

اپیدمیولوژی و عوامل خطر نفروپاتی در کودکان و نوجوانان دچار دیابت ملیتوس

افشین قلعه کلاب بهبهان: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، بیمارستان کودکان تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
آرزو حسن زاده: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، بیمارستان کودکان تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

Email: arezushojayi@gmail.com

سیامک شیوا: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
ربابه قرقره چی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
فخرالسادات مرتضوی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۳/۱۷ پذیرش: ۹۱/۶/۱۴

چکیده

زمینه و اهداف: دیابت ملیتوس شایع ترین بیماری متابولیک دوران کودکی می باشد که در دهه های اخیر، شیوع آن در تمام دنیا در حال افزایش است. از مهمترین عوارض مزمن و ماندگار هر دو نوع دیابت (تیپ یک و دو)، نفروپاتی دیابتی می باشد. بروز این حوادث با افزایش جدی موربیدیتی و مورتالیتی، سرانجام نهایی بدی را برای بیمار رقم خواهد زد. مطالعه حاضر به ارزیابی اپیدمیولوژیک و شناخت عوامل خطر ساز نفروپاتی دیابتی در کودکان و نوجوان مبتلا به دیابت در منطقه شمالغرب ایران می پردازد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی تحلیلی، ۸۰ کودک (۴۱/۳٪ مذکر و ۵۸/۷٪ مؤنث با میانگین سنی $16/69 \pm 4/50$ سال در زمان ارزیابی) مبتلا به دیابت تحت پیگیری در درمانگاه فوق تخصصی اندوکرینولوژی بیمارستان کودکان تبریز طی ۱۰ سال اخیر، مورد ارزیابی قرار گرفتند. کودکان بر اساس وجود میکروآلبومینوری یا آلبومینوری آشکار، به دو دسته با و بدون آلبومینوری تقسیم شده و متغیرهای مختلف جهت تعیین عوامل خطر بین دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سنی در زمان تشخیص دیابت $7/75 \pm 3/69$ و میانگین مدت دیابت در زمان مطالعه $8/98 \pm 4/07$ سال بود. کنترل گلیسمیک مطلوب در $23/8\%$ ، میکروآلبومینوری در 45% و آلبومینوری آشکار در $1/3\%$ وجود داشت. $6/3\%$ دچار رتینوپاتی و $8/8\%$ دچار پر فشاری خون بودند. بیماری مزمن کلیوی در 90% موارد stage I و در 10% بقیه stage II بود. تفاوت بارزی بین موارد با و بدون آلبومینوری از نظر سن در زمان بررسی ($p=0/003$)، مدت دیابت ($p=0/02$) و کلسترول ($p=0/04$) وجود داشت. با استفاده از آزمون رگرسیون خطی، مشاهده شد که سن بطور بارزی توانایی پیش بینی بروز آلبومینوری را دارد ($p=0/03$).

نتیجه گیری: با توجه به شیوع نسبی قابل توجه عدم کنترل گلیسمیک در کودکان و نوجوانان و نیز فراوانی بالای آلبومینوری در این افراد، بررسی عملکرد کلیه در کودکان دیابتی بخصوص بیماران با سنین بالاتر، مدت طولانی تر دیابت و کنترل گلیسمیک نامطلوب، توصیه می شود.

کلیدواژه ها: نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومینوری، عوامل خطر، اپیدمیولوژی

مقدمه

۱۰٪ تا ۵۰٪ بیماران دیابتی را در مدت ۵ تا ۱۰ سال از شروع دیابت درگیر نماید. مشخصه اصلی نفروپاتی دیابتی میکروآنژیوپاتی درگیر کننده کلیه است که به تدریج با آسیب زدن به بستر مویرگی گومرولهای کلیوی در فاصله زمانی مذکور، باعث پروتئینوری می شود. شروع نفروپاتی دیابتی معمولاً با تغییراتی در عملکرد کلیوی از قبیل: افزایش جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گومرولی (Hyperperfusion - Hyperfiltration) و همچنین بزرگ شدن کلیه ها همراه است که در صورت درمان مناسب، این مرحله از تغییرات معمولاً برگشت پذیر می باشد (۱-۵). با این

دیابت ملیتوس نوع یک (T1DM) شایع ترین بیماری متابولیک دوران کودکی و نوجوانی می باشد که در دهه های اخیر، شیوع آن در تمام دنیا در حال افزایش است. بر اساس آمار گزارش شده از ایالات متحده آمریکا شیوع دیابت ملیتوس در حدود ۲ مورد در هر هزار کودک در سنین مدرسه می باشد (۱-۳). از مهمترین عوارض مزمن و ماندگار هر دو نوع دیابت (تیپ یک و دو)، بیماری گومرولی کلیه ها است که به نام نفروپاتی دیابتی (DN) شناخته شده است و آنگونه که در گزارش های منتشر شده از مراکز مختلف دنیا آمده است، بیماری کلیوی ناشی از دیابت می تواند

تمام یا بیشتر در زمان تشخیص دیابت و عدم رضایت بیمار یا والدین وی جهت شرکت در مطالعه.

کودکان دیابتی پذیرفته شده در این مطالعه براساس مقدار دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته و با در نظر گرفتن تعریف میکروآلبومینوری و آلبومینوری آشکار، به دو دسته گروه بندی شدند: یک گروه "بدون آلبومینوری" شامل بیماران دیابتی بدون نفروپاتی یا در مراحل نهفته نفروپاتی و گروه دیگر "با آلبومینوری" در حد میکروآلبومینوری یا آلبومینوری آشکار؛ که شامل بیماران دیابتی در مراحل نفروپاتی اجتناب ناپذیر یا پیشرفته می باشد. اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی روتین کودکان مورد مطالعه که طی فرآیند مراقبت و پیگیری درمانگاهی ایشان فراهم گشته بود، از پرونده های درمانگاهی استخراج و بررسی شد. یافته های مختلف بین دو گروه با و بدون آلبومینوری مورد ارزیابی مقایسه ای قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری داده های مطالعه با کمک نرم افزار SPSS به انجام رسیده است. علاوه بر روش های آمار توصیفی (شامل فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار)، برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون آماری χ^2 (و در موارد لازم آزمون دقیق فیشر) و برای متغیرهای کمی از آزمون Independent t-test استفاده شده است. برای ارزیابی عوامل تعیین کننده آلبومینوری آزمون Linear regression مورد استفاده قرار گرفت. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ در این مطالعه معنی دار در نظر گرفته شد.

ضمناً قابل ذکر است که شرکت در مطالعه کاملاً اختیاری بوده و فقط بیمارانی در این پژوهش حضور داشته اند که خود یا والدین آنها رضایتنامه کتبی آگاهانه را مطالعه و داوطلبانه امضا نموده اند. اطلاعات جمع آوری شده برای انجام این پژوهش تماماً بر اساس مراقبت های استاندارد مبتلایان به دیابت تنظیم گردیده است لذا هیچگونه آزمایش، ارزیابی یا هزینه اضافی مازاد بر نیاز بیمار، بر وی تحمیل نشده است. تمامی اطلاعات به طور محرمانه استخراج و بررسی شده و نام یا نشانی هیچیک از بیماران افشا نگردیده است. روش کار این مطالعه در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است.

یافته ها

تعداد ۸۰ کودک و نوجوان دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمودار ۱ توزیع سنی کودکان و نوجوانان مورد بررسی را نشان می دهد. جوانترین و مسن ترین بیمار در زمان ارزیابی به ترتیب ۸ و ۲۹ سال داشتند. ۳۳ نفر (۴۱/۳٪) مذکر و ۴۷ نفر (۵۸/۷٪) مؤنث بودند. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص بیماری دیابت برابر $7/5 \pm 3/69$ سال بود. کوچکترین و بزرگترین بیمار در زمان تشخیص به ترتیب ۱/۵ و ۱۶ سال داشتند.

میانگین مدت دیابت برابر $8/98 \pm 4/07$ سال بود. کوتاهترین و طولانی ترین مدت دیابت ۵ و ۲۱ سال بود. میانگین وزن بیماران برابر $52/14 \pm 8/54$ کیلوگرم بود. کم وزن ترین و سنگین ترین بیمار به ترتیب ۲۲ و ۷۹ کیلوگرم بودند.

حال، در صورت عدم درمان، دفع پروتئین به شکل میکروآلبومینوری شروع شده و با افزایش فشار خون بسوی آلبومینوری آشکار می رود که با کاهش فیلتراسیون گلومرولی همراه خواهد بود و این مرحله معمولاً برگشت ناپذیر است بطوریکه در مدت ۱۵ تا ۲۰ سال پس از تشخیص دیابت و علیرغم درمان های رایج انجام شده، بیماری کلیوی مرحله انتهایی (ESRD) ایجاد شده و بیمار به دیالیز یا پیوند کلیه نیازمند می گردد (۵-۱). بروز این حوادث پیش آگهی دیابت را به شدت متأثر ساخته و با افزایش جدی موربیدیتی و مورتالیتی، سرانجام نهایی بدی را برای بیمار رقم خواهد زد (۹-۶). سیر طبیعی نفروپاتی دیابتی قابل شناسایی در دیابت تیپ یک با ایجاد میکروآلبومینوری (۳۰۰-۳۰ میلی گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) شروع می شود که حتی می تواند در فاصله زمانی کمتر از ۵ سال پس از آغاز دیابت روی دهد. این مرحله از نفروپاتی اولیه در بیماران با GFR بالای 150 ml/min بیشتر محتمل است. پروتئینوری آشکار (بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) معمولاً در بیماران با مدت دیابت بین ۵ تا ۱۰ سال روی می دهد. هیپرتانسیون نیز معمولاً در همین فاصله زمانی بروز می کند. ظهور پروتئینوری مداوم و هیپرتانسیون بیانگر نفروپاتی آشکار می باشد (۱۴-۱۰).

نظر به اینکه تعداد قابل توجهی کودک مبتلا به دیابت در منطقه شمالغرب کشور در درمانگاه فوق تخصصی اندوکراین کودکان وابسته به بیمارستان کودکان تبریز تحت درمان و پیگیری می باشند و تاکنون مطالعه منسجم و جامعی در مورد جنبه های مختلف نفروپاتی دیابتی در این گروه از کودکان انجام نشده است؛ مطالعه حاضر به ارزیابی اپیدمیولوژیک و شناخت عوامل خطر ساز نفروپاتی دیابتی در کودکان مبتلا به دیابت در منطقه شمالغرب کشور می پردازد. اطلاعات حاصل از این مطالعه می تواند در تدوین و بهینه سازی پروتکل های اجرایی برای مراقبت طولانی مدت از کودکان دیابتی در کشور ما بکار رود.

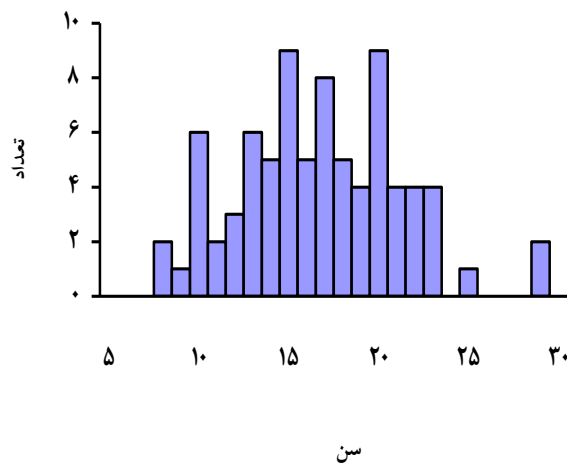
مواد و روش ها

در یک مطالعه تحلیلی مقطعی تعداد ۸۰ کودک مبتلا به دیابت (از هر نوع) که در درمانگاه فوق تخصصی اندوکراین کودکان وابسته به بیمارستان کودکان تبریز طی ۱۰ سال گذشته تحت درمان و پیگیری بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمونه گیری به روش تمام شماری انجام گردید بطوریکه تمامی بیماران دیابتی مرکز فوق که دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بودند، وارد این مطالعه شدند.

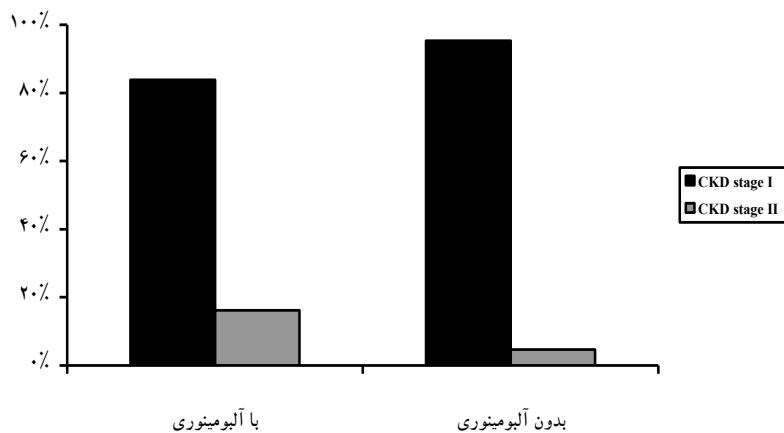
معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن کمتر از ۱۸ سال تمام در زمان تشخیص دیابت، گذشت حداقل ۵ سال تمام از تشخیص اولیه دیابت و پذیرش شرایط شرکت در ارزیابی های بالینی و آزمایشگاهی با صدور رضایتنامه کتبی آگاهانه توسط بیمار یا والدین وی. همچنین معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سابقه کمتر از ۵ سال از شروع دیابت، وجود هر گونه بیماری (قبلی یا فعلی) عروقی یا کلیوی غیر مرتبط با دیابت، سن ۱۸ سال

مجموع آلبومینوری در ۳۷ مورد (۴۶/۳٪) وجود داشت. دیس لیپیدی نیز در ۱ مورد (۲/۵٪) از بیماران وجود داشت. عوارض دیابتی مشاهده شده در بیماران شامل رتینوپاتی دیابتی در ۵ مورد (۶/۳٪) و هیپرتانسیون در ۷ مورد (۸/۸٪) از بیماران بودند. همچنین بیماری مزمن کلیوی در ۷۲ مورد (۹۰٪) stage I و در ۸ مورد (۱۰٪) stage II یافته‌های موجود بین موارد با و بدون آلبومینوری مورد بررسی مقایسه ای قرار گرفتند. جدول ۲ - مقایسه یافته‌های دموگرافیک و جدول ۳ نیز مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی را بین موارد با و بدون آلبومینوری نشان می‌دهد. گروه دچار آلبومینوری (بطور معنی داری) میانگین سنی و مدت ابتلا به دیابت طولانی‌تری نسبت به گروه بدون آلبومینوری داشتند، در هر دو گروه عدم کنترل گلیسمیک شایع بوده و این میزان در گروه با آلبومینوری بیشتر می‌باشد. با این حال تفاوت موجود بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/19$). همچنین تفاوت بارزی بین دو گروه از نظر سطح کراتینین و کلسترول خون وجود دارد. دیس لیپیدی در ۱ مورد (۲/۷٪) با آلبومینوری و در ۱ مورد (۲/۳٪) بدون آلبومینوری وجود داشت. با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت معنی داری در این مورد بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/9$).

میانگین مجموع دوز انسولین روزانه برای هر کیلوگرم وزن بدن برابر $0/96 \pm 0/34$ IU/Kg بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب $0/3$ و $2/3$ IU/Kg بود. میانگین فشار خون سیستولیک برابر $113/27 \pm 11/74$ mmHg بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب 90 و 140 mmHg بود. میانگین فشار خون دیاستولیک برابر $73/71 \pm 8/61$ mmHg بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب 60 و 100 mmHg بود. با در نظر گرفتن جداول استاندارد برای تعیین هیپرتانسیون براساس سن، وزن و جنس، ۷ نفر (۸/۸٪) از افراد مورد بررسی به پرفشاری خون مبتلا بودند. جدول ۱ یافته‌های آزمایشگاهی را در کودکان و نوجوانان مورد بررسی نشان می‌دهد. میانگین میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) برابر $31/76 \pm 11/15$ ml/min بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب 70 و 286 ml/min بود. میانگین میزان فیلتراسیون گلومرولی تصحیح شده ($GFRc: ml/min/1.73 m^2$) برابر $47/46 \pm 12/31$ بود. کمترین و بیشترین میزان به ترتیب $69/96$ و $399/02$ بود. آزمایشات کنترل گلیسمیک (بر اساس درصد HbA_{1c}) در ۱۹ مورد (۲۳/۸٪) از بیماران در حد مطلوب بود. میکروآلبومینوری (۳۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در روز) در ۳۶ مورد (۴۵٪) و آلبومینوری آشکار در ۱ مورد (۱/۳٪) وجود داشت.



نمودار ۱: توزیع سنی کودکان و نوجوانان مورد بررسی (در زمان ارزیابی)



نمودار ۲: مراحل بیماری مزمن کلیوی در موارد با و بدون آلبومینوری

جدول ۱: یافته های آزمایشگاهی در کودکان و نوجوانان مورد بررسی

متغیر	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین
هموگلوبین (g/dL)	۱۳/۶۹	۱/۳۲	۸/۵	۱۶/۲
HbA _{1c} (%)	۷/۸۵	۱/۶۲	۵/۶	۱۳/۵
میکروآلبومین ادرار ۲۴ ساعته (mg/day)	۵۵/۱۶	۷/۴۲	۲	۳۰۴
کراتینین ادرار ۲۴ ساعته (mg/day)	۹۰۸/۹۷	۳۷۹/۸۴	۲۴۰	۹۰۰
کراتینین خون (mg/dL)	۰/۸۵	۰/۱۵	۰/۵	۱/۴
حجم ادرار ۲۴ ساعته (ml)	۱۴۹۷/۷۵	۵۶۵/۴۶	۵۶۰	۴۰۰۰
سطح اوره خون (mg/dL)	۲۳/۸۱	۶/۹۱	۸/۴	۴۴
تری گلیسیرید (mg/dL)	۸۷/۲۸	۴۳/۰۵	۳۰	۲۳۴
کلسترول (mg/dL)	۱۶۲/۲۰	۳۵/۷۶	۶۵	۲۵۰

جدول ۲: مقایسه یافته های دموگرافیک و ارزیابی های بالینی بین موارد با و بدون آلبومینوری

مقدار p	بدون آلبومینوری	با آلبومینوری	یافته های دموگرافیک و ارزیابی های بالینی
۰/۰۶	۲۲ (%/۵۱/۲)	۱۱ (%/۲۹/۷)	جنس مذکر
	۲۱ (%/۴۸/۸)	۲۶ (%/۷۰/۳)	مؤنث
* ۰/۰۰۳	۱۵/۳۲±۴/۳۹	۱۸/۲۷±۴/۱۵	سن در زمان بررسی (سال)
۰/۲۷	۷/۳۳±۳/۸۷	۸/۲۴±۳/۵۷	سن در زمان تشخیص (سال)
* ۰/۰۲	۸/۰۳±۳/۶۷	۱۰/۰۸±۴/۲۷	مدت دیابت (سال)
۰/۱	۰/۹۰±۰/۲۶	۱/۰۳±۰/۴۱	انسولین روزانه (IU/Kg)
۰/۸۶	۱۱۳/۶۵±۱۱/۹۵	۱۱۲/۸۳±۱۱/۶۳	فشار خون سیستولیک (mmHg)
۰/۴۹	۷۳/۰۹±۸/۳۳	۷۴/۴۳±۸/۹۸	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
۰/۲۴	۲ (%/۴/۷)	۵ (%/۱۳/۵)	هیپرتانسیون
۰/۱۹	۳۰ (%/۶۹/۸)	۳۱ (%/۸۳/۸)	عدم کنترل گلیسمیک
۰/۹	۱ (%/۲/۳)	۱ (%/۲/۷)	دیس لیپیدمی
۰/۱۷	۱ (%/۲/۳)	۴ (%/۱۰/۸)	رتینوپاتی دیابتی

* معنی دار می باشد.

جدول ۳: مقایسه یافته های آزمایشگاهی بین موارد با و بدون آلبومینوری

مقدار p	بدون آلبومینوری	با آلبومینوری	متغیر
۰/۰۵	۱۳/۹۶±۰/۹۸	۱۳/۳۸±۱/۶۰	هموگلوبین (g/dl)
۰/۳۷	۸/۳۵±۱/۴۰	۸/۶۸±۱/۸۵	HbA _{1c} (%)
۰/۱۲	۸۴۸/۶۸±۳۰۸/۵۴	۹۷۹/۰۴±۴۴۲/۸۹	کراتینین ادرار ۲۴ ساعته (mg/day)
* ۰/۰۲	۰/۸۱±۰/۱۳	۰/۹۰±۰/۱۷	کراتینین خون (mg/dl)
۰/۱۵	۱۴۱۴/۴۱±۳۹۸/۰۱	۱۵۴۹/۵۹±۷۱۲/۱۶	حجم ادرار ۲۴ ساعته (mg/day)
۰/۰۹	۲۲/۶۲±۶/۱۸	۲۵/۱۸±۷/۵۲	سطح اوره (mg/dl)
۰/۵۱	۸۴/۳۲±۴۰/۵۹	۹۰/۷۲±۴۶/۰۶	تری گلیسیرید (mg/dl)
* ۰/۰۴	۱۵۴/۸۱±۳۵/۹۱	۱۷۰/۸۸±۳۴/۰۶	کلسترول (mg/dl)

* معنی دار می باشد.

جدول ۴: نتایج آزمون رگرسیون خطی

مقدار p	Confidence interval 95%		Odds Ratio	متغیرها
	lower	Upper		
* ۰/۰۳	-۰/۰۶	-۰/۰۰۲	۰/۲۹	سن
۰/۸۷	-۰/۰۳	۰/۰۳	۰/۰۲	مدت دیابت
۰/۰۹	-۰/۰۰۶	۰/۰۰	۰/۱۸	سطح کلسترول

* معنی دار می باشد.

که مشاهده می شود تنها سن بطور بارزی توانایی پیش بینی بروز آلبومینوری را دارد.

بحث

نفروپاتی دیابتی علت عمده مرگ و میر در بیماران جوان دچار دیابت تیپ یک می باشد (۱۱ و ۱۰). با توجه به پیشرفت ها در

نمودار ۲: فراوانی مراحل بیماری مزمن کلیوی را در موارد با و بدون آلبومینوری نشان می دهد. همانطور که در این نمودار مشاهده می شود، موارد دچار آلبومینوری به میزان بیشتری بیماری مزمن کلیوی stage II دارند؛ با این حال، با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری بارزی بین دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۱۳). جدول ۴: نتایج آزمون رگرسیون خطی را نشان می دهد. همانطور

در بررسی Mathiesen و همکاران ۲۰٪ بیماران دچار میکروآلبومینوری بودند (۲۵). Al-Hermi و همکاران نفروپاتی دیابتی را در ۱۰ بیمار (۳۱٪) شناسایی کردند که در دو مورد با میکروآلبومینوری و در ۸ مورد با پروتئینوری آشکار همراه بود (۲۶). Christensen و Morgensen در مطالعه خود نقش میکروآلبومینوری را در پیش بینی بروز نفروپاتی دیابتی در کودکان مورد ارزیابی قرار دادند. از ۴۳ بیمار مورد بررسی، ۱۴ مورد (۳۲/۵٪) میکروآلبومینوری اولیه داشتند که ۱۲ مورد (۲۷/۹٪) از آنها بعد از چند سال دچار پروتئینوری آشکار شدند. این افراد که در نهایت دچار پروتئینوری شدند، در ابتدا GFR افزایش یافته و فشار خون بالاتری داشتند (۲۷). در مطالعه Lutale و همکاران در ارزیابی کودکان مبتلا به دیابت مشاهده شد که میکروآلبومینوری در ۱۲٪ و ماکروآلبومینوری در ۱٪ بیماران وجود داشت (۲۸). شیوع آلبومینوری در بیماران دیابتی تابعی از مدت ابتلا به دیابت می باشد بطوریکه طبق گزارشات گروه European Diabetes Prospective Complications Group, EURODIAB میکروآلبومینوری در بیماران با دیابت تیپ یک برابر ۱۲/۶٪ در طی ۷/۳ سال بوده است (۲۹ و ۳۰) اما در پیگیری ۱۸ ساله ای در دانمارک برابر ۳۳٪ (۳۰) و در مطالعه Bramlage برابر ۱۹٪ بود (۳۱).

در مطالعه حاضر میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری به ترتیب در ۴۵٪ و ۱۳٪ از کودکان وجود داشت. در مطالعه رضوی و همکاران ۱۴/۳٪ از بیماران دچار میکروآلبومینوری بودند (۵). در مطالعه Raile و همکاران نیز از بین ۲۷۸۰۵ بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک، ۹۱۹ نفر (۳/۳٪) میکروآلبومینوریک و ۷۸ مورد (۰/۲۸٪) ماکروآلبومینوریک بودند (۱۵).

بطور کلی عوامل خطرزای دخیل در بروز نفروپاتی دیابتی به دو گروه تغییر پذیر (کنترل گلیسمیک، پرفشاری خون، دیس لیپیدی، رژیم غذایی و استعمال دخانیات) و تغییرناپذیر (طول مدت دیابت، بلوغ، ژنتیک و عوامل سرشتی) تقسیم می شوند (۳۲). میزان بروز میکروآلبومینوری در مطالعه حاضر بالاتر از سایر مطالعات می باشد که می توان شیوع بیشتر عوامل خطرزای زمینه‌ای نظیر عدم کنترل گلیسمیک مناسب را در این مورد دخیل دانست.

در مطالعه حاضر کنترل گلیسمیک مطلوب تنها در ۲۳/۸٪ از کل بیماران وجود داشته یعنی ۷۴/۲٪ همراه با عدم کنترل گلیسمیک بودند. البته از نظر سطح HbA_{1c} تفاوت معنی داری بین موارد با و بدون آلبومینوری (به ترتیب ۸/۶۸±۱/۸۵ و ۸/۳۵±۱/۴۰) وجود نداشت. همچنین علیرغم میزان کنترل گلیسمیک پائین تر در موارد با آلبومینوری (۱۶/۲٪) نسبت به موارد بدون آلبومینوری (۳۰/۲٪)، تفاوت موجود بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود که می تواند ناشی از شیوع بالای عدم کنترل گلیسمیک در جمعیت کلی کودکان باشد. بطور مشابه در مطالعه Al-Hermi و همکاران نیز میانگین HbA_{1c} برای نفروپاتی دیابتی برابر ۱۱/۸٪ و برای گروه بدون نفروپاتی برابر ۱۰/۲٪ بود که تفاوت بارزی بین دو گروه وجود نداشت (۲۶). در مطالعه Lutale و همکاران نیز هیچ ارتباط بارزی

تشخیص و درمان نفروپاتی دیابتی، اداره بیماری بسیار مؤثرتر شده و امروزه بطور زودرس یعنی بلافاصله بعد از ظهور میکروآلبومینوری آغاز می شود. نفروپاتی در ۴۵-۳۵٪ موارد دیابت تیپ یک ایجاد می شود (۱۴-۱۰). میکرو و ماکروآلبومینوری نشانگرهای مهمی برای بیماری کلیوی دیابتی زود هنگام و پیشرونده می باشند (۲). سیر طبیعی نفروپاتی دیابتی قابل شناسایی در دیابت تیپ یک با ایجاد میکروآلبومینوری (۳۰-۳۰۰ میلی گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) شروع می شود که می تواند ۵ سال بعد از آغاز دیابت یا حتی زودتر روی دهد. پروتئینوری آشکار (بالای ۳۰۰ میلی گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) معمولاً در بیماران با مدت دیابت بین ۵ تا ۱۰ سال روی می دهد. هیپرتانسیون معمولاً در این فاصله شروع شده و همراه با ظهور پروتئینوری پایدار بیانگر نفروپاتی آشکار می باشد (۱۴-۱۰).

در مطالعه حاضر ۸۰ کودک و نوجوان مبتلا به دیابت از نظر بروز نفروپاتی مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی کودکان و نوجوانان در زمان ارزیابی ۱۶/۶۹±۴/۵۰ سال، میانگین سنی در زمان تشخیص بیماری ۷/۷۵±۳/۶۹ سال و میانگین مدت دیابت ۸/۹۸±۴/۰۷ سال بود. بطور مشابه در مطالعه Raile همکاران نیز میانگین سن در زمان تشخیص برابر ۹/۹۴ سال در بازه سنی ۱۴/۳-۵/۸ سال بود (۱۵).

با توجه به مطالعه (Diabetes Control and Complications Trial) (DCCT)، فقدان کنترل گلیسمیک بعنوان یک عامل خطر غالب برای ایجاد نفروپاتی دیابتی می باشد (۱۶). بعلاوه در مطالعه دیگری نشان داده شده است که درمان دقیق، کامل و به موقع دیابت، باعث ایجاد تأخیر در بروز و پیشرفت نفروپاتی دیابتی در بیماران می شود (۱۷).

در کنار HgA_{1c} وجود رتینوپاتی، دیس لیپیدی، هیپرتانسیون و جنس مذکر در مطالعات گوناگون بعنوان عوامل خطرزا برای پیشرفت نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابت تیپ یک گزارش شده‌اند (۲۱-۱۸). تأثیر جنس در بروز نفروپاتی وابسته به سن می باشد. در نوجوانان، جنس مؤنث خطر میکروآلبومینوری را افزایش می دهد (۲۲ و ۲۱)، در حالیکه در بالغین و در موارد دیابت مزمن و پیشرفته، مردها در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری کلیوی قرار دارند (۲۳ و ۱۸).

اگرچه در مطالعه حاضر نیز تفاوت معنی داری بین موارد با و بدون آلبومینوری از نظر سن در زمان بررسی، مدت دیابت و کلسترول وجود داشت اما تنها سن توانایی پیش بینی بروز آلبومینوری را داشت. تفاوتی بین موارد با و بدون آلبومینوری از نظر بروز دیس لیپیدی و جنس بیمار مشاهده نشد. در مطالعه رضوی و همکاران نیز گروه میکروآلبومینوریک میانگین سنی در زمان بررسی و مدت دیابت بالاتری نسبت به گروه بدون میکروآلبومینوری داشتند (۵).

در یک مطالعه همگروهی توسط Krolewski و همکاران بر روی ۲۹۲ بیمار، مشاهده شد که بیماران با هیپرگلیسمی شدید کنترل نشده در ۱۵ سال اول دیابت، ۴/۵ برابر بیشتر در معرض خطر ایجاد پروتئینوری مقاوم قرار داشتند (۲۴).

یادآوری می شود که ارتباط معنی دار عوامل خطرزای مذکور در ایجاد نفروپاتی دیابتی (از قبیل عدم کنترل گلیسمیک) در مطالعات چند مرکزی با تعداد بیمار بیشتر و در زمان پیگیری طولانی تر به اثبات رسیده است که به هر حال تعداد محدود بیماران بررسی شده در این مطالعه و روش ارزیابی مقطعی آن بعنوان محدودیت های اصلی مطالعه حاضر قابل ذکر است.

نتیجه گیری

با توجه به فراوانی بالای آلبومینوری در کودکان و نوجوانان دیابتی و نیز شیوع نسبتاً بالای عدم کنترل گلیسمیک در این افراد، بررسی ادواری عملکرد کلیه در همه کودکان دیابتی، بخصوص بیماران با سنین بالاتر، مدت طولانی تر دیابت و کنترل گلیسمیک نامطلوب توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مرکز تحقیقات سلامت کودکان که هزینه مالی انجام این طرح تحقیقاتی را فراهم نموده است تشکر و قدردانی می گردد.

از نظر میزان کنترل گلیسمیک در بین موارد با و بدون میکروآلبومینوری مشاهده نشد (۲۸). البته لازم است توجه گردد که مقدار HbA_{1c} بازتابی از وضعیت کنترل گلیسمیک در چند ماهه اخیر در هر بیمار است، در حالیکه تأثیر عدم کنترل گلیسمیک در روز نفروپاتی دیابتی مربوط به دوره زمانی طولانی تر یعنی چند ساله اخیر در هر بیمار می باشد.

در مطالعه حاضر پرفشاری خون و رتینوپاتی در موارد با میکروآلبومینوری بالاتر از موارد بدون میکروآلبومینوری بود، هر چند تفاوت موجود از نظر آماری معنی دار نبود.

در مطالعه Mathiesen و همکاران فشار خون شریانی در گروه میکروآلبومینوریک در مقایسه با گروه بدون آلبومینوری افزایش یافته بود. با این حال دو گروه فراوانی رتینوپاتی مشابهی داشتند (۲۵). در مطالعه Al-Hermi و همکاران نیز هیچ موردی از بروز رتینوپاتی در بیماران مورد بررسی گزارش نشد (۲۶). در مطالعه Raile و همکاران نیز عوامل خطرزا برای میکروآلبومینوری شامل مدت دیابت، HbA_{1c}، LDL و فشار خون بودند، در حالیکه شروع دیابت در دوران کودکی یک عامل حفاظت کننده بود. جنس مذکر با ایجاد ماکروآلبومینوری مرتبط بود (۱۵).

References

- Maghribi H, Abu-Odeh A. Early diabetic nephropathy in a pediatric patient. *JRMS* 2006; **13**(1): 51-53.
- Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linkoping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004; **47**: 1266-1272.
- Ökten A, Kaya G, Karagüzel G, Gedik Y, Özdemir M. Prevalence of diabetic nephropathy in Turkish children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Tr J Med Sci* 1999; **29**: 169-173.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1258-1264.
- Razavi Z, Momtaz HE, Sahari S. Frequency of microalbuminuria in type 1 diabetic children. *Iran J Pediatr* 2009; **19**(4), 404-408.
- Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: a new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep* 2005; **5**: 455-463.
- Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999; **134**: 333-337.
- Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 507-525.
- Chiarelli F, Trotta D, Verrotti A, Mohn A. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2012; **3**: 113-124.
- Laron Z, Karp M. Diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatric Endocrinology*, (Eds. J. Bertcandl, R. Rappaport, PC. Sizonenko). Baltimore, Williams Wilkins Com, 1999; PP: 597-617.
- Keen H. Chronic complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, (Ed. JA. Galloway). Indianapolis, Eli Lilly and Company, 1988; PP: 278-305.
- Bayer MM. Diabetic Nephropathy. *Pediatr Clin North Am* 1984; **31**: 635-651.
- Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1676-1685.
- Molitch ME, Steffes MW, Cleary PA, Nathan DM. Baseline analysis of renal function in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1993; **43**: 668-674.
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D. 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**: 2523-2528.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; **125**: 177-188.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 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**: 2159-2167.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M. Predictors for the development of microalbuminuria

- and microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; **328**: 1105.
19. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; **64**: 817-828.
 20. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; **25**: 859-864.
 21. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I. 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**: 495-502.
 22. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996; **313**: 779-784.
 23. 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**: 1555-1560.
 24. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The Changing Natural History of Nephropathy in Type I Diabetes. *Am J Med* 1985; **78**: 785-794.
 25. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; **29**: 640-643.
 26. Al-Hermi BE, Al-Abbasi AM, Rajab MH, Al-Jenaidi FA, Al-Ekri ZE. Diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus in Bahrain. *Saudi Med J* 2005; **26**(2): 294-297.
 27. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; **311**: 89-93.
 28. Lutale JJ, Thordarson H, Abbas ZG, Vetvik K. Microalbuminuria among type 1 and type 2 diabetic patients of African origin in Dar Es Salaam, Tanzania. *BMC Nephrol* 2007; **8**: 2.
 29. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in Type 1 diabetes: rates, risk factors and glyceemic threshold. *Kidney Int* 2001; **60**(1): 219-227.
 30. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; **328**(7448): 1105-1108.
 31. Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H, Höfler M, Kirch W, Ritz E. Frequency of Microalbuminuria in primary care: cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; **14**(1): 107-113.
 32. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology (Avner, Pediatric Nephrology). 6th ed. New York, Springer, 2009; PP: 1200.