin yaklaşık %30 ila %45'i bazal insülin, geri kalanı ise yemek öncesi hızlı etkili veya regüler insülin için ayarlanmış dozlarda olur. Tokluk insülin enjeksiyonu hızlı etkili insülin olarak her öğünden (kahvaltı, öğle yemeği ve ana akşam yemeği) hemen önce veya istisnai durumlarda

sonra (92, 93) verilir ve kan şekerine, öğün içeriğine, günlük aktiviteye göre ayarlanır. Bununla birlikte günde iki kez orta etkili insülin (sabah, akşam) veya bazal/uzun etkili analog günde bir veya iki kez kullanılır (89).

Daha Az Yoğun İnsülin Tedavisi:

Günde üç enjeksiyon şeklinde yapılır. Kahvaltı öncesi, regüler veya hızlı etkili insülin analoğu ile birlikte orta etkili insülin kullanımı, akşamüstü ara öğününde ya da akşam yemeğinde regüler ya da hızlı etkili insülin analoğu kullanımı ve günün sonunda gece yatmadan orta etkili insülin kullanımı şeklinde varyasyonlar kullanılabilir (91).

Sabit İnsülin Doz Rejimleri:

Doz değişikliği yapılmaksızın günde iki kez NPH insülin ile birlikte iki veya üç defa hızlı etkili (lispro, aspart) ya da bir veya iki kez kısa etkili (regüler) insülin uygulanır. Çocukların ve ergenlerin günlük yiyecek alımı ve aktivitesindeki değişkenlik nedeniyle tedavi rejimini uygulamak zordur (89). Oluşacak komplikasyonların önüne geçebilmek için hastanın ara öğünleri mutlaka olmalı, düzenli beslenmeli, her gün fiziksel aktivite aynı oranda yapılmalıdır (91).

İnsülin Pompası:

İnsülin pompası tedavisi, vücuda yerleştirilen küçük bir kateter ile gün boyunca deri altı dokuya sürekli olarak hızlı etkili insülin infüzyonu vererek, periyodik enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Pompa cihazları, hasta tarafından aktive edilen yemek zamanı bolus dozları ile birlikte 24 saatlik önceden seçilmiş ancak ayarlanabilir bir bazal hızın uygulanmasıyla fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Vücutta bazal insülin düzeyi sağlamasının yanında öğün zamanı bolus dozlar ile fizyolojik insülin salımını taklit eder (94). Yetersiz insülin iletimi nedeniyle diyabetik ketoasidoza yol açabilecek pompa arızası, kateter bölgesi enfeksiyonu ve tedavi maliyeti insülin pompası tedavisinin dezavantajlarıdır (95).

Kan Şekeri İzlemi

Başarılı yoğun diyabet yönetimi, günde en az 6 ila 10 kez glukozun kendi kendine izlenmesini gerektirir (96). Uygun insülin dozlarını belirlemek ve insülinin etki profillerine yanıt olarak kan şekeri seviyelerini göstermek için parmak ucu kan şekeri ölçümünün gün içinde yemeklerden ve atıştırmalıklardan önce; diğer zamanlarda (örneğin, gıda alımından iki-üç saat sonra) yapılması önerilir (97). Kan şekeri izlemi glukometre veya sürekli kan şeker ölçüm sistemleri ile yapılabilir. Sık an şekeri ölçümü ile hipoglisemi ve hiperglisemiyi önleyecek uygun insülin dozları sağlanır. Sonuçta, iyi bir metabolik kontrole ve düşük glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyelerine ulaşılır (98).

Glisemik Kontrol

Glikozile hemoglobin (HbA1c), önceki üç ila dört aylık ortalama kan şekerini yansıtır ve şu anda sağlam sonuç verilerine sahip tek uzun vadeli glisemik kontrol ölçüsüdür. Yüksek HbA1c değerlerinin diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkili olduğu ve glisemik kontrolün iyileştirilmesiyle mikrovasküler komplikasyonlarda azalma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (99). Daha düşük HbA1c konsantrasyonları ile sonuçlanan yoğun diyabet yönetimi, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların daha az ve gecikmiş gelişimini sağlar (100).

Hedef HbA1c değeri <25 yaş T1DM hastalarında bireyselleştirilmiş olup, yaşam kalitesi ile dengelenmiş şiddetli hipoglisemiye maruz kalmadan ulaşılabilecek en düşük değerdir. Kapsamlı bakıma erişimi olan kişilere HbA1c hedefi <%7.0 (53 mmol/mol) önerilirken, hipoglisemi öyküsü olan veya hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyecek olanlara HbA1c <%7.5 (58 mmol/mol) önerilir (97).

Tablo 2.5. Hedef HBA1c ve Kan Glukoz Değerleri (97)

Kan Glukoz Hedef Değeri	ISPAD HbA1c < %7	ADA HbA1c < %7,5
Açlık Kan Şekeri	70 -130 mg/dL	90 - 130 mg/dL
Tokluk Kan Şekeri	90 - 180 mg/dL	
Yatmadan Önce	80 - 140 mg/dL	90 - 150 mg/dL
HbA1c: Glikolize Hemoglobin mg/dl: miligram/desilitre		

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Beslenme

Tip 1 diyabetli çocuklar ve ergenler için beslenme önerileri şiddetli hipoglisemiden (101) kaçınılarak, ideal lipid profiline, kan basıncı düzeyine, büyüme ve gelişmeye ulaşmak üzerine olmalıdır. İdeal makro besin dağılımı %50-55 karbonhidrat, %15-20 protein, <%35 yağ (doymuş yağ <% 10) şeklinde olup kişiye göre değişim gösterebilir (102). Bireyselleştirilmiş yemek planlaması, kan şekeri takip çizelgesine dayalı karar vermeyi teşvik eden eğitim, esnek insülin rejimleri ve algoritmaları ile önceki sonuçların gözden geçirilmesi yoluyla gerçekleştirilebilir (90). Öğünde alınan karbonhidrat miktarının hesaplanması (karbonhidrat sayımı), yemek içeriği ve yemek saatlerinin rutinleşmesi de glisemik kontrolü iyileştirir (102).

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Egzersiz

Egzersiz, insülin duyarlılığını arttırması ve kan şekerini düşürmesi yönüyle T1DM yönetiminde önemli faktörlerden biridir. Tüm hastalara aktif bir yaşam tarzı için pratik stratejiler sunulmalıdır. Bunun için her hastaya egzersiz ve diyabet yönetimi (örn., insülin dozunun azaltılması, karbonhidrat alımı, egzersiz zamanlaması) konusunda dikkatli tavsiye verilmeli, her hasta için kişiselleştirilmiş bir kan şekeri yönetim planı geliştirilmelidir (103).

2.1.8 Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları

Tip 1 Diabetes Mellitus, insülin tedavisinin ortaya çıktığı 1922' den önce ölümcül bir hastalık olmasına rağmen insülin tedavisi ile birlikte ketoasidoz sıklığı ve hastalık ile ilişkili metabolik bozukluklar azalmıştır.

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuk ve ergenlerde en sık görülen komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz ve psikiyatrik bozukluklardır. Uzun vadeli sekellerin (retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık dahil) patogenezi çocukluk çağında başlar, ancak bu komplikasyonların klinik belirtileri yetişkinlikten önce nadirdir.

Komplikasyonların esas olarak hiperglisemiden kaynaklandığı göz önüne alındığında, HbA1c, uzun vadeli glisemik kontrolün önemli bir belirtecidir ve bu nedenle, komplikasyonlar için öngörü sağlar. Yeterli tedaviyi sağlamak için bu komplikasyonların farkında olunması ve izlenmesi gerekir (104-106).

Diyabet seyrinde gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut, ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir. Diyabetin komplikasyonları Tablo 2.7' te özetlenmiştir

Tablo 2.6. Diyabetin Komplikasyonları (107)

Akut	**Subakut**	**Kronik**
Hipoglisemi	Büyüme ve gelişme geriliği	1. Mikrovasküler Komplikasyonlar
Diabetik Ketoasidoz	Lipodistrofi	Retinopati Nefropati Nöropati
Beyin Ödemi	Hiperlipidemi	
Serebral tromboz	Pubertal ve menstürel bozukluk	
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni	2. Makrovasküler Komplikasyonlar
İnsülin Alerjisi	Emosyonel bozukluk	Kardiyomiyopati SSS nöropatisi Periferik arter hastalığı
SSS: Santral Sinir Sistemi		

Tip 1 Diyabetli Hastalarda Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi:

Hipoglisemi, çocukluk çağında T1DM' nin en sık görülen komplikasyonudur (108). Uygulanan insülin dozunun insülin ihtiyacını aştığında ortaya çıkar. Şiddetli ve tekrarlayan hipoglisemiden kaçınmak diyabet yönetiminin önemli bir hedefidir çünkü bu olaylar akut ve kalıcı nörolojik komplikasyonlara yol açabilir.

Diyabet tedavisinin amacı, şiddetli hipoglisemi meydana gelmeden mümkün olan en iyi glisemik kontrolü sağlamaya çalışırken kan şekerini >70 mg/dL (3,9 mmol/L) tutmak olmalıdır. Klinik uygulamada da glikozun daha da düşme potansiyeli nedeniyle diyabette hipoglisemi tedavisini başlatmak için klinik uyarı veya eşik değeri olarak >70 mg/dL glukoz değeri kullanılır. (109)

Şiddetli hipoglisemi ise, karbonhidrat veya glukagon veya intravenöz (IV) dextroz uygulaması dahil olmak üzere başka bir kişinin dış yardımını gerektiren ciddi bilişsel bozukluğu olan (koma ve konvülsiyonlar dahil) bir olay olarak tanımlanır. Şiddetli hipoglisemik koma, nöbet veya bilinç kaybı ile ilişkili bir olay olarak şiddetli hipogliseminin bir alt grubu olarak tanımlanır. (109, 110)

Hipoglisemiye verilen fizyolojik tepkiler, karşı düzenleyici hormonlar olan glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonunun artan salgılanmasını içerir. T1DM' li bireylerde, karşı düzenleyici hormon yanıtı genellikle zamanla körelir, glukagon yanıtı bozulur ve epinefrin dalgalanması azalabilir bu da kalıcı hipoglisemi riskini arttırır.

Küçük çocuklarda besin alımı, aktivite ve tedavi programlarına uyum, büyük çocuklara kıyasla daha az öngörülebilir olduğundan hipoglisemik ataklar daha yaygın ve şiddetlidir.

Egzersiz, glukoz kullanımını artırmasının yanı sıra kan dolaşımının hızlanması sonucu enjeksiyon bölgesinden insülin emilimini ve dokularda insülin duyarlılığını artırması nedeniyle hipoglisemiye yol açabilir. Egzersizin hipoglisemik etkisi bireyler arasında egzersizin süresi ve yoğunluğuna göre değişir (111).

Alkol alımı, glukoneogenezi ile glikojenolizi baskıladığı ve insülin duyarlılığını artırdığı için adolesanlarda ve genç erişkinlerde hipoglisemik atakların yaygın bir nedenidir (108).

Diyabetik Ketoasidoz:

Diyabetik ketoasidoz , tip 1 diyabetli çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. DKA' nın tanı anında görülme sıklığı coğrafyalara göre %15 ile %70 arasında farklılık göstermekte iken, T1DM olan çocuklarda yılda %6-8 oranında görülmektedir. (112)

DKA tanısı, klasik diyabet semptom ve bulgularının yanısıra aşağıdaki laboratuvar kriterlerine göre konulur (113):

- Kandaki glukoz >200mg/dL (>11 mmol/L)
- Venöz pH <7.3 veya serum bikarbonat <15 mmol/L
- Ketonemi (kanda ß-hidroksibutirat ≥3 mmol/L) veya orta/ileri ketonüri.

DKA şiddeti ise asidoz derecesine göre kategorize edilir (113):

- Hafif: venöz pH <7.3 veya serum bikarbonat <15 mmol/L
- Orta: venöz pH <7.2 veya serum bikarbonat <10 mmol/L
- Ağır: venöz pH <7.1 veya serum bikarbonat <5 mmol/L

Diyabetik ketoasidoz, dolaşımdaki insülin eksikliğinden ve karşı düzenleyici hormonların (katekolaminler, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu) artan seviyelerinden kaynaklanır (114).

Dolaşımdaki insülinin kısmi ya da tam eksikliğinde karaciğer ve böbrek tarafından glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glikoz üretimi artar, perifer dokularda glikoz kullanımının bozulmasıyla hiperglisemi ve hiperozmolarite, lipoliz ve keton cisimlerinin üretimi sonucu ise ketonemi ve asidoz ile sonuçlanan katabolik bir süreç meydana gelir. Yaklaşık 180 mg/dL (10 mmol/L) olan böbrek eşiğini aşan hiperglisemi, hiperketonemi ile birlikte ozmotik diüreze, dehidratasyona ve elektrolit kaybına neden olur ve ketozis nedenli kusma ile tablo ağırlaşır. Hipoperfüzyon veya sepsisten kaynaklanan laktik asidoz, asidoza katkıda bulunabilir. Bu döngü, sıvı ve elektrolit tedavisi ile birlikte ekzojen insülin

tarafından kesintiye uğratılmazsa, ölümcül dehidratasyon ve metabolik asidoz meydana gelir.

Diyabetik ketoasidoz metabolik dekompansasyonun şiddetine bağlı olarak dehidratasyon, Kusmaull solunumu, bulantı, kusma, akut batın benzeri karın ağrısı, halsizlik, konfüzyon, letarji, bilinç bozukluğu gibi bulgular ile klinik seyir gösterebilir (113).

Beyin Ödemi:

Diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavisinin komplikasyonu olarak kabul edilen beyin ödeminin nedeni serum ozmolalitesinde ani değişikliklere neden olan hızlı sıvı uygulamasının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (115, 116). Bununla birlikte dehidratasyon ve serebral hipoperfüzyonun DKA ile ilişkili beyin hasarı ile ilişkili olabileceği, DKA sırasında gelişen serebral ödem derecesinin başvuru sırasındaki dehidratasyon ve hiperventilasyon derecesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (117-119).

Ulusal popülasyon çalışmalarında klinik olarak aşikar serebral ödem insidansı %0,5 - %0,9 , ölüm oranı ise %21 - %24 olarak bulunmuştur (120, 121). Bununla birlikte, mental durum anormallikleri (Glaskow Koma Skoru <14), DKA nedeniyle tedavi edilen çocukların yaklaşık %4 ila %15' inde görülür ve santral sinir sitemi görüntülemesinde serebral ödem kanıtı ile ilişkili olarak bulunmuştur (122).

Serebral ödem riski ile ilişkili demografik faktörler arasında küçük yaş, yeni başlangıçlı T1DM, semptomların süresi sayılabilir (123). Yine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ağır asidoz varlığı, asidozun düzeltilmesi için bikarbonat tedavisi gereksinimi, serum ozmolalitesinde hızlı düşüş, serum sodyum konsantrasyonunda hızlı düşüş, tedavinin ilk dört saatinde fazla sıvı verilmesi, tedavinin ilk bir saatinde insülin kullanılması gibi faktörler potansiyel risk faktörü olarak öne sürülmüştür (118, 119, 124-126).

Tedaviye başladıktan sonra gelişen baş ağrısı veya var olan baş ağrısının kötüleşmesi, sinirlilik, konfüzyon, uyanamama gibi nörolojik durumda değişiklik, inkontinans, kranial sinir felci, papil ödem gibi spefisik nörolojik bulgular, oksijen

satürasyonunda düşme ve Cushing triadı (hipertansiyon, bradikardi, solunumda kötüleşme) serebral ödem açısından uyarıcı bulgulardır (113).

Serebral Tromboz ve İnme:

Kötü kontrollü diyabet hastalarında yapılan klinik çalışmalarda trombosit ve endotel aktivasyonu, fibrinolitik aktivitede artış gibi hemostazda geçici değişiklikler tanımlanmıştır (127, 128). DKA' da şiddetli dehidrasyonun pıhtılaşma kaskadını aktive ederek venöz staza neden olması, inflamatuar belirteçlerin (CRP), sitokinlerin (IL-6, IL1-β, TNF-α) ve kompleman aktivasyonunun artması, normal pıhtılaşma kaskadının bozulmasıyla birleştiğinde, akut DKA atakları sırasında hastalarda görülebilecek olan tromboz ve inme riskindeki artışa neden olabilir (129).

Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda nörolojik bozulmaya genellikle beyin ödemi neden olurken ayırıcı tanıda serebral tromboz ve inme de düşünülmelidir. Pediatrik popülasyonda serebral sinovenöz tromboz insidansı yaklaşık yılda 100.000' de 0.67 vaka iken (130), DKA ile ilişkili santral venöz tromboz da tıbbi literatürde bildirilmiştir (131, 132). Hemorajik veya iskemik beyin enfarktüsü, DKA' nın intraserebral komplikasyonlarının yaklaşık %10' unu oluşturur (123). Hemostaz bozukluğuna bağlı olarak iskemik veya hemorajik infarktlar görülebilir.

Baş ağrısı, konfüzyon, letarji gibi mental durumda bozukluk, kan basıncı, kalp ve solunum hızında beklenmeyen değişiklikler gibi spesifik olmayan bulguların yanı sıra olguların yaklaşık %30' unda görülen fokal nörolojik defisit varlığında serebral infarkt düşünülmelidir (129).

Enfeksiyona Eğilim:

Nötrofil kemotaksisi ve vasküler endotele adezyon, fagositoz, hücre içi bakterisidal aktivite, opsonizasyon ve hücre aracılı bağışıklık hiperglisemili diyabetiklerde baskılanabildiğinden enfeksiyona eğilim görülebilir (133, 134). Diyabet hastalarında enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle insülin enjekte edenlerde, sıklıkla S. aureus ile asemptomatik burun ve cilt kolonizasyonu vardır. Bu kolonizasyon, kutanöz veya insizyonel stafilokok enfeksiyonlarına ve geçici bakteriyemiye yatkınlık oluşturabilir (135, 136).

İnsülin Alerjisi:

İnsüline karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, insan insülinleri ve insülin analoglarında nadirdir. Lokal reaksiyonlar, sistemik reaksiyonlar ve nadiren gerçek alerjik reaksiyonları içerir. Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar olmamasına rağmen, hastaların %1,4' ünde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve %0,6' sında insüline bağlı alerjik olaylar görülmesi ile birlikte insidans tahminleri %0,1 ila %7,1 arasında değişmektedir (137-139).

Tip 1 Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar

Lipodistrofi:

Uzun süreli insülin kullanımı diyabetli hastalarda lokal subkutan yağ anormallikleri ile ilişkilendirilebilir. Enjeksiyon alanlarında klinik olarak deride düzensizlik olarak görülebilen lokal yağ birikimi, lipohipertrofi olabileceği gibi lokal yağ kaybı, lipoatrofi şeklinde değişiklikler olabilir. Bu durum, insülin preparatları içindeki bileşenlere karşı lipolitik reaksiyonun bir sonucu gibi görünmektedir ve enjeksiyon bölgelerinin değiştirilmemesi ile ilişkilendirilen bir problemdir. Saflaştırılmış insülin preparatlarının kullanımının artmasıyla prevelansı %1-2 civarına düşmüştür (140, 141).

Büyüme ve Gelişme Geriliği:

Tip 1 Diabetes Mellituslu çocukların çoğu normal bir şekilde büyür. Bununla birlikte, kötü glisemik kontrolü olanlarda boy uzamasında, kilo alımında ve iskelet gelişiminde yetersizlik görülebilir. Tersine, aşırı kalori alımı ve/veya aşırı insülin kullanımı fazla kilo alımına neden olabilir. Obezite gelişirse, bu durum diyabet yönetimini zorlaştıran insülin direncine yol açabilir (141).

Pubertal Gelişim ve Menstürasyon Bozukluğu:

Tip 1 Diabetes Mellituslu kızlarda puberte başlangıç yaşının normal aralıkta olduğunu ve genel popülasyonda gözlenen seküler ilerleme eğilimini takip ettiğini göstermiştir ancak bazı hastalarda zayıf metabolik kontrol ile ilişkili olabilen hafif bir gecikme gözlenebilir.

Menarş sonrası dönemde, kötü glisemik kontrol varlığında adet düzensizlikleri görülebilir (141-143).

Dislipidemi:

Dislipidemi, anormal plazma lipid düzeyleri olarak tanımlanır. Bu durum, T1DM'li hastalarda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinde azalma ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliseritlerde artış ile karakterizedir (144). Dislipidemi varlığı kardiyovasküler hastalık riskini arttıracağından tedavide iyi metabolik kontrol esastır, bazı olgularda diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra lipid düşürücü ilaçların kullanımı gerekebilir (145).

Tip 1 Diyabetli Hastalarda Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabete özgü nefropati, nöropati ve retinopatiyi içerir. Makrovasküler komplikasyonlar ağırlıklı olarak koroner kalp hastalığı, aynı zamanda serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olarak kendini gösterir, bu komplikasyonlar diyabete özgü değildir, ancak T1DM'li kişilerde bu koşulları geliştirme riski vardır.

Hiperglisemi ağırlıklı olarak retinayı, periferik sinirleri ve böbrek glomerüllerini etkiler. Bu hücreler, hücre dışında artan glikoz konsantrasyonu karşısında hücre içine glikoz alımını azaltamazlar, bunun sonucunda mitokondriyal elektron taşıma zinciri tarafından aşırı miktarda süperoksit üretilir ve oksidatif stres meydana gelir (146, 147).

Diyabetik Retinopati:

T1DM'de oluşan retinopati, retinal damarlardaki bozulmuş kan akımı nedeniyle yeni damarların oluşması, bu damarların da kırılganlığı ve aşırı geçirgenliği sonucu kanamasına ve proteinlerin retinaya sızmasına bağlıdır. Zaman içerisinde retina perfüzyonu giderek azalarak sonunda körlüğe neden olabilir.

Adölesanların, diyabetli yetişkinlere kıyasla görmeyi tehdit eden retinopati aşamalarına (şiddetli proliferatif olmayan retinopati veya daha kötü ve/veya diyabetik maküler ödem) ilerleme riski daha yüksektir. Özellikle glisemik kontrolü zayıf olanlarda bu ilerleme hızlı olabilir (148, 149). Amerikan Diyabet Birliği, 3 ila 5 yıldır T1DM ile izlenen olgularda ve ≥11 yaşındaki (veya daha erken ise puberte başlangıcındaki) çocuklarda rutin olarak 2 yılda bir diyabetik retinopati taranmasını önermektedir. Bununla birlikle kötü glisemik kontrolü olan ve ek risk faktörü olan (hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı) olgulara daha sık kontrol önerilmektedir (150).

Ayrıca, T1DM'li kişiler artmış maküler ödem, katarakt ve glokom riski altındadır (151).

Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropatinin oluşması glisemik kontrol ve diyabet süresi ile ilişkili olup somatik ve otonom sinir sistemini etkileyebilir. Periferik nöropatinin yaygınlık oranı %10 ile %27 arasında değişmekle birlikte otonom nöropati pediatrik popülasyonda nadirdir (152, 153).

Tüm diyabetik nöropatilerin en yaygın türü diyabetik Sensorimotor Polinöropatidir. Tüm periferik sinir liflerinde motor, duyusal ve otonomik olarak yaygın bir hasar mevcuttur. Aşamalı olarak ilk önce duyu kaybı, sonrasında "eldiven ve çorap" şeklinde hafif motor fonksiyon kaybı gerçekleşir. Küçük sinir lif lerinin disfonksiyonu büyük sinir liflerinin hasarından önce görülür. Hastalar genellikle ellerde ve/veya ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma ve/veya kalıcı ağrıya kadar ilerleyebilen paresteziden şikayet eder (154).

Periferik nöropati taramasının, iki ila beş yıldır T1DM ile izlenen olgulara ve ≥11 yaşındaki (veya daha erken ise puberte başlangıcındaki) çocuklara yılda bir kez yapılması önerilir (155).

Diyabetik Nefropati:

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının önde gelen nedeni olup genç yetişkinler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (155, 156). Daha önce yapılmış çalışmalara göre, T1DM hastalarının %25 ila %40' ında ve Tip 2 diyabetli hastaların %5 ila %40' ında diyabetik böbrek hastalığı geliştiği gösterilmiştir (157, 158). Ancak, diyabetik nefropati oranları iyi glisemik kontrolün artmasıyla son on yılda azalma göstermiştir (159, 160).

Tip 1 diyabetli hastalarda böbrekte meydana gelen değişiklikler, genellikle böbrek morfolojisi ve fonksiyonundaki spesifik ve ilerleyici değişiklikleri yansıtan beş evrede sınıflandırılır. En erken evre glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon ile karakterizedir. Bunu, subklinik - klinik morfolojik değişiklikler ve albümin atılım oranında artışın olduğu evreler takip eder.

Diyabetin başlamasıyla birlikte, hastaların %25-50' sinde görülen tek değişiklik böbrek boyutunda artış ve hiperfiltrasyon olarak adlandırılan GFR' de %20-40 oranında artıştır. Glomerüllerde veya vasküler yapılarda histolojik lezyon kanıtı yoktur. Mikroalbüminüri mevcut olabilir, ancak insülin tedavisi ile kolaylıkla geri döndürülebilir. Böbrek boyutundaki ve GFR' deki artışlar bazı hastalarda normalleşebilir veya devam edebilir. Kan basıncı bu dönemde normaldir.

Sonraki iki ila beş yıl içinde tüm bireylerde glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşması ve mezangial matriks genişlemesi meydana gelir. Mikroalbuminüri sadece kötü metabolik kontrol dönemlerinde ve egzersiz sırasında mevcuttur. Birçok hasta bu aşamada uzun yıllar veya yaşamları boyunca devam eder. Bu sessiz dönemin sonuna doğru, mikroalbuminüri geliştirecek olan hastalarda idrarla albümin atılımı normal aralık içinde artmaya başlayacaktır.

Tanıdan 7-10 yıl sonra gelişen ve hastaların yaklaşık üçte birinde bulunan üçüncü evrenin ayırt edici özelliği, diyabetik nefropatinin ilk klinik belirtisi olarak kabul edilen mikroalbuminürinin ortaya çıkmasıdır. T1DM' li erişkinlerde mikroalbuminüri varlığı, progresyon riskinde dört ila beş katlık bir artışa işaret

ederken, diyabetin ilk on yılında mikroalbuminüri tespit edilen ergenlerde progresyon seyri yetişkinlere göre daha az tahmin edilebilirdir (161-163). Bu evrede GFR normal veya hala yüksek olabilir.

Diyabetin 15-25 yıllarında hastaların %15-20' sinde var olan dördüncü evrede aşikar (klinik) albuminüri (>300 g/24 saat) görülür, bu evre aynı zamanda başta retinopati olmak üzere diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile ilişkilidir. Artan albümin atılım hızına genellikle kan basıncında artış (yaklaşık 3 mmHg/yıl) ve çoğu hastada GFR' de düşüş (yılda yaklaşık 10 ml/dk) eşlik eder (164).

Son evre, genellikle aşikar proteinürinin ortaya çıkmasından 5-10 yıl sonra, son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme ile ortaya çıkar.

Diyabetik nefropatinin evrelendirmesi Tablo 2.8' de özetlenmiştir.

Tablo 2.7. Diyabetik Nefropati Evrelendirilmesi (155, 165)

Evre	**Böbrekteki Değişiklikler**
Evre 1	Glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon Normoalbuminüri (< 30 mg/gün)
Evre 2	Glomerüler bazal membranında hafif kalınlaşma, fokal mezangial skleroz Normoalbuminüri (< 30 mg/gün)
Evre 3	Glomerüler bazal membranında hafif - orta kalınlaşma, değişken mezangial skleroz Artmış albuminüri (30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk; 24 saatlik idrarda)
Evre 4	Glomerüler bazal membranında belirgin kalınlaşma, diffüz mezangial skleroz Aşikar proteinüri (> 30 mg/gün veya >200 µg/dk; 24 saatlik idrarda)
Evre 5	Diffüz global glomeruloskleroz Son dönem böbrek hastalığı

Albüminüri, T1DM' li bireylerin önemli bir kısmında olup, uzun diyabet süresi ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda diyabetik nefropatinin aşikar proteinüri veya SDBH gibi ileri evreleri nadirdir. Ancak Diyabet tanısı konduktan sonra erken yapısal ve fonksiyonel renal değişiklikler gelişir ve sıklıkla puberte sırasında ilerler. Çocuklukta başlayan T1DM' de, tanıdan sonraki ilk yıllarda albümin atılım oranlarında erken artışlar meydana gelebilir ve bu gelecekteki albüminüri ve proteinüri riskini öngörebilir (155, 166). Albuminürinin <200 µg/dk olması, nefropatinin en erken klinik belirtisi ve proteinüriye ilerleme için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, albüminürisi olan olguların %40 ila

%50’ sinde albuminüri geçici veya aralıklı olabilir ve bu nedenle nefropatinin daha ileri aşamalarına doğru ilerlemeyebilir (167).

Diyabetik nefropatinin başlangıcını ve/veya ilerlemesini etkileyen bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar: glisemik kontrol, diyabet süresi, ergenlik, diyabet süresi, yüksek kan basıncı, sigara, hiperlipidemi ve genetik faktörlerdir (168).

İyi glisemik kontrole sahip olan T1DM hastalarında mikroalbuminüri ve hipertansiyon insidansının daha az olduğu saptanmıştır (169-171). Glisemik kontrolde iyileşme, mikrovasküler komplikasyonların azalması ile ilişkili olsa da bu komplikasyonların oluşmayacağı belirli bir HbA1c eşik değeri bulunamasa da kapsamlı bakıma erişimi olan çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler için HbA1c <53 mmol/mol (<%7.0) hedeflenmiştir (97).

Hipergliseminin yanı sıra, diyabet süresinin yetişkinlerde diyabetik nefropati ve diğer diyabetle ilgili komplikasyonlara önemli bir katkı sağladığı kabul edilmektedir (172). Çocukluk ve puberte dönemi için albuminüri ile hastalık süresi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar arasındaki bazı tutarsızlıklara rağmen, prepubertal diyabet süresinin mikroalbuminüri riskine katkıda bulunduğu sonucuna varılabilir (162, 173). Ancak diyabet başlangıç yaşının daha genç olması veya daha uzun prepubertal diyabet süresinin mikroalbuminüri (159, 174) veya daha sonra SDBH (160) gelişimi için geçen süreyi uzattığı görülmektedir. Puberte, mikroalbüminüri için bağımsız bir risk faktörüdür (162). Pubertenin mikroalbuminürinin hem gelişimini hem de ilerlemesini hızlandırdığı, bu hızlanmaya aracılık eden faktörlerin de ergenlik döneminde tedaviye uyumun azalması, kan basıncının artması, büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü 1 (GH/IGF-1) aksının aktivasyonu, hepatik IGF-1 üretiminin bozulmasıyla büyüme hormonunun fazla salınımı ve seks steroidlerinin üretimi olabileceği çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (175, 176).

Yapılan çalışmalarda, ileri evre diyabetik nefropatisi olan T1DM hastalarının ergenlik döneminde, normal aralıkta olsa bile, daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Kan basıncındaki artış, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde albuminüri ile ilişkilidir. Aşikar proteinüri

başlangıcından önce T1DM'li ergenlerde hipertansiyon nadir görülmekle birlikte, mikroalbuminürisi olan ergenlerde kan basıncı ortalamalarının normoalbumunürisi olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. (177, 178)

Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalarda nefropati için tanıdan beş yıl sonra ilk tarama önerilmiştir (179). Ancak özellikle glisemik ve lipid kontrolü iyi olmayan ve normal kan basıncı yüksek olan hastalarda tanıdan sonraki beş yıl içinde mikroalbüminüri prevalansı %18' e ulaşabilmektedir (180). Bu nedenle Tip 1 diyabette mikroalbüminüri taraması diyabet tanısından bir yıl sonra, özellikle metabolik kontrolü zayıf olan hastalarda ve puberte başlangıcından sonra yapılabilir. Mikroalbüminüri yoksa, tarama yıllık olarak tekrarlanmalıdır (179).

2.2 Mikroalbuminüri

2.2.1 Tanım ve Patofizyoloji

Mikroalbumin, mikrovasküler endotelyal disfonksiyonu tanımlamak için kullanılabilen bir serum proteini olan albüminin idrarda küçük miktarlarının ölçümüdür. Mikroalbuminüri, albüminin idrara girmesine izin veren glomerüler bazal membran (GBM) işlev bozukluğundan gelişir. Glomerüler bazal membran, N-deasetilaz enzimi ile heparan sülfat oluşturarak negatif yük elde eder. Kan şekerlerinin yetersiz kontrolü bu enzimi inhibe ederek GBM üzerindeki negatif yükü azaltır ve aşırı miktarda albüminin dışarı sızmasına izin verir (181). Mikroalbuminüri, glomerüler boyut artışı, GBM kalınlaşması, mezanjiyal genişleme ve podositlerin ayaksı çıkıntılarındaki silinmenin bir kombinasyonu olabileceği gibi, yetersiz tübüler yeniden emilim yoluyla da ortaya çıkabilir (182, 183). İleri glikozilasyon son ürünleri, hem GBM hem de mezanjiyal matrisin proteinlerine bağlanarak albüminin negatif yükünü nötralize edebilir (184).

Mikroalbüminürinin mevcut tanımı, normal değerden daha yüksek, ancak geleneksel ölçüm çubuğu ile tespit edilenden daha düşük seviyedeki idrar albümin miktarıdır. Bu nedenle, mikroalbüminüride idrar albümin atılımı 30 ila 300 mg/24

saattir, diğer birimlerde 30-300 mcg/mg kreatinin veya 20-200 mcg/dk anlamına da gelebilir. Bu değerler, yetişkinleri değerlendiren çalışmalardan elde edilmiştir, ancak pediatrik popülasyona da uygulanabilir (183, 185). Mikroalbuminüri, spot idrar albümin/kreatinin oranının erkeklerde 2.5–25 mg/mmol, kızlarda 3.5–25 mg/mmol olması veya spot idrar albumin/kreatinin oranının 30-300 mg/gün veya sabah idrarında albumin konsantrasyonunun 30-300 mg/L olması olarak da tanımlanır (90, 156, 186). Kreatininin dahil edilmesiyle idrar konsantrasyonu ve hacminin değeri düzeltilir. Bununla birlikte, cinsiyet, ırk, kan basıncı, günün saati, kas kütlesi ile protein, su ve tuz alımı miktarı dahil olmak üzere diğer faktörler idrar albumin/kreatinin oranını etkileyebilir. Bu nedenle, idrar albumin/kreatinin oranı günlük %40' a kadar değişkenlik gösterebilir. Bireysel değişkenliğe ek olarak, erkekler, Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar, sigara içenler, daha yüksek kas kütlesine sahip kişiler, idrar yolu enfeksiyonu ve genital akıntısı olan hastalar gibi bazı vakaların başlangıçta yüksek idrar albumin/kreatinin oranına sahip olduğu gösterilmiştir (181, 183, 185).

2.2.2 Değerlendirme

Mikroalbüminüri tespiti için altın standart tanı testi, en düşük değişkenliğe sahip olduğu için 24 saatlik idrar toplanmasıdır, ancak yoğun emek gerektirir (181, 185). İdrar albumin/kreatinin oranı idrar konsantrasyonunu ve hacmini düzeltir ancak yukarıda belirtildiği gib çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. İmmünotürbidimetri, immünonefelometri, enzime bağlı immünosorbent testleri, lateks gövdeli immünoassay, radyal immünodifüzyon ve floroimmunoassay gibi yöntemler de geliştirilmiş olup sensitiviteleri 24 saatlik idrar toplama ile benzerdir (181, 185). Spot idrar toplama ise idrar hacmine bağlı olarak değişir (185, 187). Spot idrarda değerlendirme yapmak poliklinik ortamında gerçekleştirilmesi en kolay yöntemdir ve genellikle doğru bilgi sağlar. Albümin atılımında ve postüral etkilerde bilinen günlük değişkenlik nedeniyle sabah uyandıktan sonraki ilk idrar tercih edilir (155).

Mikroalbüminüri, T1DM'li hastalarla ilişkilendirilmiştir. T1DM hastalar için tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde mikroalbüminüri prevalansı %6 iken; tanıdan beş

yıl sonra bu oran %41 olarak görülmektedir (188, 189). Klinik olarak saptanabilen diyabetik nefropati mikroalbuminüri gelişimi ile başlar. Albüminüri, üç ila altı aylık bir süre içinde iki veya üç numunenin tümünün anormal bulunmasıyla doğrulanır. Kalıcı albüminürinin, son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngördüğü (190, 191) ve artan makrovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Bu nedenle mikroalbuminüri, dikkatli glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü ile geri dönüşümlü olabilen erken nefropatinin bir işaretidir.

'Steno hipotezi' olarak bilinen hipotez, sistemik vasküler endotelyal disfonksiyonun mikroalbüminüri ve kardiyovasküler hastalığın gelişimini başlattığını öne sürer (182, 183, 185, 189). Bu nedenle endotel hasarına neden olan komorbiditelere sahip olmak bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bunlar arasında artan yaş, insülin direnci, dislipidemi, obezite, hipertansiyon, azalmış fiziksel aktivite ve sigara sayılabilir (187).

2.3 Sistatin C

2.3.1 Molekül Özellikleri

Sistatin C, kromozom 20 üzerindeki cst3 geni tarafından kodlanan endojen sistein proteaz inhibitörü olan düşük moleküler ağırlıklı (13,343 Da) bir proteindir (192). Tüm dokularda üretilir ve tüm biyolojik sıvılarda bulunur. Protein katabolizması, antijen sunumu, kemik reabsorbsiyonu ve hormon işlevlerinde düzenleyici rollere sahiptir (193). Sistein proteaz aktivitesini düzenleyerek, sistatin C' nin inflamasyon ve tümör metastazı gibi birçok hastalık sürecinde yer aldığı bildirilmiştir (194).

2.3.2 Serum Sistatin C Düzeyi ve Etkileyen Faktörler

Daha önce yayınlanmış veriler, sistatin C' nin böbrek fonksiyonunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirilmesine izin verdiğini göstermektedir, bu nedenle 1-18 yaşındaki çocuklar için 0.63-1.08 mg/L'lik evrensel bir referans aralığı önerilmiştir (195-198). Bununla birlikte, yenidoğanlar ve bebekler daha

yüksek sistatin C seviyeleri görülür (195, 196, 198-200) ve bir ila üç yaşından sonra sabit seviyelere ulaşır (196, 200, 201). Çocuklarda yaş, boy, kilo, VKİ ve Tanner evrelerini içeren aşamalı çoklu regresyon modellerinin kullanıldığı bir çalışmada, 11 ila 14 yaş arasındaki erkek katılımcıların serum sistatin C düzeylerinin puberte durumuna göre korelasyon gösterdiği, serum sistatin C konsantrasyonlarının pubertal erkek çocuklarda, özellikle Tanner evre üç ve dörtte, prepubertal erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu, aynı yaş grubundaki kızlarda ise erkeklerin tersine, geç ergenlik dönemindeki kızlarda daha düşük sistatin C seviyeleri bulunmuştur (202).

Serum sistatin C konsantrasyonu, ekstra renal değişkenler veya ilişkili koşullardan nadiren etkilenir. Dehidratasyondan (203) veya nefrotik sendromda kullanılan prednizon tedavisinden (204) bağımsız olarak böbrek fonksiyonunu yansıtır. Bunun yanısıra hafif tiroid disfonksiyonu olan hastalarda, subklinik hipo veya hipertiroidizmin bir sonucu olarak serum sistatin C seviyeleri sırasıyla artabilir veya azalabilir (205). Yüksek dozda metilprednizolon kullanımı veya siklosporin A tedavisi, serum sistatin C düzeylerini sırasıyla arttırabilir veya azaltabilir (206). Tip 1 DM' li gençlerde yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sistatin C' nin ilerleyen yaş, kadın cinsiyeti, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), artmış glikozlu hemoglobin (HbA1c) ve artmış C-reaktif protein ile daha düşük saptandığı görülmesine rağmen, çalışma sonucunda iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış, ancak bu sonuç doğrulanamamıştır (207). Bir başka çalışmada DM olmayan, Tip 1 DM ve Tip 2 DM' li gençler arasındaki sistatin C dağılımı karşılaştırılmış, diabetes mellituslu gençlerde sistatin C konsantrasyonlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuş bununla birlikte, farkın büyüklüğü, özellikle sistatin C ölçümlerinin değişkenliği açısından bakıldığında oldukça küçük olarak değerlendirilmiş, bu çalışmada aynı zamanda Tip 1 DM ve Tip 2 DM' li gençlerde sistatin C ile ilişkili faktörler değerlendirilmiş kızlarda, yaş arttıkça, HbA1C düzeyi arttıkça sistatin C düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (208).

Kreatinin seviyeleri ise, değişen kas kütlesi, diyetle alınan protein ve tübüler sekresyon nedeniyle glomerüler fonksiyondan bağımsız olarak değişebildiğinden, kreatinin böbrek fonksiyon seviyesinin bir göstergesi olarak ideal olmaktan uzaktır (209). Serum kreatinin konsantrasyonundan GFR' yi tahmin etmeye yönelik klasik

Schwartz formülü, çocuklarda önemli ölçüde yanlılık gösterdiğinden ve serum sistatin C' den türetilen GFR değerleri yalnızca biraz daha fazla olduğundan, bazı yazarlar Schwartz GFR formülünün serum sistatin C' den hesaplanan GFR formülleri ile değiştirilmesini önermiştir (210, 211). Levey ve ark. (212) tarafından yapılan bir çalışmada, yaş, cinsiyet ve ırk ile hem serum kreatinin hem de sistatin C kullanan bir denklem, bu belirteçlerden sadece birini kullanan denklemlerden daha iyi olarak bulunmuştur. Diğer yazarların yaptığı çalışmalarda da bu hipotezi destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (213, 214).

2.3.3 GFR ile ilişkisi

Sistatin C, glomerül tarafından neredeyse tamamen filtre edilen ve büyük ölçüde proksimal tübüler hücreler tarafından katabolize edilen bir protein olduğundan serum sistatin C konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile yakından ilişkilidir (215).

GFR ölçümü iki şekilde yapılır: klirens hesaplama ve plazma kreatinine göre GFR tahmini. Geleneksel olarak, birim zamanda belirteçten tamamen temizlenen plazma hacmi olarak ifade edilen, plazmadaki bir belirtecin renal klirensine dayanan yöntem kullanılır.

Klinik araştırmalarda GFR, inulin (216), 51Cr-EDTA (210) ve 99mTc-DTPA dahil olmak üzere ekzojen belirteçleri kullanan referans yöntemlerle ölçülür. Rutin klinik uygulamada, bu tür yöntemler nadiren gerekli olup (217); sıklıkla endojen GFR belirteçleri olan serum kreatinin veya serum sistatin C kullanılır. Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda, egzojen yöntemler ile endojen yöntemler kıyaslandığında sistatin C' nin ideal bir endojen glomerüler filtrasyon hızı belirteci olduğu (218-220) ve serum kreatinine kıyasla renal fonksiyon değerlendirmesi için daha duyarlı bir parametre olduğunu göstermiştir (192). Bazı yazarlar, serum sistatin C' nin, subklinik renal disfonksiyon vakalarında bile (221) kreatinin (215, 222-224)' den daha iyi bir GFR belirteci olduğunu bulmuşlardır.

Sistatin C, serum kreatinin bazlı ölçümlerle belirgin olmayan GFR' de hafif ila orta dereceli düşüşleri saptayabilir. Bazı çalışmalar sistatin C ile hesaplanmış GFR' nin >60 mL/dk/1.73 m2 seviyelerinde (KBH Evre 1 ve 2) kreatinin bazlı GFR

tahminlerinden daha iyi olduğunu öne sürmektedir (225). Yine serum sistatin C' nin hafif diyabetik nefropatinin (GFR <90 mL/dk/1.73 m2) tanısında serum kreatinininden daha etkili olduğu bulunmuştur (226, 227). Ek olarak, sistatin C ile hesaplanan GFR' nin mikroalbüminüri ile daha iyi korele olduğu görülürken, kreatinin kullanılan MDRD ve Cockcroft-Gault formülleri ile GFR tahminleri sadece proteinüriyi yansıtma eğilimindedir (228). Sistatin C kullanılan GFR formüllerinde mikroalbüminürisi olan tip 1 diyabetli hastaların üçte birinden fazlasında hafif (sistatin C - GFR < 90) veya orta (sistatin C-GFR < 60 mL/dk/1.73 m2) KBH olduğu görülmüştür (229).

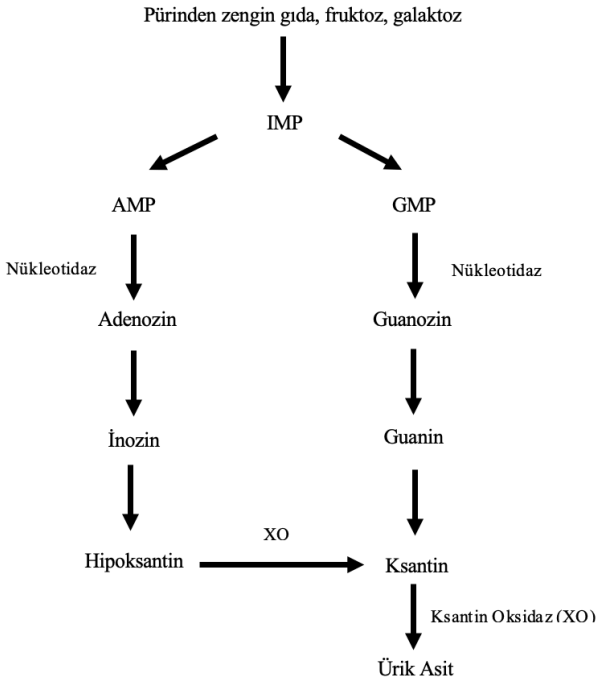
2.4 Ürik Asit

2.4.1 Ürik Asit Metabolizması

İnsanlarda ürik asit, endojen ve ekzojen pürin metabolizmasının son ürünü olup, fruktoz metabolizması sonucu da oluşur (230-232). Vücuda fruktoz alımıyla birlikte fruktoz, hücrelere emilir ve fruktokinaz ile fosforile edilir, bu da adenozin trifosfatın (ATP) tükenmesine, adenozin monofosfat (AMP) üretiminin artmasına yol açar ve bu da ürik asit seviyelerinde artış ile sonuçlanır (233). Bu nedenle fruktoz alımındaki artışlar, serum ürik asitte artışa neden olabilir (234, 235). Diyabetli kişilerde, fruktoz poliol yolu yoluyla endojen olarak üretilebildiğinden, fruktozdan ürik asit üretimi daha fazla önem kazanır (236).

Ürik asit oluşumu karaciğerde gerçekleşir. Pürin nükleotidleri, bazıları geri dönüştürülebilen ve hipoksantin nükleotidlerine fosforile olabilen hipoksantin ve guanine ayrışır, geri kalanı ise ksantin dehidrojenaz/oksidaz (XDH/XO) ile son ürün olan ürik aside enzimatik reaksiyonla metabolize edilir. XDH/XO esas olarak karaciğer ve ince bağırsağın parankimal hücrelerinde eksprese edilir. XDH düşük reaktiviteye sahiptir ve XO' a dönüştürülebilir. Ürik asit üretimi öncelikle substrat miktarına ve XO' ın aktivitesine bağlıdır (237). Sonuç olarak, XDH/XO, pürin metabolizmasında hipoksantini ksantine ve ksantini ürik asite dönüştüren son adımları destekler. Ürik asit metabolizması Şekil 2.1 (232)' de özetlenmiştir

Kan ürik asit seviyelerinin düzenlenmesinde böbrek de önemli bir rol oynar. Kanda dolaşan ürik asit, glomerüllerden renal tübüle kolayca süzülür. Filtrelenmiş ürik asitin yaklaşık %90' ı proksimal kıvrımlı tübülün orta kısmında yer alan esas olarak Ürat Taşıyıcı 1 (URAT1) ve Glukoz Taşıyıcı 9 (GLUT9) (238) tarafından geri emilir ve kalan %10' luk kısım ise toplam vücut ürik asit atılımının %60-70' inden sorumludur (239, 240). Bağırsaktan salgılanan az miktardaki ürik asit de atılımın %30-40' ından sorumludur (239).



Şekil 2. 1 Ürik Asit Metabolizması (232)

2.4.2 Serum Ürik Asit Düzeyi

Sağlıklı insanlarda ürik asit üretimi ve atılım hızı nispeten sabittir (232). Vücut sıvılarındaki ürik asit içeriğindeki değişiklikler, insan vücudunun metabolizma, bağışıklık ve diğer işlevlerinin durumunu yansıtabilir. Vücut çok fazla ürik asit üretirse veya atılım mekanizması bozulursa, vücut fazla ürik asidi tutacaktır. Erişkinlerde hiperürisemi, dolaşımdaki ürik asit düzeylerinin kadınlarda 5,7 mg/dl ve erkeklerde 7,0 mg/dl üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (241, 242). Ancak çocuk ve ergenlerde ürik asit seviyeleri gelişim sırasında değişmektedir. Bu nedenle, çocuklarda ve ergenlerde hiperürisemiyi tanımlarken ürik asit için yaşa ve

cinsiyete bağlı referans değerleri dikkate alınmalıdır. Ürik asit seviyeleri doğumdan ilkokul çağının sonuna kadar kademeli olarak yükselir. Daha sonra, seviyeler erkeklerde keskin bir şekilde yükselirken, kadınlarda daha hafif yükselir ve bu da cinsiyetler arasında önemli bir fark yaratır. Wilcox ve ark. (243) ile Kubota ve ark. (244) yaptıkları çalışmadan derlenen yaşa göre ürik asit değerleri Tablo 2.9 (244)' da gösterilmiştir:

Tablo 2.8. Çocuklar ve Ergenlerde Ürik Asitin Referans Değerleri (244)

			Ürik Asit (mg/dL)	
	Cinsiyet*	**Yaş (yıl)**	**Ortalama**	**SD**
Wilcox		<5	3.6	0.9
		5~10	4.1	1.0
	Erkek	12	4.4	1.1
		15	5.6	1.1
		18	6.2	0.8
	Kadın	12	4.5	0.9
		15	4.5	0.9
		18	4.0	0.7
Kubota		<1	2.9	0.9
		1~3	3.3	0.8
		4~6	3.6	1.0
		7~9	4.2	0.9
	Erkek	10~12	4.5	0.9
		>13	5.6	1.0
	Kadın	10~12	4.1	0.8
		>13	4.3	0.9
*Bu sütundaki boşluklar her iki cinsiyeti de gösterir.				

2.4.3 Ürik Asit ve Diyabet

Ürik asit ve diyabet arasındaki ilişki üzerine son yıllarda pek çok çalışma yapılmaktadır. Bazı çalışmalar ürik asidin diyabetle ilişkili olmadığını bildirmiş (245, 246), daha fazla klinik çalışma ise, ürik asidin diyabetle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (247-250).

Daha yüksek ürik asit seviyesine sahip bireylerde zayıf lipid metabolizması, açlık ve tokluk insülin seviyelerinin, C-reaktif proteinin, hepatik insülin direnç indeksinin artmasına ve glomerüler filtrasyon hızının ile iskelet kası insülin duyarlılığının azalmasına neden olabilir; yüksek serum ürik asit seviyeleri karaciğer insülin duyarlılığını ve insülin klirensini bozabilir (251).

2.4.4 Ürik Asit ve Diyabetik Mikroanjiyopati

Diyabetik mikroanjiyopati, diyabetin spesifik bir komplikasyonudur. Tipik değişiklikler, esas olarak diyabetik nefropati (250) ve diyabetik retinopatiye (252, 253) yol açan mikro dolaşım bozuklukları ve mikrovasküler bazal membran kalınlaşmasını içerir.

Diyabetik nefropati, diyabetin uzun süredir devam eden bir mikrovasküler komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir (254, 255). İnflamatuvar bir faktör olarak ürik asit, oksidatif stresi arttırır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna neden olur (256, 257). Bu nedenle, ürik asit seviyeleri diyabetik nefropati oluşumu ve gelişimi ile ilişkilidir ve erken böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörleridir (258, 259), bu da mikroalbüminüri ilerlemesini öngörmeye yardımcı olur (260).

Tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda serum ürik asit ve mikroalbüminüri seviyeleri, böbrek hastalığı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (261). Serum ürik asit düzeyleri daha yüksek olan hastaların, glikolize hemoglobinden (HbA1c) veya diyabet süresinden bağımsız olarak daha kötü böbrek fonksiyonuna sahip olduğu görülmüştür (262). Tip 2 DM'de, yüksek serum ürik asit seviyesi ile glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düşme riskinin artması arasında bağımsız ve anlamlı bir pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (263).

Komplikasyonsuz Tip 1 DM'li hastalarda, daha yüksek serum ürik asit seviyeleri, afferent renal arteriyolde direnç artışına neden olarak böbrekte mikrosirkülasyon iskemisine neden olur, bu da GFR'de düşme ile ilişkilidir (264, 265).

2.4.5 Ürik Asitin Patolojik Mekanizması

Ürik Asit ve Diabetes Mellitus

İnflamasyon:

Kandaki artan ürik asit seviyelerinin, interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) (266) ve CRP üretimini (267) arttırdığı bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında, ürik asitin farelere infüzyonu ile TNF-alfa seviyelerinin arttığı , fosfolipaz A2 ve nükleer faktör kappa üzerinden aktive B hücrelerinden hafif zincir salınımını arttırdığı saptanmıştır (268). Ürik asitin ayrıca farelerde inflamasyon aktivasyonunu indükleyerek insülin duyarlılığını azalttığı ve immün ile inflamatuar yanıtı uyardığı gösterilmiştir (257).

Oksidatif Stres:

Ürik asit, plazmadaki antioksidanlardan biri olarak kabul edilir (269). Bununla birlikte, ürik asitin peroksinitrit ile reaksiyonu çeşitli koşullar altında ürik asitin prooksidatif olma yeteneği ile radikaller de üretebilir (269). Ürik asit aracılı oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve inflamatuar faktörlerin aktivasyonu sonunda hücresel hasara, damarlarda inflamasyon ve işlev bozukluğuna yol açar (270). Oksidatif stres ayrıca insülin geninin ekspresyonunu etkileyerek insülin sekresyonunda azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (271).

Endotelyal Disfonksiyon:

Endotel disfonksiyonu, endotelden türetilen nitrik oksitin (NO) sentezi ve/veya biyoyararlanımındaki eksiklik ile karakterizedir (272). Bunun yanı sıra ürik asit, NO biyoyararlanımını azaltır (273). Farelerin vasküler düz kas hücrelerinde oksidatif strese ve hücre içi NO tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir (274). Farelerde yapılan deneylerde, ürikaz inhibitörü tarafından indüklenen hiperüriseminin hipertansiyonu tetiklediği ve makula densada nitrik oksit (NO) oluşumunu bozduğu, buna karşın NO öncüsü olan L- arjinin ile tedavi sonucu hem

hipertansiyon hem de böbrek hasarının azaldığı gösterilmiştir (275, 276). Başka bir çalışmada da ürik asitin, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü engellediği, insan endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi NO azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (267). Hiperglisemi ve nörohormonal aktivasyonun etkilerinin bir sonucu olarak, kandaki ürik asit seviyelerinin hayvanlarda ve insanlarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği, bu nedenle hipertansiyona neden olabileceği düşünülmektedir (277).

İnsülin Yolağının Engellenmesi:

İnsülin direnci, insülin sinyal yolağındaki düzensizlik olarak tanımlanır ve bu nedenle, periferik dokuların fizyolojik insülin seviyelerine yanıt verme yeteneğinin bozulması durumunu temsil eder. İnsülinin insülin reseptörüne bağlanması, reseptör tirozin kinazını aktive ederek sinyal kaskadlarını başlatır, böylece glukoz transport aktivasyonuna ve diğer metabolik etkilere yol açar (278). Ürik asit, reseptör seviyesinde ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (ENPP1) alımı ile insülin sinyal yolunun tetiklenmesini doğrudan engeller (279). Hayvanlarda yapılan bazı klinik çalışmalar da ürik asiti bir ürikozürik ajanla düşürmenin insülin direncini iyileştirdiğini bildirmiştir (257, 280).

Sonuç olarak insülin duyarlılığında bozulma diabetes mellitusun gelişimine katkıda bulunabilir (281, 282).

Ürik Asit ve Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ürik asit, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, vasküler düz kas hücresi proliferasyonu, inflamasyon, fosfolipaz A2 aktivasyonu ve TGF-α ve TGF-β1'deki artışlar dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik etkiye sahiptir. Bu değişiklikler tubulointerstisyel hasara, hipertansiyona, proteinüriye ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir (283-285).

Renin- Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi Aktivasyonu:

Ürik asit, jukstaglomerüler renin üretimini artırarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna yol açabilir (275). Ürik asit ile indüklenen reaktif oksijen radikallerinin, aldosteron salınımını indükleyen plazma anjiyotensin II' in artışını uyararak RAAS' ın aktivasyonuna yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (270, 286). RAAS aktivasyonunun ise, kemirgen modellerinde afferent renal arteriolopati ve tubulointerstisyel fibrozise neden olduğu gösterilmiştir (256). Ürikazın inhibisyonu yoluyla indüklenen hafif hiperüriseminin de intrarenal oksidatif strese, renal vazokonstriksiyona ve sistemik hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan afferent arteriolopatiye yol açtığı gösterilmiştir (287). Ayrıca, süperoksit anyonunun temizlenmesi, hiperüriseminin neden olduğu olumsuz etkileri hafifletmiştir (287). Diyabetli farelerde, allopurinol ile tedavi sadece ürik asit düzeylerini düşürmekle kalmamış, aynı zamanda albüminüriyi azaltmış, tübülointerstisyel hasarları iyileştirmiş ve tübüler epitelyal hücrelerde hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunun azalması yoluyla enflamatuar hücrelerde azalma gösterilmiştir (288). Bu nedenle ilgili mekanizmanın, endotelyal disfonksiyonunu tersine çevirdiği düşünülmektedir. (288).

Tromboz:

Ürik asit trombosit adezyonunu ve agregasyonunu tetikliyor gibi göründüğü, böylece vasküler tromboz oluşumuna neden olabileceği görüşü bildirilmiştir (289). Çeşitli mekanizmalarla vasküler hasara neden olduğu varsayılmaktadır. Bunlardan biri, reaktif oksijen radikalleri aracılığı ile vasküler endotel hücrelerinde inflamasyon ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile sonuçlandığını öne sürer (290). Önceki çalışmalar, ürik aside maruz kalan hücrelerde reaktif oksijen radikali oluşumuna eşlik eden oksidatif stresin gözlenebileceğini bildirmiştir (291). Enflamasyon, pıhtılaşmayı tetikleyerek, antikoagülasyon mekanizmalarının aktivitesini azaltarak, fibrinolizi baskılayarak ve endotelyal disfonksiyon oluşturarak koagülasyon sistemine etki eder (292). Endotelyal disfonksiyon mevcut olduğunda, endotelin-1 ve trombosit aktive edici faktör vazokonstriksiyonu teşvik ederken, doku faktörü (TF), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), von

Willebrand faktörü ve Faktör V trombozu arttırır (293). İnflamatuar durumlar venöz sistemde hem aterosklerozun ilerlemesi hem de trombüs oluşumu için önemli risk faktörleridir (292).

Ürik asit diyabette, RAAS aktivasyonu vasküler disfonksiyon, yüksek intraglomerüler basınç, inflamasyon vb. dahil olmak üzere bir dizi patolojik değişikliğe neden olarak kardiyovasküler ve renal komplikasyonlara yol açar (294).

Özetle, ürik asidin diyabette böbrek hastalığının gelişiminde önemli bir faktör olduğuna dair kanıtlar mevcuttur ve hayvan verilerine dayalı olarak sağlam temellere dayanmaktadır. Ancak diyabetli hastalarda bu bulguların önemini belirlemek için insanlarda ek çalışmaların yapılması gerekmektedir çünkü hayvan çalışmalarından elde edilen veriler kayıtsız şartsız insanlara aktarılamaz (295).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 22.12.2021 tarihli toplantısında onay alındı (Karar no: KAEK-932).

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırmada olgular kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

3.3 Çalışma Gruplarının Seçimi

Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen Tip 1 DM hastalar ile diğer polikliniklere başvuran yandaş hastalığı olmayan olgular değerlendirilmiştir.

Hasta grubu 2-11 yaş aralığındaki prepubertal Tip 1 DM'li olgulardan, kontrol grubu ise 2-11 yaş aralığındaki prepubertal yandaş hastalığı olmayan olguladan oluşturulmuştur. Katılımcılarda kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis gelişimi ve genital kıllanma Tanner sınıflandırması kullanılarak ergenlik gelişimi belirlenmiştir. (296)

Tüm katılımcılardan tam tıbbi öykü alınmış ve standart fizik muayene yapıldıktan sonra şu klinik değişkenler toplanmıştır: boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, cinsiyet, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, C reaktif protein (CRP), alanin aminotransferaz (ALT), hemogram, serbest T4, tiroid stimülan hormon (TSH), sistatin C, glikolize hemoglobin (HbA1c), idrarda mikroalbumin, idrarda kreatinin.

Kronik ve/veya otoimmun hastalığı olanlar (Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, talesemi…), genetik sendromu olanlar (Down sendromu, Turner sendromu…), enfeksiyon bulgusu olanlar (CRP yüksekliği, lökositoz), böbrek fonksiyon

testlerinde bozukluk, üriner sistem enfeksiyonu bulgusu olanlar (anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir), tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olanlar, vücut kitle indeksi standart sapma skoru (VKİSSS) >+2 üzeri olan hastalar ve tiroid fonksiyonları, böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar araştırma dışı bırakılmıştır.

3.4 Araç - Gereçler Ve Laboratuvar Yöntemleri

Araştırma tek merkezli yürütülmüş olup, çalışmaya dahil olan hastaların boy ve ağırlık ölçümleri standart yöntemlerle değerlendirilip, metrik sisteme göre kaydedildi. Vücut Kitle İndeksi ağırlık (kg)/boy (m2) olarak hesaplandı. Tüm olgulara ait VKİ z skorları CDC 2000 verilerine göre değerlendirildi (297).

Kan basıncı ölçümü standart teknik kullanılarak geleneksel cıvalı manometre ile tek bir araştırmacı tarafından, çocuklar oturur pozisyonda ve dinlenme halindeyken, sağ koldan, uygun manşon boyu seçilerek yapılıp, ölçümler üç kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Ortalama sistolik kan basıncı (SBP) ve/veya diyastolik kan basıncı (DBP) üçten fazla ölçümde yaş, cinsiyet ve boy için yüzde 95'in üzerindeyse hipertansiyon olarak değerlendirildi. Tansiyon persentili için "Amerikan Pediatri Akademisi 2017 Rehberi" kullanıldı (298).

Araştırmaya katılan olgulardan aseptik olarak üç mililitre venöz numune toplandı, 10 dakika boyunca 4000 rpm' de santrifüjlendi ve serumlar değerlendirilene kadar -80 C' de saklandı.

Kanda ürik asit, BUN, kreatinin, ALT spektrofotometrik Cobas 8000 oto analizörü ile, CRP tübülometrik olarak Cobas 8000 oto analizörü ile, HbA1C HPLC methodu ile Bio-rad Variant analizörü ile, Hemogram Sysmex cihazında, sT4, TSH electro-chemiluminescence immunoassay olarak Cobas 8000 oto analizörü ile çalışıldı.

İdrar örnekleri sabahın ilk idrarı olacak şekilde orta akış idrarı olarak steril bir kapta toplanmış olup mikroalbumin ve idrada kreatinin Cobas 8000 oto analizörü ile, serum sistatin C nefelometrik yöntem ile çalışıldı. İdrar konsantrasyonunun idrar belirteçleri üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için sonuçlar mg/g kreatinin cinsinden ifade edilen idrar mikroalbümin/kreatinin

oranının (UACR) oranı olarak tanımlandı. UACR sonuçlarına göre T1DM'li çocuklar iki gruba ayrıldı; normoalbüminüik grup (UACR değeri <30 mg/g kreatinin) ve mikroalbüminürik grup (UACR değeri 30-299 ve >300 mg/g kreatinin) olacak şekilde.

Olgulara ait serum Sistatin C değerlerinin persentilleri için Ziegelasch ve ark. (202) 'ın yapmış olduğu çalışma kullanıldı.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR; mL/dak/1.73 m2) aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı:

1. Serum kreatinin bazlı eGFR (eGFR-Cr), güncellenmiş Schwartz formülü kullanılarak hesaplanmıştır (299)

$$\text{eGFR-Cr} = 0.413 \text{ x boy (cm)/Serum Cr (mg/dL)}$$

2. Serum Sistatin C tabanlı eGFR (eGFR-CysC), Grubb formülü kullanılarak hesaplanmıştır (300)

$$\text{eGFR-CysC} = 84.69 \times \text{Cyst C (mg/L)}^{-1.680} \times 1.384$$

3. Kreatinin - Sistatin C birlikte kullanımı ile eGFR CKID Denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (301)

$$\text{eGFR} = 39.8 \text{ x } [\text{ht/Scr}]^{0.456} \text{ x } [1.8/\text{cysC}]^{0.418} \text{ x } [30/\text{BUN}]^{0.079} \text{ x } [1.076\text{erkek}]\ [1.00\text{kız}] \text{ x } [\text{ht}/1.4]^{0.179}$$

3.5 Etkinin Ölçme Ve Değerlendirilmesi

Araştırmada örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power 3.1.9 programı kullanıldı. Akın ve ark. (302) tarafından yapılan çalışma verileri temel alınarak etki büyüklüğü d=0,437 olarak belirlendi. %95 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı kontrol grubu için n=102 ve hasta grubu için n=102 olmak üzere toplam 204 olarak hesaplandı.

3.6 İstatistiksel Analiz

Kategorik frekans (n) ve yüzde (%) ile gösterildi ve aralarındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile verildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki gruba göre sürekli değişkenler arasındaki farkın analizinde Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı. Diyabet süresine göre sürekli değişkenlerin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda gruplar arasındaki farkın tespitinde tek yönlü ANOVA testi ve post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Böbrek yetmezliği olan hastaların (GFR <90) belirlenmesinde ürik sit ve mikroalbuminüri değerlerinin ayırt edici performansını ve kesim noktasını saptamak için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Sonuçlar, Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık, seçicilik değerleri, pozitif ve negatif tahmin değeri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Değişkenlerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile belirlendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 102 tip 1 DM tanılı hasta ve 102 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 204 hasta dahil edildi. Hasta grubunun medyan yaşı 93 (IQR: 72-118) ay ve %57,8'i erkek; kontrol grubunun medyan yaşı 86 (IQR: 70-102) ay ve %58,8'i erkekti. Çalışma gruplarının yaş (p=0,303), VKİ (p=0,086), VKİ sapma (p=0,268), cinsiyet (p=0,887) ve tansiyon persentil dağılımları (p=0,170) istatistiksel açıdan benzer bulundu. İki grubun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, GFR-Grubb değerleri (p<0,001) tip 1 DM tanılı hasta grubunda daha yüksek, sistatin C (p<0,001) ve ürik asit değerleri (p<0,001) tip 1 DM tanılı hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Sistatin C persentili >50 olan hasta oranı kontrol grubunda daha yüksek bulundu (%19,6 ve %6,9; p=0,007). Tablo 4.1'de kontrol ve tip 1 DM tanılı hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tip 1 DM tanılı hastaların hastalık ilişkili özelliklerine ilişkin tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2'de belirtilmiştir. Hastaların medyan tanı yaşı 57,5 (min-maks: 6-128) ay ve diyabet süresi 22 (min-maks: 1-116) aydı. Medyan HbA1C ve glukoz değeri sırasıyla 8,05 (min-maks: 5,7-13,4) ve 167 (min-maks: 39-499) olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Sağlıklı kontrol ve Tip 1 DM tanılı hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=102)	Hasta (n=102)	p
Yaş (ay)	86 (70-102)	93 (72-118)	0,303
Yaş (yıl)	7 (5-8)	7 (6-9)	0,449
Cinsiyet			
Kız	42 (41,2)	43 (42,2)	0,887
Erkek	60 (58,8)	59 (57,8)	
Boy	125 (117-135)	127,4 (115,2-137)	0,357
Kilo	24 (20-30,5)	26,35 (20,1-32,8)	0,305
VKİ	15,8 (14,6-17,5)	16,3 (15,3-17,6)	0,086
VKİ Sapma	0,03 (-0,71-0,81)	0,2 (-0,54-0,8)	0,268
TA persentil			
<90 persentil	95 (93,1)	100 (98)	0,170
>90 persentil	7 (6,9)	2 (2)	
Kreatinin	0,44 ±0,08	0,46±0,08	0,089
Sistatin C	0,78±0,11	0,72±0,1	**<0,001**
>50 persentil	20 (19,6)	7 (6,9)	**0,007**
Ürik Asit	3,82±0,83	2,92±0,81	**<0,001**
Mikroalbuminüri	6,25 (4,6-11,1)	5,55 (3,2-10,5)	0,093
>30 mg/g	9 (8,8)	8 (7,8)	0,800
GFR - Schwartz	119,12±19,82	114,6±17,49	0,086
GFR - Grubb	90,94±13,67	97,55±12,47	**<0,001**
GFR- CKID	101,29±11,72	102,1±11,53	0,622

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) ve n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.2. Tip 1 DM tanılı hastaların özellikleri

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (min-maks)
Tanı yaşı (yıl)	4,51±2,56	4 (0,5-10)
Tanı yaşı (ay)	59,24±31,12	57,5 (6-128)
Diyabet Süresi (yıl)	2,68±2,6	1,83 (0,08-9,67)
Diyabet Süresi (ay)	32,19±31,19	22 (1-116)
HbA1c	8,2±1,54	8,05 (5,7-13,4)
Glukoz	197,88±109,39	167 (39-499)

Tip 1 DM tanılı hastalarda, HbA1c ≥7,5 olan 68 hasta (%66,7) kötü kontrol ve HbA1c <7,5 olan 34 hasta (%33,3) iyi kontrol olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 4.3). Grupların yaş (p=0,271), VKİ sapma (p=0,146), SKB (p=0,895), DKB değerleri (p=0,294, tansiyon persentil (p=0,999) ve cinsiyet dağılımları (p=0,887) açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. İyi kontrol grubunun tanı yaşı 76 (IQR: 58-92) ay, kötü kontrol grubunun 47,5 (IQR: 26-68,5) ay olup, kötü kontrollü hastaların tanı yaşı daha düşük izlendi (p<0,001). Ayrıca, kötü kontrollü hastaların diyabet süresi iyi kontrollü hastalara göre anlamlı daha yüksekti (31,5 [IQR: 15,5-62] ay ve 6 [IQR: 3-15] ay; p<0,001). Kötü kontrol grubunda medyan VKİ değeri (16,55 [IQR: 15,55-17,95]) iyi kontrol grubuna göre (15,55 [IQR: 14,5-17]) daha yüksek izlendi (p=0,016).

İyi kontrol ve kötü kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p>0,05).

Kontrol grubu ve tip 1 DM hasta grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir. Kontrol grubu erkek hastalarda BUN (p=0,011) ve sistatin C değerlerinin (p=0,02) daha yüksek, GFR-Grubb değerlerinin (p=0,037) daha düşük olduğu gözlendi. GFR-CKID değerleri kontrol grubu erkek hastalarda daha yüksek belirlense de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,076).

Tip 1 DM tanılı erkek hastalarda mikroalbuminüri değerleri daha düşük izlenirken (p=0,016), GFR-CKID değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,004). Ayrıca, medyan kreatinin değeri tip 1 DM tanılı hastalarda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı (p=0,085).

Tablo 4.3. Tip 1 DM tanılı hastaların kontrol durumuna göre genel özellikleri

Değişkenler	İyi kontrol (n=34)	Kötü kontrol (n=68)	p
Yaş (ay)	88,5 (77-103)	96,5 (66-124,5)	0,271
Yaş (yıl)	7 (6-8)	7,5 (5-10)	0,299
Tanı yaşı (yıl)	6 (4-7)	3,5 (2-5)	**<0,001**
Tanı yaşı (ay)	76 (58-92)	47,5 (26-68,5)	**<0,001**
Cinsiyet			
Kız	14 (41,2)	29 (42,6)	0,887
Erkek	20 (58,8)	39 (57,4)	
Diyabet süresi (yıl)	0,5 (0,25-1,25)	2,63 (1,29-5,17)	**<0,001**
Diyabet süresi (ay)	6 (3-15)	31,5 (15,5-62)	**<0,001**
Boy	126,25 (120,1-134,1)	128,75 (113,85-137,9)	0,747
Kilo	24,4 (21-29,1)	27 (19,7-33)	0,478
VKİ	15,55 (14,5-17)	16,55 (15,55-17,95)	**0,016**
VKİ Sapma	0,07 (-0,86-0,6)	0,3 (-0,33-0,95)	0,146
Sistolik KB	104,5 (100-110)	105 (100-110)	0,895
Diyastolik KB	64 (60-68)	68 (60-70)	0,294
TA persentil			
<90 persentil	33 (97,1)	67 (98,5)	0,999
>90 persentil	1 (2,9)	1 (1,5)	
BUN	14 (11-15)	12 (11-15)	0,213
Kreatinin	0,45±0,05	0,46±0,09	0,270
Sistatin C	0,73±0,1	0,71±0,1	0,301
>50 persentil	4 (11,8)	3 (4,4)	0,218
Ürik Asit	3,05±0,83	2,85±0,79	0,250
Mikroalbuminüri	5,75 (3,9-10,5)	5,55 (3,1-10,45)	0,410
>30 mg/g	3 (8,8)	5 (7,4)	0,999
GFR - Schwartz	115,79±12,25	114±19,65	0,574
GFR - Grubb	95,44±11,59	98,6±12,84	0,229
GFR- CKID	101,79±10,34	102,25±12,16	0,852

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) ve n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.4. Kontrol ve hasta grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**Kız**	**Erkek**	**p**
Kontrol grubu	**Kız (n=42)**	**Erkek (n=60)**	
BUN	11 (10-12)	12 (11-14,5)	**0,011**
Kreatinin	0,45±0,08	0,43±0,09	0,494
Sistatin C	0,75±0,1	0,8±0,11	**0,026**
Ürik Asit	3,88±0,84	3,78±0,82	0,518
Mikroalbuminüri	7,1 (5,2-11,2)	5,95 (4,25-11)	0,259
GFR- Schwartz	118,1±21,04	119,83±19,06	0,665
GFR- Grubb	94,31±16,15	88,58±11,17	**0,037**
GFR- CKID	98,83±10,77	103,02±12,14	0,076
Hasta grubu	**Kız (n=43)**	**Erkek (n=59)**	**p**
BUN	12 (11-15)	13 (11-15)	0,199
Kreatinin	0,44±0,08	0,47±0,08	0,085
Sistatin C	0,71±0,08	0,72±0,11	0,593
Ürik Asit	2,79±0,81	3,01±0,8	0,187
Mikroalbuminüri	8,2 (4-16,7)	4,7 (3-7,8)	**0,016**
GFR- Schwartz	115,44±16,76	113,98±18,13	0,680
GFR- Grubb	98,19±10,92	97,08±13,56	0,662
GFR- CKID	98,26±9,75	104,9±12	**0,004**

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Tablo 4.5'te iyi ve kötü kontrol tip 1 DM hastalarında cinsiyete göre laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. İyi kontrol hasta grubunda, erkek hastaların GFR-CKID değerleri kız hastalara göre daha yüksekti (p=0,001). Mikroalbuminüri değerleri erkek hastalarda daha düşük olup anlamlı bulunmadı (p=0,097).

Kötü kontrol hasta grubunda, erkek hastaların mikroalbuminüri değerleri daha düşük belirlense de, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,078).

Tablo 4.5. İyi ve kötü kontrol Tip 1 DM hastalarında cinsiyete göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**Kız**	**Erkek**	**p**
İyi kontrol	**Kız (n=14)**	**Erkek (n=20)**	
BUN	12,5 (11-15)	14 (12-15,5)	0,478
Kreatinin	0,44±0,05	0,45±0,05	0,508
Sistatin C	0,73±0,09	0,73±0,1	0,935
Ürik Asit	3±1,03	3,08±0,67	0,786
Mikroalbuminüri	9,3 (4,8-15,1)	4,9 (3,45-6,3)	0,097
GFR- Schwartz	111,86±8,1	118,55±14,02	0,118
GFR- Grubb	95,5±10,81	95,4±12,38	0,981
GFR- CKID	95,36±7,74	106,3±9,64	**0,001**
Kötü kontrol	**Kız (n=29)**	**Erkek (n=39)**	**p**
BUN	12 (11-14)	12 (11-15)	0,363
Kreatinin	0,44±0,09	0,48±0,09	0,110
Sistatin C	0,7±0,08	0,72±0,11	0,493
Ürik Asit	2,69±0,67	2,97±0,86	0,158
Mikroalbuminüri	6,6 (3,7-18)	4,6 (2,7-8,2)	0,078
GFR- Schwartz	117,17±19,53	111,64±19,66	0,254
GFR- Grubb	99,48±10,92	97,95±14,2	0,630
GFR- CKID	99,66±10,42	104,18±13,1	0,130

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Tablo 4.6'da iyi ve kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında diyabet süresi, tanı yaşı ve VKİ sapma ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Tüm hasta grubunda, tanı yaşı ile kreatinin arasında pozitif yönde zayıf (r=0,297; p=0,002), VKİ sapma ile mikroalbuminüri arasında negatif yönde zayıf (r=-0,210; p=0,034) ve diyabet süresi ile kreatinin arasında pozitif yönde zayıf (r=0,338; p=0,001) bir ilişki olduğu görüldü.

İyi kontrol grubunda, tanı yaşı ile kreatinin (r=0,499; p=0,003) ve sistatin C (r=0,406; p=0,017) arasında pozitif yönde orta düzeyde ve GFR-Gubb ile (r=-0,386; p=0,024) negatif yönde düşük bir korelasyon belirlendi. VKİ sapma ile GFR-

Schwartz ve GFR-CKID arasında pozitif ve mikroalbuminüri ile negatif yönde zayıf bir ilişki olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Diyabet süresinin sistatin C ile negatif yönde zayıf ($r=-0,390$; $p=0,022$) ve GFR-Grubb ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,427$; $p=0,012$) ilişkili olduğu tespit edildi. Ürik asit ile diyabet süresi arasındaki zayıf korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,098$).

Kötü kontrol grubunda, tanı yaşı ile kreatinin ($r=0,357$; $p=0,003$) ve diyabet süresi ile kreatinin ($r=0,391$; $p=0,001$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyona rastlandı.

Erkek ve kız tip 1 DM hastalarında diyabet süresi, tanı yaşı ve VKİ sapma ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.7'de incelenmiştir. Kız hastalarda, tanı yaşı ile kreatinin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlendi ($r=0,513$; $p<0,001$). Tanı yaşı ile GFR-Schwartz arasındaki negatif yönde zayıf ilişkinin anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,089$). VKİ sapma ile GFR-Schwartz arasında pozitif yönde ve kreatinin ile negatif yönde zayıf bir korelasyon olmakla birlikte, bu ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Diyabet süresi ile BUN arasında negatif yönde zayıf bir korelasyona rastlandı ($r=-0,302$; $p=0,049$). Kreatinin, GFR-Schwartz ve GFR-CKID değerlerinin diyabet süresi ile pozitif yönde zayıf bir korelasyona sahip olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Erkek hastalarda, VKİ sapma ile ürik asit ($r=0,275$; $p=0,035$) ve diyabet süresi ile kreatinin ($r=0,395$; $p=0,002$) arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki belirlendi.

Tablo 4.6. İyi ve kötü kontrollü Tip 1 DM hastalarında diyabet süresi, tanı yaşı ve VKİ sapma ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon

	Tanı yaşı (ay)		VKİ sapma		Diyabet süresi (ay)	
Değişkenler	**r**	**P**	**r**	**p**	**r**	**p**
Tip 1 DM hastalar						
BUN	-0,001	0,994	-0,159	0,111	-0,179	0,071
Kreatinin	0,297	**0,002**	-0,062	0,537	0,338	**0,001**
Sistatin C	0,130	0,193	0,112	0,261	-0,124	0,213
Ürik Asit	0,079	0,432	0,164	0,100	-0,104	0,299
Mikroalbuminüri	0,128	0,198	-0,210	**0,034**	-0,063	0,527
GFR- Schwartz	0,002	0,987	0,112	0,263	-0,039	0,698
GFR- Grubb	-0,115	0,248	-0,106	0,287	0,126	0,206
GFR- CKID	0,068	0,500	0,083	0,408	0,183	0,065
İyi kontrol						
BUN	0,081	0,647	-0,084	0,635	-0,077	0,666
Kreatinin	0,499	**0,003**	-0,085	0,632	0,138	0,436
Sistatin C	0,406	**0,017**	0,044	0,806	-0,390	**0,022**
Ürik Asit	0,116	0,512	0,107	0,548	-0,289	0,098
Mikroalbuminüri	0,194	0,272	-0,284	0,103	-0,078	0,660
GFR- Schwartz	-0,043	0,808	0,327	0,059	-0,022	0,902
GFR- Grubb	-0,386	**0,024**	-0,088	0,619	0,427	**0,012**
GFR- CKID	-0,047	0,794	0,250	0,154	0,216	0,220
Kötü kontrol						
BUN	-0,136	0,269	-0,189	0,123	-0,076	0,536
Kreatinin	0,357	**0,003**	-0,068	0,582	0,391	**0,001**
Sistatin C	0,008	0,946	0,144	0,243	-0,019	0,877
Ürik Asit	-0,011	0,929	0,186	0,129	0,040	0,745
Mikroalbuminüri	0,072	0,558	-0,149	0,227	0,017	0,893
GFR- Schwartz	0,004	0,977	0,064	0,601	0,016	0,899
GFR- Grubb	0,022	0,860	-0,115	0,350	0,003	0,981
GFR- CKID	0,136	0,270	0,016	0,896	0,217	0,075

Spearman korelasyon test.

Tablo 4.7. Erkek ve kız Tip 1 DM hastalarında diyabet süresi, tanı yaşı ve VKİ sapma ile laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon

	Tanı yaşı (ay)		VKİ sapma		Diyabet süresi (ay)	
Değişkenler	**r**	**P**	**r**	**p**	**r**	**p**
Kız						
BUN	0,032	0,838	-0,099	0,526	-0,302	**0,049**
Kreatinin	0,513	**<0,001**	-0,220	0,156	0,290	0,059
Sistatin C	0,065	0,678	-0,071	0,652	-0,011	0,943
Ürik Asit	-0,041	0,796	-0,106	0,499	-0,001	0,993
Mikroalbuminüri	0,068	0,667	-0,151	0,333	-0,046	0,768
GFR - Schwartz	-0,263	0,089	0,236	0,127	0,220	0,157
GFR - Grubb	-0,065	0,678	0,071	0,652	0,011	0,943
GFR- CKID	-0,044	0,780	0,187	0,230	0,299	0,051
Erkek						
BUN	-0,020	0,880	-0,208	0,113	-0,128	0,333
Kreatinin	0,173	0,190	-0,032	0,811	0,395	**0,002**
Sistatin C	0,173	0,191	0,176	0,182	-0,195	0,139
Ürik Asit	0,124	0,348	0,275	**0,035**	-0,186	0,158
Mikroalbuminüri	0,124	0,349	-0,180	0,173	-0,026	0,845
GFR - Schwartz	0,152	0,249	0,072	0,589	-0,187	0,156
GFR - Grubb	-0,152	0,251	-0,171	0,196	0,207	0,115
GFR- CKID	0,143	0,280	0,014	0,916	0,063	0,635

Spearman korelasyon test.

Tablo 4.8'de iyi ve kötü kontrol tip 1 DM hastalarında diyabet süresine göre laboratuvar bulguları belirtilmiştir. Tüm tip 1 DM tanılı hastalarda, diyabet süresi 5 yıl üzeri olan hastaların kreatinin ortalaması 1 yıl altı veya 1-5 yıl arası olan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,006). İyi kontrol hastalarda, diyabet süresi gruplarına göre laboratuvar bulguları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (p>0,05). Kötü kontrol hasta grubunda, diyabet süresi 5 yıl üzeri olan hastaların kreatinin ortalaması 1 yıl altı veya 1-5 yıl arası olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,015).

Tablo 4.8. İyi ve kötü kontrollü Tip 1 DM hastalarında diyabet süresine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**<1 yıl**	**1-5 yıl**	**>5 yıl**	**p**
Tip 1 DM hastalar	**n=32**	**n=49**	**n=21**	
BUN	14 (12-15,5)	12 (10-15)	12 (11-12)	0,112
Kreatinin	0,44±0,07[a]	0,45±0,09[a]	0,5±0,06[b]	**0,006**
Sistatin C	0,74±0,12	0,72±0,08	0,69±0,09	0,214
Ürik Asit	3,04±0,91	2,88±0,7	2,81±0,87	0,567
Mikroalbuminüri	5,6 (3,45-10,2)	6,2 (3,8-12,5)	4,4 (3,2-5,7)	0,319
GFR - Schwartz	112,91±14,45	116,14±20,34	113,57±14,72	0,690
GFR - Grubb	95,72±14,09	97,16±10,42	101,24±14,02	0,278
GFR- CKID	98,97±11,54	102,51±11,67	105,9±10,35	0,094
İyi kontrol	**n=21**	**n=10**	**n=3**	**p**
BUN	14 (12-16)	14,5 (11-15)	11 (9-12)	0,219
Kreatinin	0,44 (0,41-0,47)	0,44 (0,42-0,47)	0,44 (0,41-0,54)	0,918
Sistatin C	0,75 (0,66-0,79)	0,7 (0,66-0,76)	0,67 (0,61-0,73)	0,380
Ürik Asit	3,2 (2,9-3,5)	2,75 (2,4-3,2)	2,5 (2-3,2)	0,117
Mikroalbuminüri	6,2 (4,6-10,5)	5,5 (3,9-11,3)	4,4 (2,1-5,5)	0,334
GFR - Schwartz	116 (110-122)	115 (110-121)	114 (109-133)	0,992
GFR - Grubb	92 (82-104)	99,5 (91-104)	103 (95-112)	0,342
GFR- CKID	102 (94-107)	100 (96-108)	108 (97-125)	0,413
Kötü kontrol	**n=11**	**n=39**	**n=18**	**p**
BUN	13 (12-15)	12 (10-15)	12 (12-13)	0,266
Kreatinin	0,42±0,09[a]	0,45±0,09[a]	0,51±0,06[b]	**0,015**
Sistatin C	0,71±0,15	0,72±0,08	0,69±0,09	0,580
Ürik Asit	2,58±0,86	2,93±0,72	2,86±0,92	0,454
Mikroalbuminüri	4 (2,5-8,2)	6,25 (3,2-14)	4,5 (3,2-8,2)	0,287
GFR - Schwartz	108,18±15,35	116,23±22,36	112,72±15,19	0,469
GFR - Grubb	100,27±16,64	97,08±10,62	100,89±14,89	0,527
GFR- CKID	96,36±12,31	102,54±12,73	105,22±9,96	0,160

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 4.9'da kız ve erkek tip 1 DM hastalarında diyabet süresine göre laboratuvar bulguları verilmiştir. Kız hastalarda, diyabet süresi 5 yıl üzeriolan grupta GFR-CKID değerleri daha yüksek saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,077). Erkek hastalarda, diyabet süresi 5 yıl üzeri olan hastaların kreatinin ortalaması 1 yıl altı olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek belirlendi (p=0,022).

Tablo 4.9. Kız ve erkek Tip 1 DM hastalarında diyabet süresine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**<1 yıl**	**1-5 yıl**	**>5 yıl**	**p**
Kız	**n=15**	**n=21**	**n=7**	
BUN	13 (11-16)	12 (10-14)	12 (11-12)	0,165
Kreatinin	0,4 (0,39-0,49)	0,43 (0,4-0,48)	0,45 (0,42-0,53)	0,188
Sistatin C	0,74 (0,64-0,77)	0,71 (0,65-0,75)	0,7 (0,67-0,75)	0,903
Ürik Asit	2,9 (1,9-3,5)	2,8 (2,4-3,2)	2,4 (1,9-3)	0,538
Mikroalbuminüri	8,5 (3,7-11,4)	9,4 (5,8-19,1)	5,5 (3,2-5,7)	0,217
GFR - Schwartz	110 (100-118)	116 (112-125)	118 (108-132)	0,155
GFR - Grubb	94 (90-107)	97 (92-106)	99 (92-103)	0,903
GFR- CKID	94 (89-100)	99 (93-105)	105 (97-108)	0,077
Erkek	**n=17**	**n=28**	**n=14**	**p**
BUN	14 (13-15)	12,5 (10,5-15)	12 (12-14)	0,400
Kreatinin	0,44±0,06[a]	0,47±0,09[a,b]	0,51±0,05[b]	**0,022**
Sistatin C	0,75±0,14	0,72±0,09	0,69±0,09	0,361
Ürik Asit	3,18±0,67	2,94±0,83	2,94±0,9	0,570
Mikroalbuminüri	5 (3-6,2)	4,95 (2,95-8,25)	4,4 (2,9-8,2)	0,865
GFR - Schwartz	115,82±17,32	114,18±20,66	111,36±14,09	0,795
GFR - Grubb	94,71±16,48	96,79±11,61	100,57±13,61	0,489
GFR- CKID	103,29±12,7	104,89±12,63	106,86±10,24	0,720

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 4.10'da kontrol ve hasta grubunda ürik asit ile diğer parametrelerin korelasyon analizi sonucu sunulmuştur. Kontrol grubunda, ürik asit ile kreatinin arasında pozitif yönde zayıf (r=0,340; p<0,001), GFR-Schwartz (r=-0,337; p<0,001) ve GFR-CKID (r=-0,321; p=0,001) ile negatif yönde zayıf ve sistatin C ile pozitif yönde çok zayıf (r=0,196; p=0,049) bir ilişki olduğu görüldü.

Tip 1 DM hasta grubunda, ürik asit ile sistatin C arasında pozitif yönde zayıf (r=0,354; p<0,001), GFR-Grubb ile negatif yönde zayıf (r=-0,342; p<0,001) ve HbA1c ile negatif yönde çok zayıf (r=-0,198; p=0,046) bir korelasyona rastlandı. İyi kontrol tip 1 DM hasta grubunda, ürik asit ile sistatin C arasında pozitif yönde orta düzeyde (r=0,430; p=0,011) ve GFR-Grubb ile negatif yönde zayıf (r=-0,379; p=0,027) bir korelasyon tespit edildi. Ürik asitin SKB ile pozitif, GFR-CKID ve mikroalbuminüri ile negatif yönde ilişkili olduğu belirlenirken, bu ilişkinin anlamlı olmadığı bulundu.

Kötü kontrol tip 1 DM hasta grubunda, ürik asit ile sistatin C arasında pozitif yönde zayıf (r=0,304; p=0,012) ve GFR-Grubb ile negatif yönde zayıf (r=-0,313; p=0,009) bir korelasyon izlendi.

Tablo 4.10. Kontrol ve hasta (iyi kontrol DM, kötü kontrol DM) grubunda ürik asit ile diğer parametrelerin korelasyonu

	Kontrol		**Tip 1 DM**		**İyi kontrol**		**Kötü kontrol**	
Değişkenler	**R**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş (ay)	-0,031	0,758	-0,017	0,869	-0,102	0,564	0,013	0,914
VKİ	0,012	0,901	0,121	0,226	0,108	0,544	0,115	0,351
VKİ sapma	-0,007	0,944	0,164	0,100	0,107	0,548	0,186	0,129
SKB	-0,100	0,315	0,168	0,091	0,309	0,076	0,088	0,474
DKB	0,049	0,626	-0,010	0,923	-0,013	0,942	0,005	0,971
HbA1c	-	-	-0,198	**0,046**	-0,129	0,468	-0,180	0,142
Sistatin C	0,196	**0,049**	0,354	**<0,001**	0,430	**0,011**	0,304	**0,012**
Mikroalbuminüri	-0,098	0,327	-0,097	0,332	-0,284	0,104	-0,025	0,837
GFR- Schwartz	-0,337	**<0,001**	-0,045	0,651	-0,096	0,590	-0,039	0,754
GFR- Grubb	-0,164	0,100	-0,342	**<0,001**	-0,379	**0,027**	-0,313	**0,009**
GFR- CKID	-0,321	**0,001**	-0,135	0,176	-0,257	0,142	-0,081	0,512
Kreatinin	0,340	**<0,001**	0,100	0,317	0,130	0,463	0,112	0,365

Pearson korelasyon test, Spearman korelasyon test.

Kontrol ve hasta grubunda sistatin C ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi sonucu Tablo 4.11'de verilmiştir. Kontrol grubunda, sistatin C ile GFR-Grubb arasında negatif yönde çok güçlü (r=-0,946; p<0,001), GFR-CKID ile negatif yönde güçlü (r=-0,620; p<0,001), kreatinin (r=0,313; p=0,001) ve yaş (r=0,232; p=0,019) ile arasında pozitif yönde zayıf, GFR-Schwartz ile negatif yönde zayıf (r=-0,244; p=0,014) ve VKİ (r=0,198; p=0,047) ve ürik asit ile (r=0,196; p=0,049) pozitif yönde çok zayıf bir ilişki olduğu görüldü.

Tip1 DM hasta grubunda, sistatin C ile GFR-Grubb arasında negatif yönde çok güçlü (r=-0,968; p<0,001), GFR-CKID ile negatif yönde güçlü (r=-0,610; p<0,001), GFR-Schwartz (r=-0,215; p=0,030) ve HbA1c (r=-0,221; p=0,025) ile negatif yönde zayıf ve ürik asit ile pozitif yönde zayıf (r=0,354; p<0,001) bir korelasyon saptandı.

İyi kontrol tip1 DM hasta grubunda, sistatin C ile GFR-Grubb arasında negatif yönde çok güçlü (r=-0,970; p<0,001), GFR-CKID ile negatif yönde orta düzeyde (r=-0,528; p=0,001) ve ürik asit ile pozitif yönde orta düzeyde (r=0,430; p=0,011) bir korelasyon belirlendi.

Kötü kontrol tip1 DM hasta grubunda, sistatin C ile GFR-Grubb arasında negatif yönde çok güçlü (r=-0,967; p<0,001), GFR-CKID ile negatif yönde güçlü (r=-0,647; p<0,001), GFR-Schwartz (r=-0,272; p=0,025) ve HbA1c (r=-0,294; p=0,015) ile negatif yönde zayıf ve ürik asit ile pozitif yönde zayıf (r=0,304; p=0,012) bir ilişki olduğu görüldü.

Tablo 4.11. Kontrol ve hasta grubunda (iyi kontrol DM, kötü kontrol DM) sistatin C ile diğer parametrelerin korelasyonu

	Kontrol		Tip 1 DM		İyi kontrol		Kötü kontrol	
Değişkenler	**R**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş (ay)	0,232	**0,019**	-0,003	0,973	0,171	0,334	-0,041	0,737
VKİ	0,198	**0,047**	0,086	0,390	0,114	0,522	0,074	0,547
VKİ sapma	0,170	0,087	0,112	0,261	0,044	0,806	0,144	0,243
SKB	0,081	0,416	0,009	0,926	0,136	0,442	-0,067	0,589
DKB	0,097	0,333	-0,066	0,507	-0,064	0,720	-0,068	0,583
HbA1c	-	-	-0,221	**0,025**	-0,177	0,315	-0,294	**0,015**
Ürik asit	0,196	**0,049**	0,354	**<0,001**	0,430	**0,011**	0,304	**0,012**
Mikroalbuminüri	-0,042	0,675	0,162	0,103	0,126	0,479	0,142	0,249
GFR- Schwartz	-0,244	**0,014**	-0,215	**0,030**	-0,069	0,697	-0,272	**0,025**
GFR- Grubb	-0,946	**<0,001**	-0,968	**<0,001**	-0,970	**<0,001**	-0,967	**<0,001**
GFR- CKID	-0,620	**<0,001**	-0,610	**<0,001**	-0,528	**0,001**	-0,647	**<0,001**
Kreatinin	0,313	**0,001**	0,099	0,324	0,211	0,230	0,086	0,487

Pearson korelasyon test, Spearman korelasyon test.

Kontrol ve hasta grubunda mikroalbuminüri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi sonucu Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda, mikroalbuminuri ile VKİ (r=-0,209; p=0,035) ve VKİ sapma (r=-0,260; p=0,008) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu izlendi.

Tip 1 DM hastalarında, mikroalbuminuri ile VKİ (r=-0,212; p=0,031), VKİ sapma (r=-0,210; p=0,034), HbA1c (r=-0,215; p=0,030) ve GFR-CKID (r=-0,210; p=0,034) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki tespit edildi.

İyi kontrol tip 1 DM hastalarında, mikroalbuminuri ile VKİ, VKİ sapma, SKB, ürik asit ve GFR-CKID arasında belirlenen negatif yöndeki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Kötü kontrol tip 1 DM hastalarında, mikroalbuminuri ile HbA1c arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görüldü (r=-0,335 p=0,005).

Tablo 4.12. Kontrol ve hasta (iyi kontrol DM, kötü kontrol DM) grubunda mikroalbuminüri ile diğer parametrelerin korelasyonu

	Kontrol		Tip 1 DM		İyi kontrol		Kötü kontrol	
Değişkenler	**R**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş (ay)	-0,010	0,919	-0,008	0,937	0,062	0,728	-0,019	0,879
VKİ	-0,209	**0,035**	-0,212	**0,032**	-0,252	0,151	-0,159	0,195
VKİ sapma	-0,260	**0,008**	-0,210	**0,034**	-0,284	0,103	-0,149	0,227
SKB	-0,070	0,484	-0,095	0,341	-0,278	0,111	-0,018	0,882
DKB	-0,051	0,608	0,042	0,674	-0,118	0,505	0,097	0,433
HbA1c	-	-	-0,215	**0,030**	0,076	0,671	-0,335	**0,005**
Ürik asit	-0,098	0,327	-0,097	0,332	-0,284	0,104	-0,025	0,837
Sistatin C	-0,042	0,675	0,162	0,103	0,126	0,479	0,142	0,249
GFR- Schwartz	-0,067	0,501	-0,036	0,722	-0,099	0,577	0,012	0,925
GFR- Grubb	0,042	0,674	-0,182	0,067	-0,120	0,499	-0,186	0,129
GFR- CKID	-0,043	0,671	-0,210	**0,034**	-0,300	0,085	-0,177	0,149
Kreatinin	-0,022	0,828	-0,044	0,659	0,101	0,568	-0,084	0,498

Spearman korelasyon test.

Kontrol ve hasta grubunda kreatinin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi sonucu Tablo 4.13'te sunulmuştur. Kontrol grubunda, kreatinin ile GFR-Schwartz (r=-0,798; p<0,001) ve GFR-CKID (r=-0,606; p<0,001) arasında negatif yönde güçlü, yaş ile pozitif orta düzeyde (r=0,472; p<0,001), ürik asit (r=0,340; p<0,001), VKİ (r=0,315; p=0,001), sistatin C (r=0,313; p=0,001), SKB (r=0,240; p=0,015) ve VKİ sapma (r=0,225; p=0,023) ile pozitif yönde zayıf, GFR-Grubb ile negatif yönde zayıf (r=-0,281; p=0,004) bir ilişki olduğu saptandı.

Tip1 DM hastalarında, kreatinin ile GFR-Schwartz arasında negatif yönde güçlü (r=-0,669; p<0,001), yaş ile pozitif yönde güçlü (r=0,678; p<0,001), GFR-CKID ile negatif yönde zayıf (r=-0,296; p=0,002) ve DKB (r=0,390; p<0,001), SKB (r=0,344; p<0,001), HbA1c (r=0,206; p=0,037) ve VKİ (r=0,205; p=0,039) ile arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlendi.

İyi kontrol tip1 DM hastalarında, kreatinin ile ürik asit arasında pozitif yönde güçlü (r=0,650; p<0,001) ve GFR-Schwartz ile negatif yönde orta düzeyde (r=-0,484; p=0,004) bir korelasyona rastlandı.

Kötü kontrol tip1 DM hastalarda, kreatinin ile GFR-Schwartz arasında negatif yönde güçlü (r=-0,701; p<0,001), yaş ile pozitif yönde güçlü (r=0,690; p<0,001), DKB (r=0,456; p<0,001) ve SKB (r=0,407; p=0,001) ile pozitif yönde orta düzeyde, GFR-CKID ile negatif yönde zayıf (r=-0,314; p=0,009) ve HbA1c (r=0,245; p=0,044) ve VKİ (r=0,242; p=0,047) ile pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi.

Tablo 4.13. Kontrol ve hasta (iyi kontrol DM, kötü kontrol DM) grubunda kreatinin ile diğer parametrelerin korelasyonu

	Kontrol		**Tip 1 DM**		**İyi kontrol**		**Kötü kontrol**	
Değişkenler	**R**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş (ay)	0,472	**<0,001**	0,678	**<0,001**	0,650	**<0,001**	0,690	**<0,001**
VKİ	0,315	**0,001**	0,205	**0,039**	0,083	0,640	0,242	**0,047**
VKİ sapma	0,225	**0,023**	-0,062	0,537	-0,085	0,632	-0,068	0,582
SKB	0,240	**0,015**	0,344	**<0,001**	0,144	0,418	0,407	**0,001**
DKB	0,184	0,063	0,390	**<0,001**	0,081	0,651	0,456	**<0,001**
HbA1c	-	-	0,206	**0,037**	-0,057	0,751	0,245	**0,044**
Ürik asit	0,340	**<0,001**	0,100	0,317	0,130	0,463	0,112	0,365
Sistatin C	0,313	**0,001**	0,099	0,324	0,211	0,230	0,086	0,487
Mikroalbuminüri	-0,022	0,828	-0,044	0,659	0,101	0,568	-0,084	0,498
GFR- Schwartz	-0,798	**<0,001**	-0,669	**<0,001**	-0,484	**0,004**	-0,701	**<0,001**
GFR- Grubb	-0,281	**0,004**	-0,123	0,220	-0,212	0,229	-0,120	0,332
GFR- CKID	-0,606	**<0,001**	-0,296	**0,002**	-0,261	0,136	-0,314	**0,009**

Pearson korelasyon test, Spearman korelasyon test.

Tip 1 DM tanılı hastalarda, GFR-Schwartz <90 ml/dk/1.73m2 olan 6 hasta (%5,9) ve GFR-Schwartz ≥90 ml/dk/1.73m2 olan 96 hasta (%5,9) bulunmaktaydı. Grupların genel özellikleri Tablo 4.14'te karşılaştırılmıştır. İki grubun yaş (p=0,198), tanı yaşı (p=0,504), diyabet süresi (p=0,892), VKİ (p=0,831), VKİ

sapma (p=0,639), SKB (p=0,493), DKB değerleri (p=0,322), tansiyon persentil (p=0,999) ve cinsiyet dağılımları (p=0,397) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Grupların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, sistatin C ve kreatinin değerlerinin GFR-Schwartz <90 ml/dk/1.73m2 olan hastalarda anlamlı daha yüksek izlendi (p=0,028 ve p=0,017).

Tip 1 DM tanılı hastalarda, GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan 27 hasta (%26,5) ve GFR-Grubb ≥90 ml/dk/1.73m2 olan 75 hasta (%73,5) bulunmaktaydı. Grupların genel özellikleri Tablo 4.15'te karşılaştırılmıştır. İki grubun yaş (p=0,964), tanı yaşı (p=0,328), diyabet süresi (p=0,170), VKİ (p=0,423), VKİ sapma (p=0,299), SKB (p=0,673), DKB değerleri (p=0,804) ve tansiyon persentil dağılımları (p=0,999) açısından anlamlı farklılık belirlenmedi. GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan grupta erkek hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü (%74,1 ve %52; p=0,046). Grupların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, sistatin C ve ürik asit değerlerinin GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastalarda anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001 ve p=0,006). Sistatin C persentili >50 olan hastalar GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan grupta daha yüksek orandaydı (%25,9 ve %0; p<0,001).

Tablo 4.14. Tip 1 DM tanılı hastaların GFR-Schwartz düzeyine göre göre genel özellikleri

Değişkenler	≥90 ml/dk/1.73m2 (n=96)	<90 ml/dk/1.73m2 (n=6)	p
Yaş (ay)	94 (73,5-118,5)	75 (72-88)	0,198
Yaş (yıl)	7 (6-9)	6 (6-7)	0,325
Tanı yaşı (yıl)	4 (2-7)	4 (1-6)	0,501
Tanı yaşı (ay)	58 (33-85)	49 (22-76)	0,504
Cinsiyet			
Kız	42 (43,8)	1 (16,7)	0,397
Erkek	54 (56,3)	5 (83,3)	
Diyabet süresi (yıl)	1,79 (0,5-4,17)	2,21 (0,58-3,25)	0,892
Diyabet süresi (ay)	21,5 (6-50)	26,5 (7-39)	0,892
Boy	127,95 (115,3-137,55)	119,85 (115,2-132,8)	0,330
Kilo	26,65 (20,45-32,9)	23,83 (20-25,9)	0,293
VKİ	16,3 (15,3-17,75)	16,6 (15-17,2)	0,831
VKİ Sapma	0,19 (-0,55-0,8)	0,6 (-0,28-0,8)	0,639
Sistolik KB	105 (100-110)	101,5 (100-106)	0,493
Diyastolik KB	65 (60-70)	62,5 (59-68)	0,322
TA persentil			
<90 persentil	94 (97,9)	6 (100)	0,999
>90 persentil	2 (2,1)	0 (0)	
BUN	13 (11-15)	12 (11-13)	0,460
Kreatinin	0,44 (0,41-0,51)	0,57 (0,44-0,6)	**0,017**
Sistatin C	0,7 (0,65-0,77)	0,8 (0,74-0,87)	**0,028**
>50 persentil	6 (6,3)	1 (16,7)	0,355
Ürik Asit	2,85 (2,35-3,4)	3 (2,5-3,8)	0,442
Mikroalbuminüri	5,6 (3,5-10,9)	4,25 (2,4-6,2)	0,413
>30 mg/g	7 (7,3)	1 (16,7)	0,395

Bulgular medyan (IQR) ve n (%) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.15. Tip 1 DM tanılı hastaların GFR-Grubb düzeyine göre göre genel özellikleri

Değişkenler	≥90 ml/dk/1.73m2 (n=75)	<90 ml/dk/1.73m2 (n=27)	p
Yaş (ay)	93 (72-118)	89 (72-119)	0,964
Yaş (yıl)	7 (6-9)	7 (6-9)	0,957
Tanı yaşı (yıl)	4 (2-7)	5 (3-7)	0,336
Tanı yaşı (ay)	52 (31-84)	71 (37-95)	0,328
Cinsiyet			
Kız	36 (48)	7 (25,9)	**0,046**
Erkek	39 (52)	20 (74,1)	
Diyabet süresi (yıl)	2 (0,5-4,83)	1,42 (0,25-2,67)	0,170
Diyabet süresi (ay)	24 (6-58)	17 (3-32)	0,170
Boy	128,2 (114,3-137,2)	126,8 (116,3-137)	0,976
Kilo	26,6 (20,1-31,2)	24,7 (19,4-34,2)	0,997
VKİ	16,3 (15,2-17,4)	16,7 (15,3-17,9)	0,423
VKİ Sapma	0,19 (-0,56-0,66)	0,54 (-0,54-1,05)	0,299
Sistolik KB	105 (100-110)	105 (100-110)	0,673
Diyastolik KB	65 (60-70)	65 (62-70)	0,804
TA persentil			
<90 persentil	73 (97,3)	27 (100)	0,999
>90 persentil	2 (2,7)	0 (0)	
BUN	12 (11-15)	13 (11-15)	0,994
Kreatinin	0,45±0,08	0,47±0,08	0,489
Sistatin C	0,68±0,06	0,84±0,07	**<0,001**
>50 persentil	0 (0)	7 (25,9)	**<0,001**
Ürik Asit	2,79±0,73	3,28±0,91	**0,006**
Mikroalbuminüri	5,7 (3,2-9,5)	5,5 (3,8-20,7)	0,478
>30 mg/g	4 (5,3)	4 (14,8)	0,203

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) ve n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

İyi kontrol ve kötü kontrol hasta gruplarında GFR-Grubb düzeyine göre laboratuvar bulguları Tablo 4.16'da karşılaştırılmıştır. İyi kontrollü hastalarda, GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların sistatin C ve ürik asit değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001 ve p=0,017). Kötü kontrol grubunda, GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların sistatin C değerleri daha yüksekti (p<0,001).

Tablo 4.16. İyi ve kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında GFR-Grubb düzeyine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**≥90 ml/dk/1.73m2**	**<90 ml/dk/1.73m2**	**p**
İyi kontrol	**n=24**	**n=10**	
BUN	13,5 (11-15,5)	14,5 (9-15)	0,838
Kreatinin	0,44±0,05	0,46±0,05	0,255
Sistatin C	0,68±0,06	0,85±0,06	**<0,001**
Ürik Asit	2,83±0,71	3,56±0,88	**0,017**
Mikroalbuminüri	5,75 (4,15-10,9)	5,5 (3,7-9,9)	0,897
Kötü kontrol	**n=51**	**n=17**	
BUN	12 (11-15)	12 (12-13)	0,926
Kreatinin	0,46±0,09	0,47±0,09	0,741
Sistatin C	0,67±0,07	0,83±0,08	**<0,001**
Ürik Asit	2,76±0,74	3,12±0,92	0,111
Mikroalbuminüri	5,7 (2,9-9,4)	5,5 (4,1-20,7)	0,388

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Tip 1 DM tanılı hastalarda, GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan 14 hasta (%13,7) ve GFR-Grubb ≥90 olan 88 hasta (%86,3) mevcuttu. Grupların genel özellikleri Tablo 4.17'de karşılaştırılmıştır. GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan grubun medyan yaşı 73,5 (IQR: 42-89) ay, GFR-CKID ≥90 ml/dk/1.73m2 olan grubun 95 (IQR: 77,5-119) ay olup, GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların yaşları istatistiksel olarak daha düşüktü (p=0,022). Gruplara göre tanı yaşı

(p=0,265), diyabet süresi (p=0,291), VKİ (p=0,267), VKİ sapma (p=0,823), SKB (p=0,083), DKB değerleri (p=0,202) ve tansiyon persentil (p=0,999) ve cinsiyet dağılımları (p=0,222) istatistiksel olarak benzerdi. GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan grubun kilo ve boy değerleri daha düşüktü (p=0,006 ve p=0,015).

Grupların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, sistatin C ve ürik asit değerlerinin GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastalarda anlamlı daha yüksek olduğu gözlendi (p<0,001 ve p=0,025). Sistatin C persentili >50 olan hasta oranı GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan grupta daha yüksek bulundu (%35,7 ve %2,3; p<0,001).

İyi kontrol ve kötü kontrol hasta gruplarında GFR-CKID düzeyine göre laboratuvar bulguları Tablo 4.18'de karşılaştırılmıştır. İyi ve kötü kontrollü hastalarda, GFR-CKID <90 olan hastaların sistatin C değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,022 ve p=0,018).

Tablo 4.17. Tip 1 DM tanılı hastaların GFR-CKID düzeyine göre göre genel özellikleri

Değişkenler	≥90 ml/dk/1.73m2 (n=88)	<90 ml/dk/1.73m2 (n=14)	p
Yaş (ay)	95 (77,5-119)	73,5 (42-89)	**0,022**
Yaş (yıl)	7 (6-9)	6 (3-7)	**0,033**
Tanı yaşı (yıl)	4 (2-7)	4 (1-6)	0,240
Tanı yaşı (ay)	58 (33,5-86)	49 (22-76)	0,265
Cinsiyet			
Kız	35 (39,8)	8 (57,1)	0,222
Erkek	53 (60,2)	6 (42,9)	
Diyabet süresi (yıl)	1,92 (0,5-4,5)	1,17 (0,5-2,75)	0,291
Diyabet süresi (ay)	23 (6-54)	14 (6-33)	0,291
Boy	128,6 (119-137,9)	116,1 (104-127,7)	**0,015**
Kilo	27,3 (21,65-33)	20,5 (16,9-25,45)	**0,006**
VKİ	16,35 (15,3-17,75)	16,05 (14,7-17,2)	0,267
VKİ Sapma	0,19 (-0,52-0,86)	0,42 (-0,76-0,66)	0,823
Sistolik KB	105 (100-110)	100 (95-109)	0,083
Diyastolik KB	65 (60-70)	62,5 (59-68)	0,202
TA persentil			
<90 persentil	86 (97,7)	14 (100)	0,999
>90 persentil	2 (2,3)	0 (0)	
BUN	12 (11-15)	13 (12-14)	0,543
Kreatinin	0,45±0,07	0,49±0,1	0,184
Sistatin C	0,7±0,08	0,82±0,12	**<0,001**
>50 persentil	2 (2,3)	5 (35,7)	**<0,001**
Ürik Asit	2,85±0,77	3,36±0,92	**0,025**
Mikroalbuminüri	5,5 (3,5-10,9)	5,65 (3-9,5)	0,888
>30 mg/g	7 (8)	1 (7,1)	0,999

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) ve n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.18. İyi ve kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında GFR-CKID düzeyine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	**≥90**	**<90**	**p**
İyi kontrol	**n=30**	**n=4**	
BUN	13,5 (11-15)	14,5 (13,5-19)	0,285
Kreatinin	0,44 (0,42-0,47)	0,48 (0,42-0,54)	0,453
Sistatin C	0,7 (0,65-0,77)	0,84 (0,77-0,91)	**0,022**
Ürik Asit	3 (2,4-3,5)	3,3 (2,9-4,6)	0,310
Mikroalbuminüri	5,45 (3,9-10,5)	7,85 (4,6-15,25)	0,699
Kötü kontrol	**n=58**	**n=10**	**p**
BUN	12 (11-15)	12,5 (12-13)	0,937
Kreatinin	0,46±0,09	0,5±0,11	0,313
Sistatin C	0,69±0,08	0,81±0,13	**0,018**
Ürik Asit	2,79±0,79	3,21±0,74	0,123
Mikroalbuminüri	5,6 (3,2-11,4)	5 (2,9-8,2)	0,716

Bulgular ort±SS ve medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Tablo 4.19'da kontrol grubu hastalarda böbrek yetmezliğini ayırt etmede ürik asit ve mikroalbuminüri için yapılan ROC analizi sonuçları verilmiştir. GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 durumunu belirlemede ürik asit için eğri altında kalan alan (AUC) 0,558 (95%GA: 0,456-0,656; p=0,315), mikroalbuminüri için AUC değeri 0,544 (95%GA: 0,442-0,643; p=0,447) ve sistatin C için 1 (95%GA: 0,964-1; p<0,001) olarak hesaplandı. Sistatin C'nin GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 durumunu belirlemede ayırt edici faktör olduğu, ürik asit ve mikroalbuminürinin ise ayırt edici faktör olmadığı belirlendi. Ürik asit ve mikroalbuminüri GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 durumunu belirlemede ayırt edici performansları istatistiksel açıdan benzer bulunurken (p=0,858) sistatin C'nin ayırt edici performansı her iki parametreye göre daha yüksekti (p<0,001) (Şekil 1). Youden indeks ile ürik asit için optimal kesim noktası >3,3 (Duyarlılık: %76 ve Seçicilik: %38,46), mikroalbuminüri için >0,77 (Duyarlılık: %68 ve Seçicilik: %42,31) ve sistatin C için (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %100) olarak saptandı.

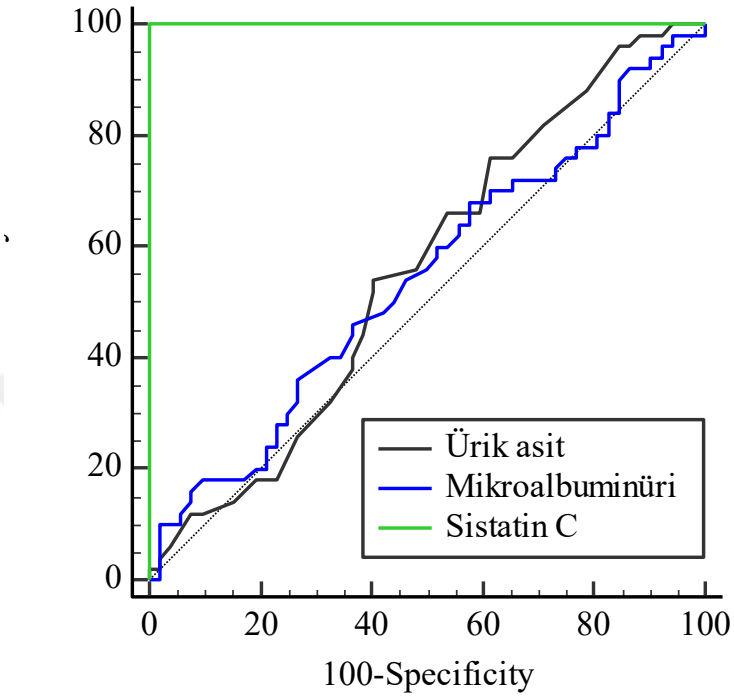
Ürik asit (AUC=0,670 [%95GA: 0,570-0,760]; p=0,003) ve sistatin C (AUC=0,849 [%95GA: 0,764-0,912]; p<0,001) GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenirken, mikroalbuminürinin performansı anlamlı bulunmadı (AUC=0,571; [%95GA: 0,469-0,669]; p=0,324). Sistatin C, GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici performansı ürik asite ve mikroalbuminüriye göre daha yüksek bulunurken (p=0,020 ve p<0,001), ürik asit ve mikroalbuminürinin ayırt edici performansları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,294) (Şekil 2). Youden indeks ile belirlenen ürik asit >3,7 kesim noktası için duyarlılık %83,33 ve seçicilik %60,71, mikroalbuminüri >5,3 için duyarlılık %77,78 ve seçicilik %40,48 ve sistatin C için duyarlılık %83,33 ve seçicilik %79,76 olarak bulundu.

Tablo 4.19. Kontrol grubu hastalarda böbrek yetmezliğinin (GFR<90 ml/dk/1.73m2) tahmininde sistatin C, mikroalbuminüri ve ürik asit değişkenlerinin ayırt edici performansı

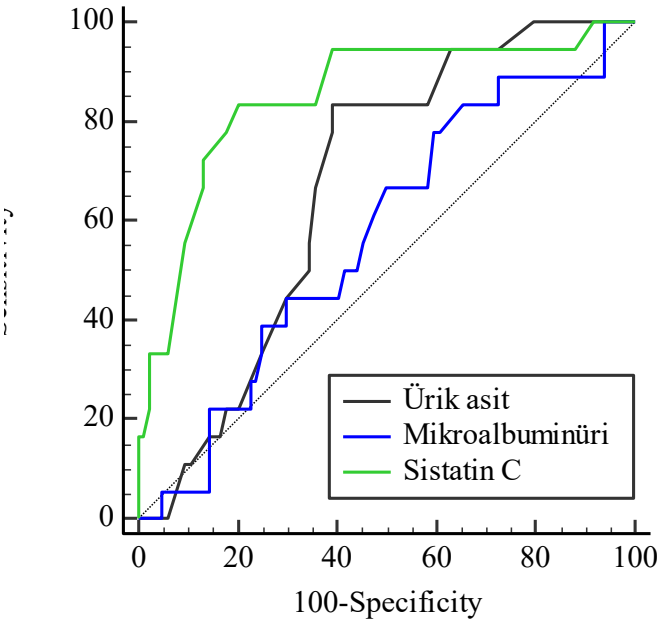
Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PTD (%)	NTD (%)
GFR-Grubb<90							
Ürik asit	0,558 (0,456-0,656)	0,315	>3,3	76	38,46	54,3	62,5
Mikroalbüminüri	0,544 (0,442-0,643)	0,447	≤8,2	68	42,31	53,1	57,9
Sistatin C	1 (0,964-1)	**<0,001**	>0,77	100	100	100	100
GFR-CKID<90							
Ürik asit	0,670 (0,570-0,760)	**0,003**	>3,7	83,33	60,71	31,2	94,4
Mikroalbüminüri	0,571 (0,469-0,669)	0,324	>5,3	77,78	40,48	21,9	89,5
Sistatin C	0,849 (0,764-0,912)	**<0,001**	>0,83	83,33	79,76	46,9	95,7

AUC; area under curve, GA; güven aralığı, PTD; pozitif tahmin değeri, NTD; negatif tahmin değeri.

Şekil 1. Kontrol grubunda sistatin C, ürik asit ve mikroalbuminüri parametrelerinin GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici performanslarının karşılaştırılması



Şekil 2. Kontrol grubunda sistatin C, ürik asit ve mikroalbuminüri parametrelerinin GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici performanslarının karşılaştırılması



Tablo 4.20'de tip 1 DM hastalarında böbrek yetmezliğini ayırt etmede ürik asit ve mikroalbuminüri için yapılan ROC analizi sonuçları gösterilmiştir. GFR-Schwartz <90 ml/dk/1.73m2 durumunun tahmininde ürik asit için AUC değeri 0,594 (95%GA: 0,492-0,690; p=0,452), mikroalbuminüri için AUC değeri 0,600 (95%GA: 0,498-0,645; p=0,495) ve sistatin C için 0,768 (95%GA: 0,674-0,846; p=0,001) bulundu. Ürik asit ve mikroalbuminürinin GFR-Schwartz <90 ml/dk/1.73m2 durumunun öngörülmesinde ayırt edici faktör olmadığı ve sistatin C'nin ayırt edici faktör olduğu görüldü. Ürik asit ve mikroalbuminürinin GFR-Schwartz <90 ml/dk/1.73m2 durumunu belirlemede ayırt edici performanslarının istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemekle birlikte (p=0,976) sistatin C'nin performansı ürik asite göre daha yüksekti (p=0,047) (Şekil 3). Youden indeks ile ürik asit için optimal kesim noktası >2,2 (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %20,83), mikroalbuminüri için ≤2,9 (Duyarlılık: %50 ve Seçicilik: %84,37) ve sistatin C için >0,73 (Duyarlılık: %83,33 ve Seçicilik: %98,3) olarak hesaplandı.

Ürik asitin (AUC=0,667 [%95GA: 0,566-0,757]; p=0,006) ve sistatin C'nin (AUC=0,978 [%95GA: 0,927-0,997]; p<0,001) GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici faktör olduğu gözlenirken, mikroalbuminüri GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenmedi (AUC=0,546; [%95GA: 0,445-0,645]; p=0,497). Ürik asitin GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların saptanmasında ayırt edici performansı mikroalbuminüriye göre daha yüksek olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,216). Sistatin C'nin ayırt edici performansı ürik asit ve mikroalbuminüriye göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001) (Şekil 4). Youden indeks ile belirlenen ürik asit >2,6 kesim noktası için duyarlılık %81,48 ve seçicilik %48, mikroalbuminüri >19,1 için duyarlılık %25,63 ve seçicilik %92 ve sistatin C >19,1 için duyarlılık %25,63 ve seçicilik %92 olarak hesaplandı. Ürik asitin (AUC=0,655 [%95GA: 0,554-0,746]; p=0,027) ve sistatin C'nin (AUC=0,655 [%95GA: 0,554-0,746]; p=0,027) GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların belirlenmesinde ayırt edici performansının iyi olduğu, mikroalbuminürinin GFR-Grubb <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları belirlemede ayırt edici bir faktör olmadığı görüldü (AUC=0,512; [%95GA: 0,411-0,612]; p=0,894). Ürik asitin GFR-CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların saptanmasında ayırt edici performansı

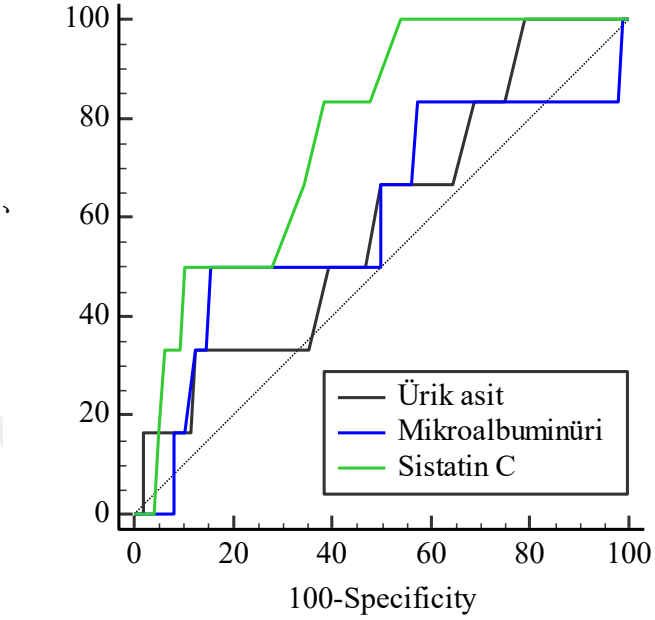
mikroalbuminüriye göre daha yüksek gözlense de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,228). Sistatin C'nin ayırt edici performansının mikroalbuminüriye göre daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,019) (Şekil 5). Youden indeks ile ürik asit için optimal kesim noktası >2,6 (Duyarlılık: %85,71 ve Seçicilik: %44,32), mikroalbuminüri için ≤3 (Duyarlılık: %35,71 ve Seçicilik: %80,68) ve sistatin C >0,72 (Duyarlılık: %85,71 ve Seçicilik: %62,5) olarak hesaplandı.

Tablo 4.20. Tip 1 DM hastalarında böbrek yetmezliğinin (GFR <90 ml/dk/1.73m2) tahmininde sistatin C, mikroalbuminüri ve ürik asit değişkenlerinin ayırt edici performansı

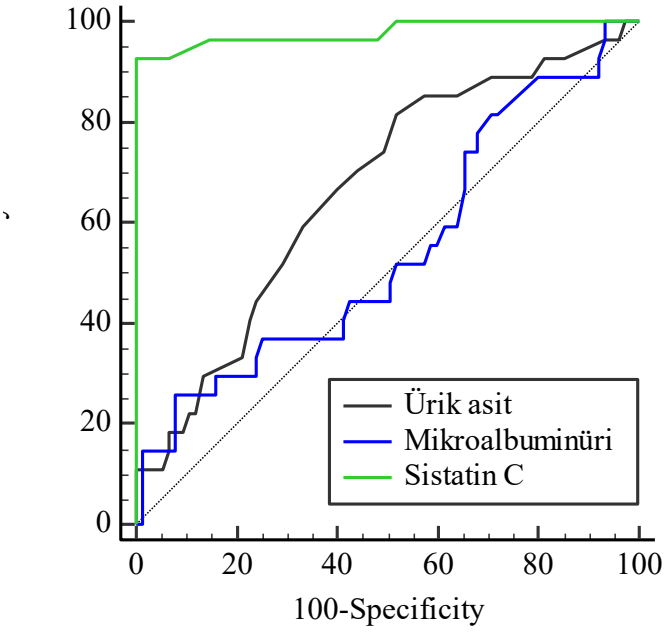
Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PTD (%)	NTD (%)
GFR Schwartz<90							
Ürik asit	0,594 (0,492-0,690)	0,452	>2,2	100	20,83	7,3	100
Mikroalbüminüri	0,600 (0,498-0,696)	0,496	≤2,9	50	84,37	16,7	96,4
Sistatin C	0,768 (0,674-0,846)	**0,001**	>0,73	83,33	61,46	11,9	98,3
GFR Grubb<90							
Ürik asit	0,667 (0,566-0,757)	**0,006**	>2,6	81,48	48	36,1	87,8
Mikroalbüminüri	0,546 (0,445-0,645)	0,497	>19,1	25,93	92	53,8	77,5
Sistatin C	0,978 (0,927-0,997)	**<0,001**	>0,77	92,59	100	100	97,4
GFR CKID<90							
Ürik asit	0,655 (0,554-0,746)	**0,027**	>2,6	85,71	44,32	19,7	95,1
Mikroalbüminüri	0,512 (0,411-0,612)	0,894	≤3	35,71	80,68	22,7	88,7
Sistatin C	0,797 (0,705-0,870)	**<0,001**	>0,72	85,71	62,5	26,7	96,5

AUC; area under curve, GA; güven aralığı, PTD; pozitif tahmin değeri, NTD; negatif tahmin değeri.

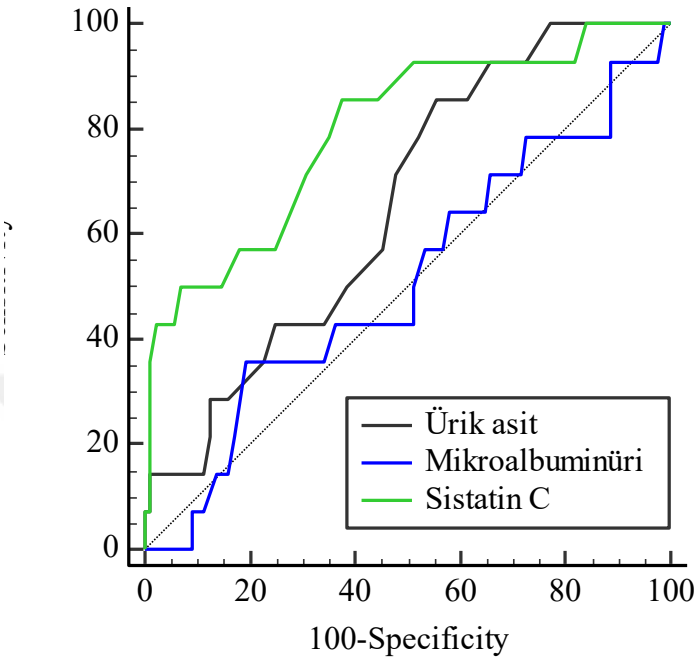
Şekil 3. Hasta grubunda ürik asit, mikroalbuminüri ve sistatin C parametrelerinin GFR-Schwartz <90 olan hastaları belirlemede ayırt edici performanslarının karşılaştırılması



Şekil 4. Hasta grubunda ürik asit, mikroalbuminüri ve sistatin C parametrelerinin GFR-Grubb <90 olan hastaları belirlemede ayırt edici performanslarının karşılaştırılması



Şekil 5. Hasta grubunda ürik asit, mikroalbuminüri ve sistatin C parametrelerinin GFR-CKID <90 olan hastaları belirlemede ayırt edici performanslarının karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada T1DM çocukların serum sistatin c ve ürik asit düzeyleri benzer yaş, cinsiyet, VKİ ve pubertal evredeki kontrol grubundan elde edilen veriler ile karşılaştırılmış, bu parametrelerin erken dönem böbrek hasarı taraması, araştırılması ve erken saptanmasında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Diyabetik nefropati, tip 1 diyabetli genç yetişkinler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (155). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler olaylar ve ölüm riski önemli ölçüde artar (303). Diyabetik nefropati patogenezinin glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon durumu ile başladığı bilinmektedir (155), bu nedenle erken dönem böbrek hasarının tespiti için güvenilir bir biyobelirteç bulmak önemlidir. Huang ve ark. (304) çocuklarda yaptıkları çalışmada, sistatin C' nin hiperfiltrasyondan etkilenmediğini, bu nedenle GFR ölçümünde serum kreatininden daha üstün olduğunu öne sürmüştür. Bu sonuçların bizim çalışmamızın amacı ile birleştirilmesi klinikte sistatin C kullanımının önemini artırmaktadır.

Çalışmamızda T1DM tanılı hastaların serum sistatin C seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde; Kanakatti Shankar ve ark. (208) 12-19 yaş grubu sağlıklı çocuk, T1DM ve T2 DM tanılı olgu arasında yaptıkları çalışmada serum sistatin C seviyesinin diyabeti olmayan grupta daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın; Maahs ve ark. (207) T1DM ve sağlıklı adolesanlarda yaptıkları çalışmada iki grup arasında benzer sistatin C seviyeleri bulmuşlardır. Mevcut sonuçların klinik öneminin ortaya çıkarılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Marmarinos ve ark. (305) dört ile 17 yaş grubu arasında 536 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada serum sistatin C düzeyinin erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir, Groesbeck ve ark. (306) 12-19 yaş grubundaki adölesanlarla, Chavers ve ark. (307) 12-17 yaş grubu adölesanla yapmış olduğu çalışmada serum sistatin C düzeyinin erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir, buna karşın Esezobor

ve ark. (308) 59 olgudan oluşan çalışmasında kız ve erkek çocuklar arasında bir fark olmadığını bildirmiştir. Biz de iki ile 11 yaş prepubertal hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızın kontrol grubunda erkek cinsiyette daha yüksek serum sistatin C düzeyi olduğunu bulduk.

Pubertal T1DM olgularının yer aldığı, 12-19 yaş grubu ile yapılan çalışmalarda da serum sistatin C seviyesi kız cinsiyette daha düşük saptanmıştır (207, 208). Pubertede serum sistatin C düzeylerini incelemiş olan çalışmalarda, pubertenin evrelerine göre farklı serum sistatin C seviyeleri saptanmıştır (200, 306). Ziegelasch ve ark. (202) kız ve erkeklerde pubertenin farklı dönemlerinde sistatin C seviyelerinin pik yaptığını göstermiştir. Pubertede cinsiyete göre serum sistatin C seviyesinin farklılık göstermesi, erkeklerin kadınlardan daha fazla sistatin C ürettiği fizyolojik bir mekanizmadan kaynaklanıyor olabilir. Prepubertal T1DM olgularını dahil ettiğimiz çalışmamızda kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mevcut çalışmaların yaş dağılımındaki farklılıklar, literatürde sadece prepubertal hastaları içeren çalışma olmaması ve puberte döneminde sistatin C düzeylerindeki dalgalanmalar çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir. Daha büyük ölçekli çalışmalarla sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

Sistatin C' nin yaş ile dağılımını inceleyen pek çok çalışma yapılmış ve literatüre farklı sonuçlar sunulmuştur. Ziegelasch ve ark. (202) 2803 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada serum sistatin C seviyesinin sıfır ile iki yaş grubunda yüksek, iki ile 11 yaş grubunda daha düşük ve nispeten sabit seviyede, pubertede ise tekrar yükselişe geçerek kızlarda Tanner Evre 2, erkeklerde Tanner Evre 4' te pik yaptığını ve sonrasında yeniden bir miktar düştüğünü bildirmiştir. Benzer şekilde; Groesbeck ve ark. 12-19 yaş 719 sağlıklı olguda, Maahs ve ark. (207) 12-19 yaş 259 T1DM tanılı olguda yaş ile sistatin C arasındaki negatif korelasyonu ortaya koymuştur. Buna karşın; Bokenkamp ve ark. (201) sağlıklı çocuklarda sistatin C ve yaş arasında ilişki bulmamışken, biz çalışmamızda kontrol grubunda pozitif korelasyon saptadık. Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ise 12-13 yaş T1DM tanılı hastalarda yaptıkları çalışmaya benzer olarak . Biz de çalışmamızda sistatin C ve yaş arasında T1DM hasta grubunda anlamlı ilişki saptamazken, T1DM

olgularda yaş ile serum sistatin C düzeyindeki değişikliklerin ortaya çıkarılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun VKİ ve VKİ z-skoru benzer olup, T1DM hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde; kötü glisemik kontrolü olan hastaların VKİ ortalaması daha yüksekti. Tüm gruplarda VKİ, VKİ z-skoru ile sistatin C arasında anlamlı ilişki yoktu. Buna karşın; yetişkin hasta grubunda VKİ ile serum sistatin C düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (310, 311). Diyabetik olmayan çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda ise VKİ ve serum sistatin C arasındaki ilişkiye dair çelişkili bulgular elde edilmiştir: sistatin C ile VKİ arasında pozitif korelasyon (305, 307) bildiren çalışmaların yanısıra, negatif korelasyon (207) bildiren veya anlamlı ilişki saptamayan (306) çalışmalar mevcuttur.

Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ile Salem ve ark. (312) T1DM tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada sistatin C ve VKİ arasında anlamlı ilişki bulmamıştır. Kanakatti Shankar ve ark. T1DM, T2DM ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada ise, VKİ' yi sadece T2DM grubunda sistatin C ile ilişkilendirebilmişlerdir. Bulgulardaki farklılıkların nedeni çalışmalardaki VKİ ve VKİ z-skoru ortalama değerlerinin farklı olması, obez hastaların çalışmaya dahil edilip edilmeme durumu olabilir. Yine, obezlerde sistatin C konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu ve adipoz hücrelerde sistatin C mRNA' sının diğer hücrelere göre iki kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (313). Çalışma grubumuzda obezitenin dışlanma kriteri olması, VKİ sapma ile sistatin C arasında istatistiksel anlamlı sonuç olmamasını açıklayabilir.

Kan şekerinin yüksek olmasının vasküler ve glomerüler hasara neden olarak diyabette böbreği hedef organ haline getirdiği bilinmektedir (156, 164). HbA1c, şu anda sağlam sonuç verilerine sahip tek uzun vadeli glisemik kontrol ölçüsüdür ve üç-dört aylık ortalama kan şekerini yansıtır (97). Çalışmamızda T1DM tanılı hastaları HbA1c seviyelerine göre iyi kontrol (<%7,5) ve kötü kontrol (≥%7,5) olarak ayırdığımızda, iki grup arasında serum sistatin C düzeyi için anlamlı farklılık bulamadık ancak serum sistatin C ve HbA1c arasında hem tüm T1DM tanılı hasta grubunda hem de kötü kontrol grubunda negatif korelasyon saptadık. Literatürde de benzer şekilde Kanakatti Shankar ve ark. (208) yaptıkları çalışmada HbA1c' nin

T1DM ve T2DM hasta grubunda sistatin C ile ilişkili olduğunu ve HbA1c' deki her bir ünitelik artışa karşılık sistatin C' de 0.02 mg/L' lik düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Maahs ve ark. (207) ve Stankute ve ark. (314) da yaptıkları çalışmada sistatin C ve HbA1c arasındaki negatif korelasyonu göstermişlerdir. Buna karşın, bazı yazarlar HbA1c ve sistatin C arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar ya da pozitif korelasyon bildirmişlerdir (309, 312, 315, 316). Bu bulguların klinik pratikteki önemi belirsizliğini korumaktadır.

Pre-hipertansif aralık içinde bile olsa sistolik kan basıncı artışının diyabetik nefropati için risk faktörü, erken endotel hasarı ve kardiyovasküler hastalık öncüsü olduğu bilinmektedir (317, 318). Literatürdeki verilere göre kreatinin, sistolik kan basıncı ile ilişkili böbrek fonksiyonundaki küçük değişiklikleri ayırt edemediğinden, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon çalışmaları için sistatin C daha hassas bir belirteç haline gelmiştir (319). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı T1DM grubunda daha yüksek ortalamaya sahipken, T1DM grubu kendi içinde iyi kontrollü ve kötü kontrollü olarak değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve tansiyon persentili dağılımı olarak benzerdi. Tüm gruplarda serum sistatin C düzeyinin sistolik ve diyastolik kan basıncı ile olan ilişkisine baktığımızda anlamlı bir sonuç bulamadık. Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) T1DM tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada serum sistatin C ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Benzer şekilde; Marmarinos ve ark. (305) sağlıklı çocuklarda sistatin C ile kan basıncı arasında ilişki bulmamıştır. Buna karşın; Peralta ve ark. (319) serum sistatin C düzeylerinin sistolik kan basıncı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu, ancak diyastolik kan basıncı ile olmadığını öne sürmüştür.

Klinik uygulamada, diyabetik nefropatinin öngörülmesi ve saptanması için mevcut altın standart mikroalbüminüri olup, Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Derneği (ISPAD), T1DM tanılı olguların belli aralıklarla mikroalbuminüri yönünden taranmasını önermiştir (155). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu arasında, hastaların kendi içindeki gruplarında (iyi kontrol ve kötü kontrol) mikroalbuminüri düzeyi açısından anlamlı fark yoktu. Serum sistatin C ile mikroalbuminüri düzeylerini karşılaştırdığımızda tüm gruplar için anlamlı bir sonuca rastlamadık. Benzer şekilde Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) 56

T1DM hastasını bir yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında sistatin C ile mikroalbüminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Buna karşın; Salem ve ark. (312) normolbuminürik ve mikroalbuminürik T1DM adölesanları kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında sistatin C ile mikroalbuminüri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Literatürde farklı yaş gruplarında, T2DM hastalarında Salem ve ark. (312) ile benzer sonuç bulan başka çalışmalara da vardır (316, 320, 321). Çalışma grubumuzun prepubertal olgulardan oluşması ve diyabet süresinin kısa olması mikroalbüminürik hasta sayısının az olması ile neticelenmiştir. Sonuçların daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanması yapılabilir.

Bu çalışmada, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tahmini GFR hesabı için Schwartz, Grubb ve CKID formüllerini kullandık. Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ile benzer olarak biz de çalışmamızda hem kontrol grubunda hem de T1DM tanılı hastalarda sistatin C ile GFR-Schwartz arasında negatif korelasyon saptadık, buna karşın serum kreatinin düzeyi ile sadece kontrol grubunda GFR- Grubb ile anlamlı ilişki bulduk. Bu sonuçlar T1DM hastalarında da GFR tahmininde sistatin C' nin kreatinine göre üstünlüğünü destekler niteliktedir (192, 322).

Erişkinlerde yapılan çalışmalara benzer olarak prepubertal çalışma grubumuzda da tüm gruplarda serum kreatinin düzeyi ile yaş ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptadık (323, 324). T1DM hasta grubumuzda sistatin C ile yaş ve VKİ arasında anlamlı ilişki bulmamış olmamız, klinikte kreatinin yerine sistatin C kullanımının avantajlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sistatin C ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon olmamasına karşın Parving ve ark. (325) T1DM ve T2DM erişkin hasta grubunda yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak kreatinin ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu bulgular T1DM hastaların izleminde kan basıncı ölçümünün önemini vurgulamaktadır.

Serum ürik asit ile DM arasındaki ilişkinin varlığı, uzun yıllardır tanınmasına rağmen belirsizliğini hala korumaktadır. Bazı çalışmalar yüksek serum ürik asit konsantrasyonu ile diyabet arasında pozitif bir bağlantı olduğunu gösterirken (326-328), bazıları böyle bir ilişkinin olmadığını (329), hatta ters bir ilişki olduğunu

bildirmektedir (330). Literatürdeki çalışmalar genellikle T2DM hasta grubunda yapılmış olup, T1DM için literatürde veri azdır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, diyabetli hastaların daha düşük serum ürik asit seviyesine sahip olduğu bilinmektedir (331, 332); çalışmamızda da T1DM tanılı prepubertal hastaların kontrol grubuna göre serum ürik asit seviyelerinin daha düşük olduğunu saptadık.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum ürik asit düzeyinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (333). Benzer şekilde Slominski ve ark. (334) T1DM tanılı adolesan hastalarda yaptığı çalışmada erkeklerde daha yüksek ürik asit seviyesi olduğunu bildirmiştir. Dai ve ark. (335) beş ile 14 yaş aralığında 5506 sağlıklı çocukta serum ürik asit seviyelerinin kızlarda dokuz, erkeklerde 10 yaşından sonra artışa geçtiğini göstermiş, bunu da puberte dönemi ile ilişkilendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda cinsiyete ve yaşa göre serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Prepubertal hasta grubu ile çalışmış olmamız ve puberte dönemindeki değişiklikler (335) buna neden olmuş olabilir.

Hipertansiyon, obezite ve metabolik sendromu olan erişkinlerde yüksek seviyelerde serum ürik asit bildirilmiştir (336). Literatürdeki çalışmaların önemli kısmı erişkinlerde ve T2DM hastalarında yapılmış olup, VKİ ile serum ürik asit seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (337, 338). Çalışmamızda hiçbir grupta serum ürik asit ile VKİ arasında anlamlı ilişkiye rastlamadık, bunda çalışma grubumuzun VKİ ortalamasının düşük olması ve obez hastaları çalışmaya dahil etmememiz etkili olmuş olabilir.

Hiperürisemi ve hipertansiyon arasındaki ilişki diyabeti olmayan kişilerde iyi bilinmektedir ve yüksek serum ürik asit düzeylerinin hipertansiyon gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (339, 340). Loeffler ve ark. (341) 12-17 yaş grubu sağlıklı 6036 olguda yaptıkları çalışmada serum ürik asit seviyesi ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır fakat biz, çalışmamızda tüm gruplarda serum ürik asit ile sistolik ve diyastolik kan basıcı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Benzer şekilde, Bjornstad ve ark. (342) T1DM tanılı erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada da serum ürik asit seviyesi ile kan basıncı arasında ilişki saptamamışlardır. Buna karşın; çalışmamızda hipertansiyonu olan olgu sayısının az

olması, ürik asit ve tansiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi için daha büyük örneklemi olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ile benzer olarak T1DM hasta grubunda serum ürik asit ile sistatin C arasında pozitif korelasyon saptadık, aynı ilişki T1DM hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde ve kontrol grubumuzda da vardı. Böbrek fonksiyonlarında azalma (343), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (344, 345) ile ilişkili olduğu gösterilen serum ürik asit seviyelerinin sistatin C ile anlamlı pozitif korelasyonu, erken diyabetik mikrovasküler komplikasyonların tanısında prognostik bir kardiyometabolik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Serum ürik asit ile HbA1c arasındaki ilişkiyi incelediğimizde T1DM hasta grubunda negatif korelasyon saptadık, literatürde bu karşılaştırmayı yapan başka bir yayına rastlamadık; ancak bu sonuç Cui ve ark. (346) ' ın T2DM hastalarında bulduğu sonuç ile benzerdir. İleri inceleme olarak T1DM hastalarını kendi içinde değerlendirdiğimizde ise istatistiksel anlamlı sonuca rastlamadık. Literatürde bu iki veriyi karşılaştıran çalışma sayısının az olması, bulunan sonucun klinikteki öneminin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda serum ürik asit ile kreatinin arasında pozitif korelasyon saptadık, ancak aynı ilişkiyi T1DM tanılı hastalarda bulamadık. Literatürde T1DM hastalarında bu karşılaştırmayı yapan yayına rastlamadık, Cook ve ark. (347) sağlıklı 7735 erişkinde yaptığı çalışmada benzer olarak serum ürik asit ve kreatinin arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Literatürdeki veriler kısıtlı olduğundan daha çok çalışma ile doğrulanması gerekmektedir.

Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyinin endotel disfonksiyonu, mikro ve makroalbüminüri gelişimi ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (348-350). Hovind ve ark. (348) T1DM tanılı 263 hastayı 18 yıl süre ile izlemiş, bazal serum ürik asit düzeylerinin makroalbüminüri gelişimi için prediktif olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizler çalışmamızda serum ürik asit düzeyi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki saptamadık, bunun nedeni çalışmamızdaki mikroalbuminürik olgu sayısının az olması olabilir. Sonuçların daha geniş ölçekli çalışmalarla yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda hem kontrol grubunda hem de T1DM grubunda serum ürik asit seviyesi ile GFR arasında negatif korelasyon bulduk. T1DM grubunda GFR-Grubb ile negatif korelasyon saptarken, kontrol grubunda GFR-Schwartz ile GFR- CKID arasında negatif korelasyon vardı. Bu bulgular literatürde yapılmış diğer çalışmalarla benzerdir (351-353). Sistatin C' nin GFR tahmininde kreatinine göre üstün olması ve sistatin C ile ürik asit arasındaki pozitif korelasyon göz önüne alındığında, ürik asit seviyesi mikrovasküler komplikasyonların izleminde GFR tahmini için kullanılabileceği gündeme gelmektedir.

Literatürde T1DM adölesanlarda yapılmış çalışmalarda kız cinsiyetin mikroalbüminüri riskini artırdığına dair çalışmalar vardır (162, 173, 354) Benzer şekilde çalışmamızda T1DM grubunda kızlarda daha yüksek mikroalbuminüri değerleri bulduk ancak kız ve erkek cinsiyetleri arasında farklılık saptamadık. Raile ve ark. (355) da erişkin T1DM, Chowta ve ark. (356) erişkin T2DM hastalarında yaptıkları çalışmada mikroalbuminüri ile cinsiyet arasında ilişki saptamamıştır. Mikroalbuminürik olgu sayımızın az olması istatistiksel tutarsızlığa neden olmuş olabilir, mikroalbuminüri ile cinsiyet arasındaki ilişkinin daha geniş ölçekli çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

Erişkin T2DM tanılı hastalarda yaş ile mikroalbuminüri arasında pozitif korelasyon saptayan çalışmalardan (356-358) farklı olarak çalışmamızda mikroalbuminüri ile yaş arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulmadık. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının daha ileri yaşlarda ortaya çıkması ve çalışmamızda prepubertal olguların kullanılması bu sonucu açıklayabilir.

Çalışmamızda hem T1DM hastalarında hem de kontrol grubunda VKİ, VKİ z-skoru ile mikroalbuminüri arasında anlamlı sonuç bulduk. T1DM hastalarını kendi içinde iyi kontrol ve kötü kontrol durumlarına göre değerlendirdiğimizde ise anlamlı bir sonuca rastlamadık. Bu sonuç T1DM hastalarının izleminde VKİ' nin önemini ortaya koysa da, T1DM tanılı olguların klinik izlemindeki yararının daha geniş ölçekli çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Raile ve ark. (355) 27805 T1DM tanılı çocuk, adolesan ve erişkin hastalarda yaptıkları geniş kohort çalışmasında, hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncı ile mikroalbuminüri arasında ilişki saptarken, Salem ve ark. (312)'ın mikroalbuminürik ve normoalbuminürik T1DM tanılı adolesanları karşılaştırdıkları

çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı için anlamlı bir fark saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda mikroalbuminüri ile kan basıncı arasında ilişki bulmadık. Çalışmamızda mikroalbuminürik ve hipertansiyonu olan olgu sayısı azdı. Daha büyük örneklem ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Salem ve ark. (312) mikroalbuminürik T1DM çocuklarda daha yüksek HbA1c değeri olduğunu bildirmiştir, benzer olarak başka yazarlar da aynı ilişkiyi göstermişlerdir (320, 355, 359, 360). Çalışmamıza T1DM hastalarında HbA1c ile mikroalbuminüri arasında negatif korelasyon saptarken, kötü kontrol grubumuzda da aynı ilişkiyi gözlemledik. Literatüre göre farklı sonuç bulmamızın nedeni kötü kontrollü T1DM olgu sayımızın iyi kontrollü gruba göre daha küçük yaş ortalamasından oluşuyor olması ve mikroalbuminüri oluşumu için yeterli diyabet süresine sahip olmaması olabilir.

Zerbini ve ark. (361) benzer olarak T1DM hasta grubunda mikroalbuminüri ile GFR- Grubb arasında negatif korelasyon saptadık. Ancak çoğunluğu normoalbuminürik hastalardan oluşan çalışmamızda ulaştığımız bu sonucun doğrulanması için daha büyük çalışma gruplarıyla yinelenmesi gerekmektedir. Literatürde normal albumin atılımına sahip olsalar bile T1DM tanılı hastaların uzun süreli izlemde klinik olarak nefropati geliştirme riski altında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. (362, 363) Bu nedenle, bu hastalarda artmış nefropati riskinin belirteçlerini belirlemek önemlidir.

Hastalar GFR düzeylerine göre ayrıldığında, Schwartz, Grubb ve CKID formülleri ile hesaplanmış GFR <90ml/dk/1.73m2 olan grupta serum sistatin C, kreatinin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak GFR- Grubb <90 ml/dk/1.73m2 ve GFR- CKID <90 ml/dk/1.73m2 olan grupta serum ürik asit seviyesi de, GFR- Grubb >90 ml/dk/1.73m2 ve GFR- CKID >90 ml/dk/1.73m2 olan gruptakilere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. GFR- Grubb ve GFR- CKID formüllerinde sistatin C' nin kullanıyor olması ürik asit ile sistatin C arasında bulduğumuz ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda T1DM hastalarında mikroalbuminüri, serum ürik asit ve sistatin C düzeylerinin böbrek hasarı (GFR <90 ml/dk/1.73m2) tahminindeki duyarlılık ve seçiciliklerine baktığımızda serum sistatin C, her üç formülle hesaplanmış GFR değerleri için ayırt edici özellikteyken, serum ürik asit düzeyi

Grubb ve CKID ile hesaplanmış GFR değerlerinde ayırt edici özellik göstermiştir. Mikroalbuminüri düzeyinin ise GFR <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaların saptanmasında ayırt edici faktör olmadığı görülmüştür. Diğer sonuçlarla paralel olarak sistatin C' nin GFR tahminindeki üstünlüğü ve serum ürik asit seviyesinin sistatin C içeren formüller ile korelasyonu gösterilmiştir.

Çalışmamızda Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ile benzer olarak diyabet süresi ile serum ürik asit ve Sistatin C düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Tanı yaşına göre değerlendirdiğimizde; serum ürik asit düzeyi ile istatistiksel anlamlı bir sonuca rastlamazken iyi kontrol grubunda sistatin C ile tanı yaşı arasında pozitif korelasyon saptadık. İyi kontrol grubumuzun tanı yaşının daha yüksek olması ve sistatin C düzeyindeki yaşa bağlı değişiklikler bu bulguyu açıklayabilir. İleri incelemeler ile elde edilen bu sonucun doğrulanmasını gerekmektedir.

Bazı yazarlar, diyabet süresi ile artan mikroalbuminüri riskini (364, 365) gösterirken, bazıları anlamlı ilişki saptamamıştır (159, 366) . Biz de çalışmamızda diyabet süresi ve tanı yaşı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamadık. Prepubertal çocuklarda mikroalbuminürinin nadirliği ve daha çok ergenlik döneminde ortaya çıkması nedeniyle daha uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Papadopoulou-Marketou ve ark. (309) ' ın yaptıkları çalışmadan farklı olarak iyi kontrol grubumuzda Grubb formülü ile hesaplanmış GFR ile tanı yaşı arasında negatif korelasyon saptarken, diyabet süresi ile pozitif korelasyon saptadık. Tanı öncesi hiperglisemik geçirilen dönemin etkileri ve T1DM mikrovasküler komplikasyonlarının ortalama ortaya çıkış süreleri elde etiğimiz sonucu açıklamaktadır, ancak sonucun kötü kontrol grubunda da doğrulanması için daha fazla çalışma gereklidir.

Çalışmamızın, örnekleminin sayısı ve vaka kontrol tasarımı göz önüne alındığında, herhangi bir nedensel çıkarımda bulunamayacağımız kısıtlılıklar meydana gelmiştir. Çalışma grubumuzun prepubertal olgulardan oluşması, kısa diyabet süresine sahip hasta grubu ile çalışmamıza neden olmuştur, mikrovasküler komplikasyonların laboratuvar bulgularının incelenmesi için daha uzun takip süreli çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri, böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olan GFR' yi ölçmemiş olmamızdır (367). Bununla birlikte, filtrasyon belirtecinin intravenöz enjeksiyonunu gerektirdiğinden, özellikle çocuklarda uygulanması klinik ve etik olarak zor olacağından biz de böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için tahmini GFR hesaplama yöntemlerini kullandık.

Hipergliseminin böbrek fizyolojisi ve GFR ölçümü üzerindeki etkisi (368) vaka kontrol çalışmalarında iyi tanınmasına rağmen, eşzamanlı kan glukozunun hesaplanan GFR üzerindeki etkisi bu çalışmada incelenmemiş, potansiyel açıklayıcı değişkenler olarak kan glukoz konsantrasyonları değil sadece diyabet durumu düşünülmüştür. Bunun yanı sıra; beslenme düzeni ürik asit konsantrasyonları ile yakından ilişkilidir (369, 370). Ürik asit konsantrasyonlarını artırabilecek diyet faktörleri: alkol tüketimi ve et, deniz ürünleri, baklagiller gibi pürinden zengin gıdalar, çeşitli sebzeler ve fruktozdur (370). Çalışma tasarlanırken bu durum göz ardı edilmiştir.

Literatürü taradığımızda daha önce sadece prepubertal T1DM hastalarından oluşan bir çalışmaya rastlamadık. T1DM tanılı hasta popülasyonunda ürik asit ile ilgili az miktarda çalışma bulunmakta olup; daha önce serum ürik asit düzeyi ile serum kreatinin ve HbA1c seviyelerini karşılaştıran bir çalışma bulamadık.

Çalışmamız literatürle paralel olarak prepubertal T1DM hasta grubunda da GFR tahmininde sistatin C' nin kullanılabileceğini göstermiştir. Ürik asitin sistatin C ile pozitif korelasyonu erken dönem böbrek hasarının tespitinde serum ürik asit seviyelerinin de göz önüne alınabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz ilişkilerin T1DM mikrovasküler komplikasyonlarının erken tanısında ve klinik izleminde önemli etkileri olabilir. Farklı yaş grupları için anlamlı ilişkiler oluşturmak, klinik yaklaşımda hali hazırda kullanılan yolları değerlendirmek ve terapötik temeller oluşturmak için önemlidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada prepubertal T1DM hastalarında serum sistatin C, ürik asit, HbA1c değerleri ve mikroalbuminürinin birbirleri ile olan ilişkisi, aynı demografik özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılmış olup aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Prepubertal T1DM tanılı hastaların da literatürde pubertal hastalarda gösterildiği gibi serum sistatin C seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır. Klinikteki öneminin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Prepubertal sağlıklı çocuklarda erkek cinsiyette daha yüksek serum sistatin C düzeyi varken, T1DM grubunda cinsiyete göre farklılık gözlenmemiştir. Sistatin C üretiminin fizyolojisinde cinsiyete göre bir farklılık olduğunu düşündürse de bu alanda daha fazla çalışma yapılmalıdır.
- Obez olmayan prepubertal çocuklarda VKİ ile serum sistatin C düzeyleri arasında ilişki yoktur.
- HbA1c ile serum sistatin C ve ürik asit arasında saptanan negatif korelasyonun klinikteki önemi belirsizliğini korumasına rağmen, bu sonuçlar kötü kontrollü diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonlar açısından daha dikkatli izlenmesini gerektirmektedir.
- Böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken kullanılan GFR' nin ölçümünde sistatin C' nin kreatinine göre daha üstün olduğu bilinmekte olup, çalışmamızda sistatin C ile GFR-Schwartz arasında negatif korelasyon gösterilmiştir, kreatinin ile GFR-Grubb formülü arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- Nefropati izleminde serum sistatin C seviyesi GFR <90 ml/dk/1.73m2 olan hastaları saptamada serum ürik asit seviyesi ve mikroalbuminüriye göre daha üstün olabilir.
- Hasta grubunda ürik asit GFR ile negatif korelasyon gösterirken, Sistatin C ile pozitif korelasyon göstermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç ürik asitin T1DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyonlarının klinik izleminde böbrek fonksiyonları için kullanılabilirliğini gündeme getirmektedir.

- Çalışmamızda serum ürik asit ve mikroalbuminüri arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulamasak da, daha büyük çalışmalarla aralarındaki ilişkinin ortaya çıkarılması T1DM tanılı çocuk hastalarının izleminde klinik yarar sağlayacaktır.
- Mikroalbuminürinin GFR ile olan ilişkisi klinik izlemde yol gösterici olacak parametrelerden biridir. Çalışmamızda sadece T1DM grubunda GFR- Grubb ile arasında negatif korelasyon bulsak da, daha geniş ölçekli çalışmalar ile araştırılması dikkate değerdir.

7. ÖZET

Tip1 Diabetes Mellituslu Çocukların Serum Sistatin C ve Ürik Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Prepubertal tip 1 DM olan hastalarda kronik hastalık izleminde oluşabilecek olan nefropatinin saptanmasında sistatin C' nin GFR belirlemede kreatinine göre üstünlüğünün araştırılması, serum sistatin C ve ürik asit düzeyi arasındaki ilişki, serum ürik asit düzeyinin mikroalbuminüri ile ilişkisi, erken dönem böbrek hasarını göstermede kullanılabilirliliği, iyi glisemik kontrol ve kötü glisemik kontrole göre bu parametrelerin birbiri ile karşılaştırılması, hastaların izleminde kullanılan HbA1c ile ilişkisinin incelenmesi, böylece bu parametrelerin nefropati taraması, araştırılması ve erken saptanmasında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Araştırmaya 2-11 yaş aralığındaki prepubertal Tip 1 DM'li olgular ve benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılardan şu klinik değişkenler toplandı: boy, kilo, VKİ, yaş, cinsiyet, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, BUN, kreatinin, ürik asit, CRP, ALT, hemogram, sT4, TSH, sistatin C, HbA1c, idrarda mikroalbumin, idrarda kreatinin.

Bulgular: Çalışmaya 102 sağlıklı kontrol ve 102 tip 1 DM tanılı hasta grubu olmak üzere toplam 204 hasta dahil edildi. Hasta grubunun medyan yaşı 93 (IQR: 72-118) ay ve %57,8'i erkek; kontrol grubunun medyan yaşı 86 (IQR: 70-102) ay ve %58,8'i erkekti. Çalışma gruplarının yaş (p=0,303), VKİ (p=0,086), VKİ sapma (p=0,268), DKB değerleri (p=0,128), cinsiyet (p=0,887) ve tansiyon persentil dağılımları (p=0,170) istatistiksel açıdan benzer bulundu. Sistatin C (p<0,001) ve ürik asit değerleri (p<0,001) tip 1 DM tanılı hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Tip 1 DM hasta grubunda, ürik asit ile sistatin C arasında pozitif yönde zayıf (r=0,354; p<0,001), GFR-Grubb ile negatif yönde zayıf (r=-0,342; p<0,001) ve HbA1c ile negatif yönde çok zayıf (r=-0,198; p=0,046) bir korelasyona rastlandı. Tip1 DM hasta grubunda, sistatin C ile GFR-Schwartz (r=-0,215; p=0,030) ve HbA1c (r=-0,221; p=0,025) ile negatif yönde zayıf korelasyon saptandı. Tip 1 DM hastalarında, mikroalbuminuri ile VKİ (r=-0,212; p=0,031), VKİ sapma (r=-0,210; p=0,034), HbA1c (r=-0,215; p=0,030) ve GFR-CKID (r=-0,210; p=0,034) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: Prepubertal T1DM hastalarında sistatin C seviyesini düşük saptadık. HbA1c ile serum sistatin C ve ürik asit arasında saptanan negatif korelasyon kötü kontrollü diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonlar daha açısından dikkatli izlenmesini gerektirmektedir. Ürik asitin, GFR ile negatif korelasyon gösterirken, Sistatin C ile pozitif korelasyon göstermesi, ürik asitin T1DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyonlarının klinik izleminde böbrek fonksiyonları için kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus, sistatin C, ürik asit, mikroalbuminüri

8. ABSTRACT

Evaluation of Serum Cystatin C and Uric Acid Levels of Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Objectives: Investigation of the superiority of cystatin C over creatinine in determining GFR in the detection of nephropathy that may occur during chronic disease follow-up in patients with prepubertal type 1 DM, relationship between serum cystatin C and uric acid levels, usability to demonstrate early-stage kidney damage, comparison of these parameters with each other according to good glycemic control and poor glycemic control, examining the relationship with HbA1c used in the follow-up of patients. Thus, it is aimed to evaluate the usability of these parameters in the screening, investigation and early detection of nephropathy.

Design and Methods: Prepubertal Type 1 DM cases between the ages of 2-11 and a control group with similar demographic characteristics were included in the study. The following clinical variables were collected from all participants: height, weight, BMI, age, gender, age of onset of diabetes, duration of diabetes, BUN, creatinine, uric acid, CRP, ALT, hemogram, sT4, TSH, cystatin C, HbA1c, microalbumin in urine, creatinine in urine.

Results: A total of 204 patients, including 102 healthy controls and 102 patients with type 1 DM, were included in the study.The median age of the patient group was 93 (IQR: 72-118) months and 57.8% were male; The median age of the control group was 86 (IQR: 70-102) months and 58.8% were male. Age, BMI, BMI deviation, DBP values (p=0.128), gender and blood pressure percentile distributions of the study groups were statistically similar. Cystatin C (p<0.001) and uric acid values (p<0.001) were significantly lower in the group of patients diagnosed with type 1 DM. Type 1 DM in patients with uric acid C sistatin weak positive correlation (r=0,354; p<0.001), GFR-with Grubb weak in the negative direction (r=-0,342; p<0.001) and HbA1c with very weak in the negative direction (r=-0,198; p=0,046) demonstrated a correlation. In the DM type 1 patient group, there was a weak negative correlation between cystatin C and GFR-Schwartz (r=-0.215; p=0.030) and HbA1c (r=-0.221; p=0.025). In type 1 DM patients, a weak negative correlation was found between microalbuminuria and BMI (Dec=-0.212; p=0.031), BMI deviation (r=-0.210; p=0.034), HbA1c (r=-0.215; p=0.030) and GFR-CKID (r=-0.210; p=0.034).

Conclusions: We found low cystatin C levels in prepubertal T1DM patients. The negative correlation between HbA1c and serum cystatin C and uric acid requires more careful monitoring of poorly controlled diabetes patients for microvascular complications. The fact that uric acid has a negative correlation with GFR and a positive correlation with Cystatin C has raised the issue of the availability of uric acid for kidney function in the clinical follow-up of microvascular complications of patients diagnosed with T1DM.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, cystatin C, uric acid, microalbuminuria

9. KAYNAKLAR

1. Sperling MA. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. 1768 p.
2. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). Diabetologia. 1979;17(6):357-60.
3. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2005;6(4):213-20.
4. Writing Group for the SfDiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA. 2007;297(24):2716-24.
5. Zalloua PA, Terwedow H, Shbaklo H, Halaby G, Xu X, Azar ST. Host and environmental factors defining the epidemiology of type 1 diabetes mellitus in a group of Lebanese children and young adults. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16(5):759-69.
6. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. Diabet Med. 2011;28(7):811-4.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. The Lancet. 2009;373(9680):2027-33.
8. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. Acta Paediatr. 2003;92(6):737-9.
9. Karvonen M, Pitkäniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. Diabetes Care. 1999;22(7):1066-70.
10. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2013;13(6):795-804.

11. Harjutsalo V, Pongrac Barlovic D, Groop PH. Long-term population-based trends in the incidence of cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes from Finland: a retrospective, nationwide, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(9):575-85.

12. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promot Perspect. 2020;10(2):98-115.

13. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med. 2017;34(3):405-10.

14. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes. 2002;51(12):3353-61.

15. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. BMC Public Health. 2015;15:255.

16. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. JAMA. 2021;326(8):717-27.

17. Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(2):174-92.

18. Zheng Y, Wang Z, Zhou Z. miRNAs: novel regulators of autoimmunity-mediated pancreatic β-cell destruction in type 1 diabetes. Cellular & Molecular Immunology. 2017;14(6):488-96.

19. Siewko K, Maciulewski R, Zielinska-Maciulewska A, Poplawska-Kita A, Szumowski P, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Interleukin-6 and Interleukin-15 as Possible Biomarkers of the Risk of Autoimmune Diabetes Development. BioMed Research International. 2019;2019:4734063.

20. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocrine Connections. 2018;7:R38 - R46.

21. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. Genes Immun. 2002;3(5):235-49.

22. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(11):1921-9.
23. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. BMJ. 1999;318(7185):698-702.
24. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. N Engl J Med. 2008;359(26):2849-50.
25. Cudworth AG, Woodrow JC. Letter: HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet. 1974;2(7889):1153.
26. Lee KH, Wucherpfennig KW, Wiley DC. Structure of a human insulin peptide-HLA-DQ8 complex and susceptibility to type 1 diabetes. Nat Immunol. 2001;2(6):501-7.
27. Hu X, Deutsch AJ, Lenz TL, Onengut-Gumuscu S, Han B, Chen WM, et al. Additive and interaction effects at three amino acid positions in HLA-DQ and HLA-DR molecules drive type 1 diabetes risk. Nat Genet. 2015;47(8):898-905.
28. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(1):a007732.
29. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, Simell O, Toppari J, Veijola R, et al. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. Pediatr Diabetes. 2016;17 Suppl 22:8-16.
30. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(38):14074-9.
31. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Jr., Zalcberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. Nat Genet. 1997;15(3):293-7.

32. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. Nat Genet. 1997;15(3):289-92.

33. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science. 2008;322(5899):271-5.

34. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet. 1996;5(7):1075-80.

35. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? Genes Immun. 2000;1(3):170-84.

36. Vella A, Cooper JD, Lowe CE, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. Localization of a type 1 diabetes locus in the IL2RA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. Am J Hum Genet. 2005;76(5):773-9.

37. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. Nat Genet. 2007;39(7):857-64.

38. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet. 2006;38(6):617-9.

39. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. Nat Genet. 2008;40(12):1399-401.

40. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. Lancet. 1978;1(8055):57-60.

41. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella vaccination in Australia: 1. A five-year follow-up of vaccinated schoolgirls. Med J Aust. 1978;2(3):83-5.

42. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, Marselli L, Masini M, Dionisi S, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulitis in recent-onset type 1 diabetic patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(12):5115-20.

43. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the beta cells? Nat Rev Endocrinol. 2016;12(5):263-73.
44. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. Lancet. 1988;2(8601):1-4.
45. Jun H-S, Yoon J-W. A New Look at Viruses in Type 1 Diabetes. ILAR Journal. 2004;45(3):349-74.
46. Kimpimaki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. Diabetologia. 2001;44(1):63-9.
47. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. Jama. 2003;290(13):1721-8.
48. Elenberg Y, Shaoul R. The role of infant nutrition in the prevention of future disease. Front Pediatr. 2014;2:73.
49. Chmiel R, Beyerlein A, Knopff A, Hummel S, Ziegler AG, Winkler C. Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes. Acta Diabetol. 2015;52(3):621-4.
50. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes Care. 2011;34(6):1301-5.
51. Lamb MM, Simpson MD, Seifert J, Scott FW, Rewers M, Norris JM. The association between IgG4 antibodies to dietary factors, islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. PLoS One. 2013;8(2):e57936.
52. Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15(5):323-7.

53. Funda DP, Kaas A, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K. Gluten-free but also gluten-enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):59-63.

54. Sildorf SM, Fredheim S, Svensson J, Buschard K. Remission without insulin therapy on gluten-free diet in a 6-year old boy with type 1 diabetes mellitus. BMJ Case Rep. 2012;2012.

55. Marietta EV, Gomez AM, Yeoman C, Tilahun AY, Clark CR, Luckey DH, et al. Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome. PLoS One. 2013;8(11):e78687.

56. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90(1-5):449-52.

57. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinology. 2005;146(4):1956-64.

58. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(2):161-70.

59. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017;18(2):153-65.

60. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027-33.

61. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Care. 2014;37(2):402-8.

62. You WP, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4(1):e000161.

63. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. New England Journal of Medicine. 2017;376(15):1419-29.

64. Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulitis: new model of diabetes mellitus. Science. 1976;193(4251):415-7.

65. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. BMJ. 1990;300(6735):1302-6.

66. Myers MA, Mackay IR, Rowley MJ, Zimmet PZ. Dietary microbial toxins and type 1 diabetes--a new meaning for seed and soil. Diabetologia. 2001;44(9):1199-200.

67. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. Endocrine Reviews. 2015;36(3):245-71.

68. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med. 2000;343(10):702-9.

69. Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting Edge: Control of CD8⁺ T Cell Activation by CD4⁺CD25⁺ Immunoregulatory Cells. The Journal of Immunology. 2001;167(3):1137-40.

70. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. The Journal of Clinical Investigation. 2002;109(1):131-40.

71. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(4):219-26.

72. Atkinson M, Maclaren N. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1994;331:1428.

73. Cunha DA, Igoillo-Esteve M, Gurzov EN, Germano CM, Naamane N, Marhfour I, et al. Death protein 5 and p53-upregulated modulator of apoptosis mediate the endoplasmic reticulum stress-mitochondrial dialog triggering lipotoxic rodent and human beta-cell apoptosis. Diabetes. 2012;61(11):2763-75.

74. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. Diabetologia. 2014;57(7):1500-1.

75. Grieco FA, Sebastiani G, Juan-Mateu J, Villate O, Marroqui L, Ladriere L, et al. MicroRNAs miR-23a-3p, miR-23b-3p, and miR-149-5p Regulate the Expression of Proapoptotic BH3-Only Proteins DP5 and PUMA in Human Pancreatic beta-Cells. Diabetes. 2017;66(1):100-12.

76. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature. 1990;347(6289):151-6.

77. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. Diabetes. 1998;47(4):566-9.

78. Wenzlau J, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar S, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. PNAS. 2007;104:17040.

79. Wenzlau J, Walter M, Gardner T, Frisch L, Yu L, Eisenbarth G, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95:4712.

80. Verge C, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson R, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996;45:926.

81. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4047-58.

82. Ozougwu J, Obimba K, Belonwu C, Unakalamba C. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Journal of physiology and pathophysiology. 2013;4(4):46-57.

83. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. pediatr Rev. 2008;29(11):374-84.

84. SM Raju BR. Illustrated Medical Biochemistry. 2nd Edition ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2010.

85. Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 Diabetes: Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Care, and Research. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. 2012;42(10):269-91.
86. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2016;39(Supplement_1):S13-S22.
87. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41(12):2648-68.
88. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Pediatr Rev. 2008;29(11):374-84; quiz 85.
89. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:115-35.
90. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212.
91. Aycan Z. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği; 2018.
92. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. Pediatrics. 2001;108(5):1175-9.
93. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003;26(8):2359-64.
94. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Paediatr Drugs. 2014;16(2):141-50.
95. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F, European Society for Paediatric E, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the

American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2007;30(6):1653-62.

96. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Authors obotTDS. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.

97. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:105-14.

98. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes Care. 2013;36(7):2009-14.

99. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. Diabetes Care. 1990;13(4):427-33.

100. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN, Group DER. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. Diabetes. 2008;57(4):995-1001.

101. Donaghue KC, Fung AT, Hing S, Fairchild J, King J, Chan A, et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. Diabetes Care. 1997;20(1):77-80.

102. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:136-54.

103. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:205-26.

104. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37(1):9-16.

105. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a

systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(3):198-206.

106. Lind M, Svensson AM, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2015;372(9):880-1.

107. Tolu Kendir Ö. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısı İle İzlenmekte Olan Çocukların Metabolik Kontrolü İle Nörokognitif Fonksiyonları Arasındaki İlişki [Uzmanlık Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2010.

108. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2014;15 Suppl 20:180-92.

109. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:178-92.

110. Jones TW, Group IHGW. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(3):354-5.

111. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). Compr Physiol. 2013;3(3):1309-36.

112. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatrics. 2014;133(4):e938-45.

113. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:155-77.

114. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 1983;309(3):159-69.

115. Harris GD, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. J Pediatr. 1988;113(1 Pt 1):65-8.

116. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 2015;372(20):1969-70.

117. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2004;145(2):164-71.

118. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. J Pediatr. 2008;153(4):541-6.

119. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. Diabetes. 2008;57(10):2588-94.

120. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child. 2001;85(1):16-22.

121. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2005;146(5):688-92.

122. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. Pediatr Diabetes. 2006;7(2):75-80.

123. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 1990;13(1):22-33.

124. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. N Engl J Med. 2001;344(4):264-9.

125. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia. 2006;49(9):2002-9.

126. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis in Diabetic Ketoacidosis Confirmed by The Modified Base Excess Method. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2390-5.

127. Ileri NS, Buyukasik Y, Karaahmetoglu S, Ozatli D, Sayinalp N, Ozcebe OI, et al. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. Haemostasis. 1999;29(6):318-25.
128. Bilici M, Tavil B, Dogru O, Davutoglu M, Bosnak M. Diabetic ketoasidosis is associated with prothrombotic tendency in children. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28(5):418-24.
129. Foster JR, Morrison G, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis-associated stroke in children and youth. Stroke Res Treat. 2011;2011:219706.
130. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med. 2001;345(6):417-23.
131. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child. 2002;86(3):204-5.
132. Sasiadek MJ, Sosnowska-Pacuszko D, Zielinska M, Turek T. Cerebral venous thrombosis as a first presentation of diabetes. Pediatr Neurol. 2006;35(2):135-8.
133. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med. 1997;14(1):29-34.
134. Graham PL, 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. Ann Intern Med. 2006;144(5):318-25.
135. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. BMC Infect Dis. 2018;18(1):67.
136. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes Care. 2018;41(3):513-21.
137. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(5):348-55.
138. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. Clin Dermatol. 2011;29(3):300-5.

139. Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, Kramer D, Delalande F, Franek E, et al. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Versus Originator Insulin Aspart in People with Diabetes Treated for 26 Weeks with Multiple Daily Injections in Combination with Insulin Glargine: A Randomized Open-Label Trial (GEMELLI 1). Diabetes Technol Ther. 2020;22(2):85-95.
140. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in Young Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2002;25(3):634-.
141. Mahmud FH, Elbarbary NS, Frohlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:275-86.
142. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. J Reprod Med. 2000;45(1):1-5.
143. Codner E, Cassorla F. Puberty and Ovarian Function in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus. Hormone Research in Paediatrics. 2009;71(1):12-21.
144. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW, Initiative DPVS, et al. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. Pediatr Diabetes. 2010;11(5):357-63.
145. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5163-70.
146. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058-70.
147. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Eur Heart J. 2013;34(31):2436-43.
148. Stefansson E. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents: response to Maguire et al. Diabetes Care. 2006;29(1):178; author reply -9.

149. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H, FinnDiane Study G. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. Diabetes care. 2010;33(6):1315-9.

150. American Diabetes A. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S180-S99.

151. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2004;350(1):48-58.

152. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(6):1300-6.

153. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes Care. 2013;36(12):3903-8.

154. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-40.

155. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:262-74.

156. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28(1):164-76.

157. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6616):156-60.

158. Rossing P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. Diabetologia. 2006;49(1):11-9.

159. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. Diabetes Care. 2004;27(4):955-62.

160. Svensson M, Nyström L, Schön S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. Diabetes Care. 2006;29(3):538-42.
161. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. Diabetes Care. 1998;21(6):1019-23.
162. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care. 1999;22(3):495-502.
163. Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsell DR, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. Kidney Int. 2005;68(4):1740-9.
164. Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2008;23(4):507-25.
165. Said SM, Nasr SH. Silent diabetic nephropathy. Kidney Int. 2016;90(1):24-6.
166. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380(9854):1662-73.
167. Babazono T, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Ohta M, Suzuki K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Care. 2009;32(8):1518-20.
168. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int. 1995;47(6):1703-20.
169. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. Am J Ophthalmol. 2000;129(5):704-5.
170. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Effect of intensive therapy on the

microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002;287(19):2563-9.

171. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003;290(16):2159-67.

172. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Factors predictive of nephropathy in DCCT Type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. Diabet Med. 2003;20(7):580-5.

173. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. Diabetes Care. 1999;22(9):1555-60.

174. Gallego PH, Bulsara MK, Frazer F, Lafferty AR, Davis EA, Jones TW. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia. Pediatr Diabetes. 2006;7(3):165-72.

175. Lane PH. Diabetic kidney disease: impact of puberty. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283(4):F589-600.

176. Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, et al. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study. Diabetes Care. 2003;26(5):1456-61.

177. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. Diabetes. 1992;41(9):1035-41.

178. 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):1151-7.

179. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care. 2004;27 Suppl 1:S79-83.
180. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. J Diabetes Complications. 1994;8(3):166-73.
181. Lydakis C, Lip GY. Microalbuminuria and cardiovascular risk. QJM. 1998;91(6):381-91.
182. Abdelhafiz AH, Ahmed S, El Nahas M. Microalbuminuria: marker or maker of cardiovascular disease. Nephron Exp Nephrol. 2011;119 Suppl 1:e6-10.
183. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. Pediatr Nephrol. 2011;26(11):1957-65.
184. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1996;5(3):219-23.
185. Jarraya F, Lakhdar R, Kammoun K, Mahfoudh H, Drissa H, Kammoun S, et al. Microalbuminuria: a useful marker of cardiovascular disease. Iran J Kidney Dis. 2013;7(3):178-86.
186. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
187. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. Clin Lab Med. 2006;26(3):635-53, vi-vii.
188. Sheth JJ. Diabetes, microalbuminuria and hypertension. Clin Exp Hypertens. 1999;21(1-2):61-8.
189. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? Diabetologia. 2008;51(5):714-25.
190. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med. 1984;310(6):356-60.
191. Viberti G. Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. Diabetes Care. 1988;11(10):840-5.

192. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. American journal of kidney diseases. 2002;40(2):221-6.
193. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. Mol Cancer Res. 2004;2(3):183-95.
194. Henskens YM, Veerman EC, Nieuw Amerongen A. Cystatins in health and disease. Biological Chemistry-Hoppe Seyler. 1996;377(2):71-86.
195. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. Clin Chem. 1999;45(10):1856-8.
196. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child. 2000;82(1):71-5.
197. Andersen TB, Erlandsen EJ, Frøkiær J, Eskild-Jensen A, Brøchner-Mortensen J. Comparison of within- and between-subject variation of serum cystatin C and serum creatinine in children aged 2–13 years. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2010;70(1):54-9.
198. Ridefelt P, Aldrimer M, Rodoo PO, Niklasson F, Jansson L, Gustafsson J, et al. Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect ci8200 instrument. Clin Chem Lab Med. 2012;50(5):845-51.
199. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. Pediatr Nephrol. 2009;24(5):929-41.
200. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, et al. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. Clin Exp Nephrol. 2013;17(6):872-6.
201. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr Nephrol. 1998;12(2):125-9.

202. Ziegelasch N, Vogel M, Muller E, Tremel N, Jurkutat A, Loffler M, et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. Pediatr Nephrol. 2019;34(3):449-57.

203. Takuwa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. Pediatr Int. 2002;44(1):28-31.

204. Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. Clin Chem. 2002;48(7):1123-6.

205. Wiesli P, Schwegler B, Spinas GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. Clin Chim Acta. 2003;338(1-2):87-90.

206. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med. 2001;39(9):850-7.

207. Maahs DM, Prentice N, McFann K, Snell-Bergeon JK, Jalal D, Bishop FK, et al. Age and sex influence cystatin C in adolescents with and without type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(11):2360-2.

208. Kanakatti Shankar R, Dolan LM, Isom S, Saydah S, Maahs DM, Dabelea D, et al. Serum cystatin C in youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Res Clin Pract. 2017;130:258-65.

209. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):571-90.

210. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. Pediatr Nephrol. 1999;13(6):501-5.

211. Lupovitch A. More accurate alternatives to serum creatinine for evaluating glomerular filtration rate. Clin Chem. 2002;48(12):2297-8; author reply 8.

212. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.

213. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2008;51(3):395-406.

214. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-37.

215. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem. 1994;40(10):1921-6.

216. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. Clin Chem. 1998;44(6 Pt 1):1334-8.

217. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chim Acta. 2000;297(1-2):55-66.

218. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): The Program; 2002.

219. Laing S, Swerdlow A, Slater S, Burden A, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003;46(6):760-5.

220. Bökenkamp A, Herget-Rosenthal S. Urinary cystatin C as a marker of GFR? A word of caution. Pediatric Nephrology. 2004;19(12):1429-.

221. Pavićević S, Peco-Antić A. Cystatin C: our experience. Pediatric Nephrology. 2005;20(6):842-3.

222. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? Clin Chem. 1997;43(6 Pt 1):1077-8.

223. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. Pediatrics. 1998;101(5):875-81.
224. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. Clin Biochem. 2005;38(1):1-8.
225. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Clarke S, Power DA, MacIsaac RJ. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2008;82 Suppl 1:S30-7.
226. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. J Intern Med. 2004;256(6):510-8.
227. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem. 2007;53(3):480-8.
228. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-37.
229. 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.
230. Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy. Adv Ther. 2015;32(12):1177-91.
231. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol. 2016;213:8-14.
232. Xiong Q, Liu J, Xu Y. Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. Int J Endocrinol. 2019;2019:9691345.
233. Wang C, Pan Y, Zhang QY, Wang FM, Kong LD. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. PLoS One. 2012;7(6):e38285.

234. Stirpe F, Della Corte E, Bonetti E, Abbondanza A, Abbati A, De Stefano F. Fructose-induced hyperuricaemia. Lancet. 1970;2(7686):1310-1.
235. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2008;59(1):109-16.
236. Bjornstad P, Lanaspa MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. Diabetologia. 2015;58(9):1993-2002.
237. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, Dekker MG, Scholey JW, Miller JA. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2006;17(6):1703-9.
238. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. Adv Chronic Kidney Dis. 2012;19(6):358-71.
239. Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. Nephron. 1975;14(1):7-20.
240. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. Am J Kidney Dis. 1998;32(6):917-33.
241. Neogi T. Gout. New England Journal of Medicine. 2011;364(5):443-52.
242. Gibson TJ. Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(2):217-22.
243. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. J Pediatr. 1996;128(6):731-41.
244. Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. J Nutr Metab. 2019;2019:3480718.
245. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, Beulens JW, Asselbergs FW, Huerta JM, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015;64(8):3028-36.
246. Li X, Meng X, Gao X, Pang X, Wang Y, Wu X, et al. Elevated Serum Xanthine Oxidase Activity Is Associated With the Development of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. Diabetes Care. 2018;41(4):884-90.
247. Shani M, Vinker S, Dinour D, Leiba M, Twig G, Holtzman EJ, et al. High Normal Uric Acid Levels Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in

Lean, Normoglycemic Healthy Women. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(10):3772-8.

248. Anothaisintawee T, Lertrattananon D, Thamakaison S, Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Thakkinstian A. Direct and Indirect Effects of Serum Uric Acid on Blood Sugar Levels in Patients with Prediabetes: A Mediation Analysis. J Diabetes Res. 2017;2017:6830671.

249. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. J Hypertens. 2018;36(7):1492-8.

250. Chen YY, Kao TW, Yang HF, Chou CW, Wu CJ, Lai CH, et al. The association of uric acid with the risk of metabolic syndrome, arterial hypertension or diabetes in young subjects- An observational study. Clin Chim Acta. 2018;478:68-73.

251. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. Acta Diabetol. 2018;55(8):835-42.

252. Jaap AJ, Tooke JE. Pathophysiology of microvascular disease in non-insulin-dependent diabetes. Clin Sci (Lond). 1995;89(1):3-12.

253. Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, Russo A, Rezzola S, Costagliola C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications. Diabetes Metab. 2019;45(6):517-27.

254. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. Can J Diabetes. 2015;39(3):239-46.

255. Chang YH, Lei CC, Lin KC, Chang DM, Hsieh CH, Lee YJ. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus-a 4.6-year cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):557-64.

256. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;282(6):F991-7.

257. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. Cardiorenal Med. 2013;3(3):208-20.

258. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(11):1921-9.

259. Li GX, Jiao XH, Cheng XB. Correlations between blood uric acid and the incidence and progression of type 2 diabetes nephropathy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(2):506-11.

260. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)]. Acta Diabetol. 2016;53(4):599-607.

261. Latif H, Iqbal A, Rathore R, Butt NF. Correlation between Serum Uric Acid Level and Microalbuminuria in Type-2 Diabetic Nephropathy. Pak J Med Sci. 2017;33(6):1371-5.

262. Pizarro MH, Santos DC, Barros BSV, de Melo LGN, Gomes MB. Serum uric acid and renal function in patients with type 1 diabetes: a nationwide study in Brazil. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2018;10(1):22.

263. Wang J, Yu Y, Li X, Li D, Xu C, Yuan J, et al. Serum uric acid levels and decreased estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes: A cohort study and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(7):e3046.

264. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Lai V, Scholey JW, Yip PM, et al. Plasma uric acid effects on glomerular haemodynamic profile of patients with uncomplicated Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2016;33(8):1102-11.

265. Klisic A, Kocic G, Kavaric N, Jovanovic M, Stanisic V, Ninic A. Xanthine oxidase and uric acid as independent predictors of albuminuria in patients with diabetes mellitus type 2. Clin Exp Med. 2018;18(2):283-90.

266. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? Hypertension. 2003;41(6):1183-90.

267. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3553-62.

268. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. Curr Diab Rep. 2013;13(4):550-9.

269. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. The American Journal of Clinical Nutrition. 1991;54(6):1129S-34S.

270. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. J Hypertens. 2010;28(6):1234-42.

271. Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. J Clin Invest. 1997;99(1):144-50.

272. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. Am J Med. 2004;117(2):109-17.

273. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Soc Nephrol. 2006;17(5):1466-71.

274. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. J Hypertens. 2008;26(2):269-75.

275. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001;38(5):1101-6.

276. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. Kidney Int. 2005;67(1):237-47.

277. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. Int J Clin Pract. 2005;59(11):1276-82.

278. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. Biochem Biophys Res Commun. 2014;447(4):707-14.

279. Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, Hribal ML, Sciacqua A, Andreozzi F, et al. Uric Acid Impairs Insulin Signaling by Promoting Enpp1 Binding to Insulin Receptor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:98.

280. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric Acid-Lowering Treatment With Benzbromarone in Patients With Heart Failure. Circulation: Heart Failure. 2010;3(1):73-81.

281. Perticone F, Maio R, Sciacqua A, Andreozzi F, Iemma G, Perticone M, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension. Diabetes. 2008;57(1):167-71.

282. Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. Diabetes. 2011;60(4):1258-69.

283. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13(12):2888-97.

284. Kim SM, Choi YW, Seok HY, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, et al. Reducing serum uric acid attenuates TGF-beta1-induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. Nephron Exp Nephrol. 2012;121(3-4):e109-21.

285. Diwan V, Mistry A, Gobe G, Brown L. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. J Pharmacol Toxicol Methods. 2013;68(2):197-207.

286. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Ren Fail. 2012;34(4):510-20.

287. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;295(4):F1134-41.
288. Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, Zhang L, Yuzawa Y, Sanchez-Lozada LG, et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297(2):F481-8.
289. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. J Clin Invest. 1977;60(5):999-1007.
290. Ozsu S, Cosar AM, Aksoy HB, Bulbul Y, Oztuna F, Karahan SC, et al. Prognostic Value of Uric Acid for Pulmonary Thromboembolism. Respir Care. 2017;62(8):1091-6.
291. Yasutake Y, Tomita K, Higashiyama M, Furuhashi H, Shirakabe K, Takajo T, et al. Uric acid ameliorates indomethacin-induced enteropathy in mice through its antioxidant activity. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(11):1839-45.
292. Chiu C-C, Chen Y-T, Hsu C-Y, Chang C-C, Huang C-C, Leu H-B, et al. Association between previous history of gout attack and risk of deep vein thrombosis - a nationwide population-based cohort study. Scientific Reports. 2016;6(1):26541.
293. Kubota Y, McAdams-DeMarco M, Folsom AR. Serum uric acid, gout, and venous thromboembolism: The atherosclerosis risk in communities study. Thromb Res. 2016;144:144-8.
294. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(17):5963-7.
295. Hovind P, Rossing P, Johnson RJ, Parving H-H. Serum Uric Acid as a New Player in the Development of Diabetic Nephropathy. Journal of Renal Nutrition. 2011;21(1):124-7.
296. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51(3):170-9.
297. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States:

improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. Pediatrics. 2002;109(1):45-60.

298. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3).

299. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(11):1832-43.

300. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin Chem Lab Med. 2010;48(11):1619-21.

301. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 2012;82(4):445-53.

302. Akın ŞŞY, B. P.; Ersöz Gülçelik, N.; Karakaya, J.; Bayraktar, M.; Usman, A. Cystatin C Level in Prediabetic and Diabetic Patients. Southern Clinics of Istanbul Eurasia. 2017;1(28).

303. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20(8):1813-21.

304. Huang SH, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(2):274-80.

305. Marmarinos A, Garoufi A, Panagoulia A, Dimou S, Drakatos A, Paraskakis I, et al. Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. Clin Biochem. 2016;49(1-2):150-3.

306. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1777-85.

307. Chavers BM, Rheault MN, Foley RN. Kidney function reference values in US adolescents: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2008. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(8):1956-62.

308. Esezobor CI, Soriyan OO, Iroha E. Serum cystatin C levels in Nigerian children: reference intervals and relationship to demographic and anthropometric variables. West Afr J Med. 2011;30(3):188-92.
309. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kosteria I, Peppa M, Chrousos GP, Papassotiriou I, et al. NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. Hormones (Athens). 2015;14(2):232-40.
310. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. Am J Med. 2008;121(4):341-8.
311. Vupputuri S, Fox CS, Coresh J, Woodward M, Muntner P. Differential estimation of CKD using creatinine- versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index. Am J Kidney Dis. 2009;53(6):993-1001.
312. Salem NA-B, El Helaly RM, Ali IM, Ebrahim HAA, Alayooti MM, El Domiaty HA, et al. Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2020;21(5):846-55.
313. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. Obesity (Silver Spring). 2009;17(12):2121-6.
314. Stankute I, Radzeviciene L, Monstaviciene A, Dobrovolskiene R, Danyte E, Verkauskiene R. Serum Cystatin C as a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients. Medicina. 2022;58(2):218.
315. Konsouh MMF, Abeer AMA, Ghaffar HA, Sayed AOS, Abd AS, Ahmed EA, editors. Evaluation of Serum Cystatin C in Type 1 Diabetic Children and Adolescents as an Early Indicator of Diabetic Nephropathy2015.
316. Jeon EJ, Lee JH. Cystatin C as a Predictor for Diabetes according to Glycosylated Hemoglobin Levels in Korean Patients. Diabetes Metab J. 2016;40(1):32-4.
317. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications S. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1

diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care. 2001;24(6):1053-9.

318. Schultz CJ, Amin R, Dunger DB. Markers of microvascular complications in insulin dependent diabetes. Arch Dis Child. 2002;87(1):10-2.

319. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. Am J Hypertens. 2006;19(9):939-46.

320. Chae HW, Shin JI, Kwon AR, Kim HS, Kim DH. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients. J Korean Med Sci. 2012;27(7):784-7.

321. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, El-Lebedy D, Thabet EH. Serum Cystatin C and Tubular Urinary Enzymes as Biomarkers of Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2013;6:CMED.S12633.

322. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical Usefulness of Cystatin C for the Estimation of Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes: Reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. Diabetes Care. 2002;25(11):2004-9.

323. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33(4):278-85.

324. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. Am J Kidney Dis. 2005;46(2):233-41.

325. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Christiansen JS, Oxenboll B, Svendsen PA. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. The effect of antihypertensive treatment. Diabetes. 1983;32 Suppl 2:83-7.

326. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(9):1737-42.

327. Kramer CK, von Mühlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care. 2009;32(7):1272-3.

328. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(2):e56864.
329. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. J Hypertens. 2001;19(7):1209-15.
330. Bandaru P, Shankar A. Association between serum uric acid levels and diabetes mellitus. International journal of endocrinology. 2011;2011.
331. Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatidis K. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia. Nephron. 1991;59(1):21-6.
332. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: Is there a link? Curr Pharm Des. 2013;19(27):4930-7.
333. Meisinger C, Döring A, Stöckl D, Thorand B, Kowall B, Rathmann W. Uric acid is more strongly associated with impaired glucose regulation in women than in men from the general population: the KORA F4-Study. PLoS One. 2012;7(5):e37180.
334. Slominski B, Skrzypkowska M, Ryba-Stanislawowska M, Brandt A. Sex-related association of serum uric acid with inflammation, kidney function and blood pressure in type 1 diabetic patients. Pediatr Diabetes. 2018;19(5):1014-9.
335. Dai C, Wang C, Xia F, Liu Z, Mo Y, Shan X, et al. Age and Gender-Specific Reference Intervals for Uric Acid Level in Children Aged 5-14 Years in Southeast Zhejiang Province of China: Hyperuricemia in Children May Need Redefinition. Front Pediatr. 2021;9:560720.
336. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. J Adv Res. 2017;8(5):537-48.
337. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008;31(2):361-2.
338. Behradmanesh S, Horestani MK, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. J Res Med Sci. 2013;18(1):44-6.

339. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. Hypertension. 2006;48(6):1031-6.
340. Mene P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? J Hypertens. 2008;26(11):2085-92.
341. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Hypertension. 2012;59(4):811-7.
342. Bjornstad P, Paul Wadwa R, Sirota JC, Snell-Bergeon JK, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid and hypertension in adults: a paradoxical relationship in type 1 diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(4):283-8.
343. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. Kidney Int. 2010;77(1):57-64.
344. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. Circulation. 2007;115(2):173-9.
345. Codoner-Franch P, Ballester-Asensio E, Martinez-Pons L, Vallecillo-Hernandez J, Navarro-Ruiz A, del Valle-Perez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. Pediatr Nephrol. 2011;26(2):301-7.
346. Cui Y, Bu H, Ma X, Zhao S, Li X, Lu S. The Relation between Serum Uric Acid and HbA1c Is Dependent upon Hyperinsulinemia in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2016;2016:7184123.
347. Cook DG, Shaper A, Thelle D, Whitehead T. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. Postgraduate medical journal. 1986;62(733):1001-6.
348. 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):1668-71.

349. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(6):1865-9.
350. Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Serum uric acid predicts vascular complications in adults with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. Acta Diabetol. 2014;51(5):783-91.
351. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. Diabetes Care. 2010;33(6):1337-43.
352. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. Diabetes Care. 2014;37(1):226-34.
353. Lytvyn Y, Bjornstad P, Lovshin JA, Singh SK, Boulet G, Farooqi MA, et al. Association between uric acid, renal haemodynamics and arterial stiffness over the natural history of type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21(6):1388-98.
354. Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. Diabet Med. 2000;17(10):727-34.
355. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. Diabetes Care. 2007;30(10):2523-8.
356. Chowta NK, Pant P, Chowta MN. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. Indian J Nephrol. 2009;19(2):53-6.
357. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia. Clin Chem. 1992;38(9):1802-8.

358. Ruilope LM, Segura J. Predictors of the evolution of microalbuminuria. Hypertension. 2006;48(5):832-3.
359. Abd El-Maksoud AM, El Hefnawy MH, Yahya SM, Seoudi DM, Abdel-Ghaffar AR, Eskander EF, et al. Early predictors of microvascular complications in type 1 diabetic patients. Clin Biochem. 2009;42(13-14):1401-6.
360. Kundu D, Roy A, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ghosh E, Ray D. Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. Niger J Clin Pract. 2013;16(2):216-20.
361. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, Bognetti E, Paesano PL, Gianolli L, et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2006;55(9):2620-5.
362. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. BMJ. 1992;305(6861):1051-3.
363. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes. 2000;49(9):1399-408.
364. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, et al. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. Arch Dis Child. 1998;78(6):518-23.
365. Harvey JN, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. Diabet Med. 2004;21(1):26-31.
366. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2004;18(3):160-4.
367. Pasala S, Carmody JB. How to use… serum creatinine, cystatin C and GFR. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2017;102(1):37-43.
368. Bjornstad P, McQueen RB, Snell-Bergeon JK, Cherney D, Pyle L, Perkins B, et al. Fasting blood glucose--a missing variable for GFR-estimation in type 1 diabetes? PLoS One. 2014;9(4):e96264.

369. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(5):251-64.
370. Sluijs I, Beulens JW, van der AD, Spijkerman AM, Schulze MB, van der Schouw YT. Plasma uric acid is associated with increased risk of type 2 diabetes