



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأطفال

تقصي البيلة البروتينية المعتدلة لدى الأطفال المصابين بالداء السكري النمط الأول،
وعلاقتها بالضبط الاستقلابي الباكر.

**The incidence of moderately increased albuminuria in
childhood-onset type1 diabetes mellitus and its relation to the
early metabolic control.**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

رئاسة

إشراف

الأستاذة الدكتورة

الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

ديانا الأسمر

إعداد

د. ميريّام عبدالله حسكور

2021

كان الله حاضراً في كل شيء فجرى كل شيء كما شاء...

زلفا...

وفخامةُ الاسم تكفي

رقيقةٌ كنسمة

عميقةٌ كبحر

نشيطَةٌ كحلة

حضورٌ وفكرٌ وعملٌ

سأعبرُ معكِ آلافَ المحطات

نقطفُ نجومَ المستحيل

ونروي عطشَ اليباس

نمحو الألمَ ونزرعُ البسمةَ

فقطارُ المحبةِ يا أمي

له محطةٌ بدايةً

ولكن ليس له محطةٌ وصولٍ

عبود...

الرجل الذي أنجز كل شيء بصمت

حين كانت يداك تنادينني

أتعربشُها وأسكنُ حضنك

أنامُ وأغفو

ألعبُ وألهو

وحبكٍ صاحٍ

والطفلةُ تنمو

عذراً أبي إن غيّرتُ مكانَ إقامتي

وسكنتُ قلبكَ الكبير

وأسكنتُكَ قلبي الصغير

في محطاتِ الوفاءِ والعرفانِ بالجميلِ
لا بدَّ لي من ذكرٍ مَنْ كانوا دعامةَ العملِ...

يقولون: الفضلُ للمُبْتَدِئِ وإنَّ أحسنَ المقتدي
عندها سيعجزُ لساني عن شكرِها
الأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر
معها تمكنتُ من عبورِ الصعوباتِ
ومعها تعلّمتُ كيفَ نَعْبُرُ بالأطفالِ مِنَ الألمِ إلى الفرحِ

والشكرُ للجنةِ التحكيمِ الغنيةِ عن كلِّ مقالٍ
الأستاذ الدكتور أسد ابراهيم المحترم
الأستاذة الدكتورة هالة ونوس المحترمة

والشكرُ موصولٌ بالمحبةِ لكلِّ مَنْ سَاعَدَنِي على إتمامِ هذا العملِ

الفصل الأول: النمط الأول من الداء

7.....السكري

الفصل الثاني: الاعتلال الكلوي

11.....السكري

أولاً التطور المرضي والسير الطبيعي للاعتلال الكلوي

11.....السكري

ثانياً التشريح

13.....المرضي

ثالثاً عوامل

14.....الخطر

الفصل الثالث: البيلة البروتينية

15.....المعتدلة

أولاً

15.....التعريف

ثانياً الاعتبارات

15.....السريية

ثالثاً عوامل

15.....الخطر

رابعاً المسح

16.....والتشخيص

خامساً التشخيص

16.....التفريقي

17.....سادساً التدبير

20.....سابعاً الوقاية

20.....ثامناً الإندار

الفصل الرابع: الدراسة

21.....	الإحصائية.....
	أولاً أهداف
21.....	البحث.....
	ثانياً العينة
21.....	والطرائق.....
23.....	ثالثاً التحيز.....
	رابعاً الدراسة
23.....	الإحصائية.....
	خامساً السؤال
23.....	البحثي.....
	سادساً صعوبات ونقاط
24.....	الضعف.....
24.....	سابعاً النتائج.....
26.....	ثامناً المناقشة.....
27.....	تاسعاً التوصيات.....
28.....	الفصل الخامس: الجداول.....
	الفصل السادس:
34.....	الملحق.....
	الفصل السابع:
40.....	المراجع.....

تقصي البيلة البروتينية المعتدلة لدى الأطفال المصابين بالداء السكري النمط الأول، وعلاقتها بالضبط الاستقلابي الباكر.

الملخص:

الداء السكري مشكلة صحية عالمية وخاصة في البلدان النامية لأنه يسبب اختلالات وعائية على المدى البعيد، أخطرها الاعتلال الكلوي السكري. وهدف هذا البحث تقصي البيلة البروتينية المعتدلة، لكونها التظاهر السريري الباكر للاعتلال الكلوي، وتحديد عوامل الخطورة التي تؤثر في حدوثها والتأكيد على أهمية الضبط الجيد للخضاب السكري لمنع تطورها مع الزمن.

طرائق البحث:

دراسة رقابية تحليلية حالة-شاهد، تم تصنيف المرضى ضمن كل فئة إلى مجموعتي حالة وشاهد بحسب نتيجة البيلة البروتينية المعتدلة إيجابية وسلبية، على التوالي واعتماد عينة الشاهد من ضمن العينة الكلية (شاهد داخلي). أجريت الدراسة على مدى ثلاثة أعوام. شملت العينة الأطفال المشخص لديهم النمط الأول من الداء السكري، واستُقصيت البيلة البروتينية المعتدلة لديهم كذلك الخضاب السكري وعمر الداء السكري، ودرست الأهمية الإحصائية للنتائج باستخدام برنامج SPSS 22.

النتائج:

شملت العينة 200 طفلاً، أصيب منهم 61 طفلاً (30%) بالبيلة البروتينية المعتدلة، منهم 28 طفلاً (45%) كان عمر الداء السكري أقل من 5 سنوات و33 طفلاً (55%) أكبر من 5 سنوات؛ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد لوحظ وجود ارتباط بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة ومتوسط الخضاب السكري ($P\text{-Value} = 0.001$) لمجموعتين الحالة والشاهد (11.6 ± 1.9) (9.1 ± 2.4)، على التوالي. وجدت علاقة بين البيلة البروتينية المعتدلة وعمر الداء السكري ($P\text{-Value} = 0.04$)، لكن لم توجد علاقة مع المتوسط (6.4 ± 2.7) ($P\text{-Value} = 0.2$). تكمن أهمية عمر الداء السكري عند اعتباره مقياساً زمنياً للتعرض المزمن للخضاب السكري ليكون متوسط عمر الداء السكري دون الإصابة بالبيلة البروتينية المعتدلة 11.6 سنة عند قيم خضاب سكري أقل من 8% ليصبح المتوسط 8.3 سنوات عند قيم خضاب سكري أكبر من 10%.

الاستنتاج:

نؤكد على ضرورة تقصي البيلة البروتينية المعتدلة باكراً بعد السنة الأولى من تشخيص الداء السكري وضرورة تأمين ضبط جيد للخضاب السكري لقيمة أقل من 8% وذلك لتأخير حدوث البيلة البروتينية المعتدلة.

الكلمات المفتاحية:

النمط الأول من الداء السكري- الاعتلال الكلوي السكري- البيلة البروتينية المعتدلة- الضبط الاستقلابي- ضبط الخضاب السكري.

الفصل الأول: النمط الأول من الداء السكري

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

يتميز النمط الأول من الداء السكري، أو ما كان يطلق عليه سابقاً تسمية السكري الشبابي أو الداء السكري المعتمد على الأنسولين، بمستويات منخفضة أو معدومة من الإفراز الداخلي من الأنسولين، والاعتماد على الأنسولين من مصدر خارجي لمنع تطور التبدلات الاستقلابية الحادة المهددة للحياة المتمثلة بالحمض الخلوني السكري، والاختلالات طويلة الأمد التي تؤثر في الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة، وما ينجم عنها من اعتلال شبكية، واعتلال كلوي، واعتلال أعصاب متعدد، وأمراض القلب الإقفارية، وانسداد الشرايين مع تموت في الأطراف⁽¹⁾.

يحدث النمط الأول من الداء السكري في مرحلة الطفولة، مع متوسط عمر بين 7-15 سنة. يتأثر الفتيان والفتيات بالتساوي تقريباً؛ لا يوجد ارتباط واضح مع الوضع الاجتماعي والاقتصادي. استناداً إلى تقديرات منظمة الصحة العالمية يزداد معدل الإصابة لدى الأطفال في جميع أنحاء العالم، حيث إن نسبة الزيادة في معدل الوقوع تتراوح من 3-4% سنوياً، حيث يتم تشخيص نحو 23 حالة جديدة سنوياً لكل 100 ألف شخص تحت عمر 15 سنة، مما يجعل النمط الأول من الداء السكري مشكلة صحية عالمية⁽²⁾. يطوّر المرضى المصابون بالنمط الأول من الداء السكري الذين لديهم الاستعداد الوراثي، مناعة ذاتية تجاه الخلايا β . تبدأ أولى علامات الحثية المناعة الذاتية قبل عمر السنتين عند أغلب الأطفال المشخص لديهم الداء السكري قبل عمر 10 سنوات. تظهر أولاً الأضداد الذاتية للأنسولين (Insulin Autoantibody (IAA)، يتبعها (Glutamic Acid Decarboxylase 65 kDa)، وبعدها (Tyrosinephosphataseinsulinoma-associated 2) و (Zinc Transporter 8 Antibodies)، حيث يكون أول الأضداد في الغالب من النمط IgG مع مشاركة مهمة لنظام مستضدات الكريات البيض البشرية (HLA) Human Leukocyte Antigen⁽³⁾ (الشكل 1). ينجم عن هذه الحثية المناعية الذاتية تدمير متروّق في الخلايا β ، ينجم بشكل رئيسي عن تواسط الخلايا التائية (الشكل 2)، وصولاً إلى نسبة قليلة من خلايا β ما يؤدي إلى قصور في إفراز الأنسولين. يؤدي عوز الأنسولين بدوره إلى بدء العلامات والأعراض السريرية للنمط الأول من الداء السكري. تبقى بعض خلايا β موجودة عند التشخيص وقد تفرز الأنسولين مما يؤدي إلى هدأة جزئية في المرض (فترة شهر العسل) لكن مع الوقت كل خلايا β

ستُتَمَر ويصبح المريض معتمداً كلياً على المصادر الخارجية من الأنسولين للبقاء على قيد الحياة⁽⁴⁾ (الشكل 3).

يعتبر تشخيص النمط الأول من الداء السكري بسيطاً عادةً كما يبين (الجدول 1). تشمل الأعراض البوال وسهاف وتجفاف وخسارة وزن غير مفسرة وقلة اكتساب الوزن بالإضافة لليلة السكرية Glucosuria أو البيلة الكيتونية Ketonuria. إن ارتفاع سكر الدم غير الصيامي (سكر الدم العشوائي) لأكثر من 200 ملغ/دل (11.1 ممول/ل) مع أعراض نوعية يعد شخصاً مع أو دون البيلة الكيتونية⁽⁵⁾. يعتبر الخضاب السكري Hemoglobin A1c (HbA1c) مؤكداً للتشخيص ويقدم قيمة مبدئية لمقارنة كفاءة العلاج لاحقاً. انخفاض HbA1c الكاذب قد يلاحظ في آفات الدم الانحلالية وعدم تصنع الكريات الحمر الصرف ونقل الدم وفقر الدم المترافق مع النزوف وتشمع الكبد وعسرات تصنع النقي والمرض الكلوي المعالج بالإرثروبويتين⁽⁶⁾.

ليس من الضروري إجراء اختبارات الحديثة المناعية الذاتية لخلايا β عند الطفل غير البدين، لكن يجب أن تبقى أمراض المناعة الذاتية في ذهن عند تشخيص النمط الأول من الداء السكري، ويتضمن ذلك الداء الزلاقي (عبر أضداد الترانسغلوتاميناز الغشائي Tissue Transglutaminase IgA والـ IgA الكلي) والتهابات الدرق (عبر أضداد البيروكسيداز الدرق Antithyroid Peroxidase وأضداد الثيروغلوبين Antithyroglobulin Antibodies)⁽⁷⁾.

يتوجه العلاج إلى بدء وتعديل الأنسولين بما يلئم المريض وتثقيف الطفل ومن يعتني به وتعديل روتين الحياة اليومي، لتحقيق ضبط جيد لسكر الدم وتجنب نقص السكر ومنع الحمض الكيتوني السكري للسماح بنمو طبيعي للطفل. تُحسب جرعة الأنسولين اليومية الأولية اعتماداً على وزن الطفل (وحدة/كغ) (الجدول 2). يجب توجيه مخطط الأنسولين الأولي نحو الدرجة المثلى للتحكم بمعدل السكر في محاولة هادفة لتقليد المستويات الفيزيولوجية لعمل خلايا β في إفراز الأنسولين. يمكن الحصول على ضبط مقبول للسكر بواسطة نظائر الأنسولين المستخدمة في نظام الجرعة القاعدية basalbolus regimen المعتمد على الأنسولين البطيء للتحكم بالسكر بين الوجبات والأنسولين السريع عند كل وجبة.

يشمل الأنسولين الأنواع التالية: **الأنسولين العادي (السريع) Regular Insulin** ينتج عنه ذُرا مطولة من ارتفاع الأنسولين وبالتالي نقص سكر الدم بين الوجبات وازدياد خطر نقص سكر الدم الليلي. تضعف هذه التأثيرات من التحكم الإجمالي في نسبة سكر الدم (الشكل 4).

تملك مركبات **Neutral Protamine Hagedorn (NPH) and Lente Insulins** محددات لأنها لا تجعل مستوى الأنسولين بدون ذُرا، الأمر الذي ينتج عنه تأثير خافض لسكر الدم، وبالتالي يصعب

التنبؤ بتفاعلها مع الأنسولين السريع. ينتج عند الجمع بين الأنسولين العادي مع NPH أو Lente، مركب يحاكي بشكل سيئ إفراز الأنسولين الداخلي الطبيعي. تم وقف تصنيع مركبات Lente and Ultralente Insulins ولم تعد متوافرة.

تعتبر Lispro و Aspart نظائر للأنسولين يتم امتصاصها بشكل أسرع بكثير كما أنها تؤمن نبضات منفصلة، وهذا يسمح بأفضل تحكم في نسبة سكر الدم (الشكل 4).

تعتبر Glargine نظائر للأنسولين ذات تأثير طويل الأمد، حيث تمتلك فعالية أطول على مدى 24 ساعة مما يسهل التنبؤ بالتأثير المشترك للجرعة السريعة لمركبات (Lispro أو Aspart) على الأنسولين القاعدي. يعتبر هذا النمط أقرب للنمط الفيزيولوجي لتأثير الأنسولين.

يجب أن يكون الأنسولين القاعدي للـ Glargine نحو 25-30% من الجرعة الإجمالية لدى الأطفال الصغار و40-50% في الأطفال الأكبر سناً، ويتم توفير الجزء المتبقي من الجرعة اليومية الإجمالية بأن يتم معايرة الجرعة بناءً على محتوى الوجبة من السكريات بالإضافة إلى قيمة سكر الدم قبل الطعام (الشكل 4). قد تكون بعض العائلات غير قادرة على إعطاء 4 حقن يومية، في هذه الحالات نحن بحاجة إلى حل وسطي، وكثيراً ما ينطوي ذلك على استخدام مركب (30/70) Premix Insulin (الشكل 5)(8).

تسريب الأنسولين المستمر تحت الجلد (CSII) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion يقدم قيمة قريبة من الطبيعي للأنسولين(9). برهنت التجارب المعشاة التي تقارن منظومة حقن الأنسولين المتعدد باستعمال الـ Glargine والـ CSII عند الأطفال المصابين بالنمط الأول من الداء السكري، على وجود ضبط استقلابي متشابه وتكرر حوادث الاختلاطات(10).

يلعب النظام الغذائي دوراً أساسياً في تدبير المرضى المصابين بالنمط الأول من الداء السكري. ينصح بمدخول الحريرات الكلي الذي يعتمد حجم ومساحة سطح الجسم ويمكن الحصول عليه من الجداول المعيارية(11) (الجدول 3).

يتحقق الضبط الجيد للداء السكري من خلال ضبط تركيز السكر في الدم من نحو 80 ملغ/دل في حالة الصيام إلى 140 ملغ/دل بعد الوجبات، كما يعد الخضاب السكري (HbA1c) مشعراً موثقاً للضبط طويل الأمد للسكري. يمثل HbA1c نسبة الخضاب المرتبط بالغلوكوز في مجرى الدم بشكل لا إنزيمي. يعد تشكل HbA1c تفاعلاً بطيئاً يعتمد على تركيز السكر في الدم، وهو يستمر بشكل لا عكوس على الرغم من مدة حياة الكرية الحمراء المقدر بـ 120 يوماً. كلما ازداد تركيز السكر في الدم وتعرض الكريات الحمر الطويل له كلما ازدادت نسبة HbA1c. يعبر HbA1c عن نسبة مئوية من الخضاب

الكلية، عينات الدم في أي وقت تحوي مزيجاً من الكريات الحمر بمختلف الأعمار والتي تعرضت لتراكيز من الغلوكوز لمدة مختلفة. إن قياس HbA1c يعكس متوسط تركيز الغلوكوز في الأشهر 2 - 3 الماضية. لا تتأثر نسبة الـ HbA1c بالحالات المعزولة من فرط سكر الدم. من المستحسن أن يتم الحصول على عدة قياسات (3-4 مرات/سنة) للحصول على فكرة عن ضبط نسبة السكر في الدم على المدى الطويل. يزداد احتمال تأخر حدوث اختلاطات الأوعية الدموية الدقيقة مثل اعتلال الكلية أو بل قد نتجنبها تماماً عند الضبط الجيد لقيم HbA1c. يوضح (الجدول 4) القيم المثالية لضبط جيد للخضاب السكري ومن الأفضل أن يكون دون 7.5% بغض النظر عن عمر المريض⁽¹²⁾.

أكدت دراسة بعنوان السيطرة على داء السكري ومضاعفاته Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) بشكل قاطع على العلاقة بين مستويات السكر العالية واختلاطات الأوعية الدموية الدقيقة على المدى البعيد. نجم عن التدبير الصارم خفض مهم في اعتلال الشبكية واعتلال الكلية والاعتلال العصبي بنسبة 47-76%⁽¹³⁾.

واصل الباحثون دراسة أكثر من 90 % من المشاركين بعد انتهاء الدراسة عام 1993، وسُميت دراسة المتابعة وبائيّات التدخل واختلاطات الداء السكري Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). قوّمت حدوث وإنذار أمراض القلب والأوعية الدموية مثل النوبات القلبية والسكتة الدماغية وجراحة القلب، وكذلك اختلاطات السكري المرتبطة بالعين والكلية والأعصاب. أظهرت EDIC أن التحكم المكثف في نسبة السكر في الدم قلل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة 42%، بالإضافة إلى ذلك يقلل العلاج المكثف من الإصابة بالنوبات القلبية غير المميّنة أو السكتة الدماغية أو الوفاة الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة 57%⁽¹⁴⁾.

للأنماط المتغيرة من الضبط الاستقلابي تأثير مهم على تقليل حدوث الاختلاطات الشديدة. فهناك تناقص واضح في حدوث الاعتلال الكلوي لدى الأطفال المصابين بالنمط الأول من الداء السكري خلال العشرين عاماً الماضية، بالإضافة إلى ذلك تراجعت البيلة البروتينية المعتدلة عند معظم المرضى الذين كان من الممكن لديهم الوصول إلى ضبط جيد لنسبة السكر في الدم، ويرتبط هذا التحسن في الإنذار مباشرة بالضبط الاستقلابي.

يمكن تقسيم اختلاطات الداء السكري إلى ثلاث فئات رئيسية:

- اختلاطات الأوعية الدموية الدقيقة وبشكل أدق اعتلال الشبكية والاعتلال الكلوي.

- اختلاطات الأوعية الدموية الكبيرة وخاصة تفاقم الداء الإكليلي والأدواء الوعائية الدماغية، وأدواء الأوعية المحيطية.

- الاعتلال العصبي سواء المحيطي أم الذاتي، مما يؤثر على مجموعة متنوعة من الأعضاء والأجهزة⁽¹⁵⁾.

الفصل الثاني: الاعتلال الكلوي السكري

Diabetic Nephropathy

يعتبر الاعتلال الكلوي السكري مسبباً رئيسياً في الأمراض والوفيات لدى الأشخاص المصابين بالداء السكري، حيث يُعد في البلاد المتقدمة السبب الرئيسي للمرحلة النهائية من القصور الكلوي End Stage Renal Disease (ESRD)⁽¹⁶⁾. تقدر نسبة حدوث الاعتلال الكلوي السكري بين 15 و 35% حيث تبلغ نسبة مرضى النمط الأول من الداء السكري في الولايات المتحدة أكثر من 50% من إجمالي المرضى في برامج التحال (الدموي والبريتواني)⁽¹⁷⁾. مع ذلك فإن التأثير الكامل للاعتلال الكلوي السكري أكبر من ذلك بكثير، حيث لا يملك معظم المرضى في البلدان النامية الموارد أو البنى التحتية الصحية الكافية لتوفير العلاج الشامل بالتحال⁽¹⁸⁾.

أولاً التطور المرضي والسير الطبيعي للاعتلال الكلوي السكري:

يتميز الاعتلال الكلوي السكري سريرياً بأنه الثالث من ارتفاع ضغط الدم والبييلة البروتينية والقصور الكلوي⁽¹⁹⁾. وصِفَت المراحل الكلاسيكية الخمس لاعتلال الكلية من قبل موغنسن Mogensen وزملائه، حيث يعتمد هذا التصنيف على التقويم الوظيفي للمرض الكلوي ويستند إلى قياسات متسلسلة لمعدل الرشح الكبي (Glomerular Filtration Rate (GFR) والبييلة الألبومينية⁽²⁰⁾ (الشكل 6).

1. المرحلة الأولى، فرط الرشح الكبي:

يدعى الطور البدئي بطور فرط الرشح الكبي، يترافق مع ارتفاع (GFR) وزيادة الضغط في الشعيرات الكبية⁽²¹⁾. يحدث فرط الرشح الكبي كنتيجة مرافقة للضخامة الكلوية بالإضافة إلى تغيرات هيموديناميكية في الكلية تحدث في الداء السكري⁽²²⁾.

أشارت الدراسات إلى تورط عوامل نمو معينة مثل هرمون النمو (Growth Hormone (GH وعامل النمو المشابه للأنسولين (Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1 وعامل النمو المتحول بيتا (Transforming Growth Factor Beta (TGF- β)، في الضخامة الكلوية المرافقة للداء السكري⁽²³⁻²⁴⁾. تُفسّر زيادة وزن الكلية بضخامة أنبوبية وكبية، حيث إن الأنابيب تشكل ما يتجاوز 90% من وزن الكلية⁽²⁵⁾.

يرتبط التفسير الثاني لزيادة معدل الرشح الكبي بالتغيرات الهيموديناميكية ضمن الكلية. أظهرت دراسة مجموعة بيرنر Brenner ترافق السكري مع طيف من التغيرات الهيموديناميكية داخل الكلية أهمها زيادة الجريان البلازمي، لذلك تدعى هذه المرحلة أيضاً طور ازدياد الرشح وازدياد الإرواء Hyperperfusion-Hyperfiltration Phase. يعكس ازدياد الضغط داخل الشعيرات الكبية وجود تضيق في الشريان الصادر مقارنة بالشريان الوارد مع تفعيل جملة الرينين- أنجيوتنسين Renin-Angiotensin System ونقص العامل الموسع الوعائي (Nitrous Oxide (NO⁽²⁶⁾.

لا تزال أهمية طور فرط الرشح الكبي كمسعر للاعتلال الكلوي السكري موضع جدل. على الرغم من الدراسات التي أثبتت العلاقة البدئية بين ارتفاع الرشح الكبي والتطور اللاحق لليلة البروتينية، وقد بينت دراسات لاحقة على العوامل الخافضة للضغط وتحديد العوامل التي تؤثر على جملة الرينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون Renin-Angiotensin-Aldosterone أنها أنقصت من هذه التغيرات الهيموديناميكية. يقدم هذا دليلاً على أن بعض هذه التغيرات تؤدي دوراً في تطور وترقي الاعتلال الكلوي⁽²⁷⁾.

2. المرحلة الثانية، المرحلة الصامتة:

تعرف أنها المرحلة التي لا يوجد فيها دليل صريح على حدوث سوء في الوظيفة الكلوية، والمرضى لديهم معدل الرشح الكبي (GFR) طبيعي دون دليل على وجود بيلة ألبومينية. تترافق هذه المرحلة مع تغيرات بنيوية تطال الغشاء القاعدي⁽²⁸⁾. تترافق هذه المرحلة مع ارتفاع في الضغط الشرياني بدءاً من خمس سنوات سابقة لبدء طرح الألبومين⁽²⁹⁾.

تأتي الأهمية السريرية لهذه المرحلة في إمكانية التوصل إلى إجراء اختبارات جديدة مثل الواسمات الحيوية في البلازما أو البول، لكشف المرضى المؤهّبين لتطور المرض الكلوي المتقدم. شملت الدراسات الواسمات المتنوعة في البلازما مثل البروتينين Protenin والـ (Deoxyribonucleic Acid (DNA لتحديد بعض التغيرات الشكلية في النمط الجيني للإنزيم القالب للأنجيوتنسين-Angiotensin

Converting Enzyme (ACE)⁽³⁰⁾، كما يعتبر قياس فئات الألبومين Albumin Fragments (طَيَف الألبومين Albumin Ghost) في البول مقارنة جديدة لكنها غير مثبتة⁽³¹⁾. ما ورد ذكره من الواسمات لم يثبت حساسية ونوعية كافيين لكل من التقويم والتطبيق السريري على النطاق الواسع.

3. المرحلة الثالثة، البيلة البروتينية المعتدلة:

تُعرّف البيلة البروتينية المعتدلة Moderately Increased Albuminuria أو ما كان يطلق عليها سابقاً البيلة الألبومينية الدقيقة أو بيلة الميكرو ألبومين Microalbuminuria، بأنها المرحلة الأولى للاعتلال الكلوي السكري. تحدث فيها تبدلات بنوية في الكبد الكلوية يصاحبها ارتفاع في ضغط الدم الشرياني الانقباضي والانبساطي مع عدم التراجع الليلي للضغط الشرياني إلى القيم الطبيعية. قد تبقى الوظيفة الكلوية خلال هذا الطور طبيعة أو قد تبدأ بالتدهور.⁽³²⁾ إن بدء الإصابة بالبيلة البروتينية المعتدلة وتركها دون علاج ينذر باعتلال كلوي صريح⁽³³⁾. توصلت الدراسات إلى أن البيلة البروتينية المعتدلة المترافقة مع النمط الأول من الداء السكري قد تكون عابرة ويمكن تراجعها إلى الحدود الطبيعية إن تم استقصاؤها باكراً⁽³⁴⁾.

4. المرحلة الرابعة، البيلة البروتينية الشديدة:

تُعرّف البيلة البروتينية الشديدة Severely Increased Albuminuria أو ما كان يطلق عليها سابقاً البيلة الألبومينية الكبيرة أو بيلة الماكرو ألبومين Macroalbuminuria، بأنها مرحلة الاعتلال الكلوي الصريح. تتميز بإفراز ألبومين بالبول أكثر من 300 ملغ/24 ساعة (أكثر من 200 ميكروغرام/دقيقة). تحدث وسطياً بعد 10-15 سنة من الداء السكري. لا يتراجع خطر تطور مرض كلوي صريح ويمكن أن يظهر بعد 40-50 سنة من الإصابة بالبيلة البروتينية الشديدة. يستمر ضغط الدم الشرياني بالارتفاع إذا ترك دون علاج مما يفاقم التدهور في معدل الرشح الكبي، ويدخل المريض في حلقة معيبة تؤدي إلى أذية كلوية تنتهي بالقصور الكلوي⁽³⁵⁾.

5. المرحلة الخامسة، ارتفاع نسبة البولة في الدم Uremia:

تُعرّف بالمرحلة النهائية وهي مرحلة القصور الكلوي النهائي ESRD. تحدث في 40% من حالات النمط الأول من الداء السكري، يحتاج المريض خلالها لجلسات التحال⁽³⁶⁾.

ثانياً التشريح المرضي:

تعتبر سماكة الغشاء الكبي القاعدي Glomerular Basement Membrane Thickening والتوسع المزانشمي Mesangial Expansion التغيرات التشريحية المميزة للاعتلال الكلوي السكري⁽³⁷⁾، بالإضافة لأذية الخلايا الظهارية في الكبد الكلوية Glomerular Epithelial Cells والخلايا القدمية Podocytes مما يؤدي الى استنزاف هذه الخلايا وتطور البيلة البروتينية⁽³⁸⁾.

يعتبر تسمك الغشاء الكبي القاعدي (GBM) Glomerular Basement Membrane التغير الأول في الاعتلال الكلوي السكري⁽³⁹⁾، حيث يمكن الكشف عن تغير هياكل الشريكات الكبية الصادرة والواردة خلال 3-5 سنوات بعد تشخيص الداء السكري. كل ذلك يؤدي الى الاستبدال التام لخلايا العضلات الملساء في هذه الأوعية الدقيقة بمادة شمعية إيجابية لمادة (PAS) Periodic Acid-Schiff تتكون من الغلوبولينات المناعية والتمتمة والفبرينوجين والبومين وغيرها من بروتينات المصل. يمثل التغير الهياكليني للشريكات الكبية والتغيرات على السطح الجداري لمحفظة بومان ما يسمى الآفات الإفرازية لاعتلال الكلية السكري. يحدث توسع ميزانشيمي مع سيطرة اللحمية الميزانشيمية (تصلب كبيبي منتشر) خلال 4-5 سنوات⁽⁴⁰⁾.

ترافق هذه التغيرات حدوث الاعتلال الأنبوبي السكري Diabetic Tubulopathy الذي يتميز بمجموعة متنوعة من التغيرات الهيكلية والوظيفية بما في ذلك تضخم الخلايا الظهارية الأنبوبية وسماكة الغشاء القاعدي الأنبوبي والتحول الظهاري-الميزانشيمي وتراكم الغليكوجين وتوسع في الحيز الخلالي مع ارتشاح أنواع مختلفة من الخلايا بما في ذلك الخلايا الليفية العضلية والبالعات⁽⁴¹⁾. يشمل الاعتلال الكلوي في سياق النمط الأول من الداء السكري العديد من التغيرات النسيجية في الكلية بعضها موجود دائماً والبعض الآخر يوجد في حالات دون الأخرى (الجدول 5).

ثالثاً عوامل الخطر:

يرتبط حدوث الاعتلال الكلوي السكري بعدة عوامل خطرة أهمها ارتفاع سكر الدم الذي يسهم في بدء الإصابة، حيث لا يصاب بهذا النمط من الاعتلال الكلوي سوى مرضى الداء السكري. تعتبر السيطرة الجيدة على سكر الدم قادرة على تخفيف تطور الاعتلال الكلوي على النحو الذي يمكن تقويمه من خلال قياس طرح الألبومين في البول⁽⁴²⁾.

تشمل العوامل الأخرى: إنتاج الأنماط المؤكسدة من المتقدرات Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) وتراكم Advanced Glycation End Product (AGE) وتفعيل جزيئات الإشارة مثل Protein Kinase C⁽⁴³⁾.

توجد تفاعلات مهمة بين التبدلات الاستقلابية والعوامل الهيموديناميكية مما يؤدي إلى تحرير هرمونات تؤثر في الأوعية مثل أنجيوتنسين II (Angiotensin II) الذي يسهم في الاعتلال الكلوي السكري من خلال زيادة حجم المسافات بين الخلايا القدمية وإحداث نقص في بروتين يدعى النفرين Nephrin، وبالتالي زيادة طرح الألبومين في البول⁽⁴⁴⁾.

تتوجه الدراسات الحديثة لدراسة تأثير الهرمونات الموسعة للأوعية الدموية مثل أكسيد النتريت Nitric Oxide (NO)، والبراديكينين Bradykinin، والبيبتيد الأذيني المدر للصوديوم Atrial Natriuretic Peptide على تطور البيلة البروتينية⁽⁴⁵⁾.

الفصل الثالث: البيلة البروتينية المعتدلة

Moderately Increased Albuminuria

أولاً التعريف:

تعرف عند الأطفال بطرح ثابت للألبومين في البول 30-300 ملغ/24 ساعة أو نسبة الألبومين للكرياتينين في عينات بول عشوائية (30-300 ملغ/غ)، وهي قيم أعلى من المستوى الطبيعي لكن دون المستوى القابل للكشف باستعمال طريقة الشرائط الغمس الاعتيادية Dip Stick.

ثانياً الاعتبارات السريرية:

أثبتت الدراسات أن 80% من المرضى الذين يعانون من البيلة البروتينية المعتدلة والذين لم يتلقوا العلاج الخافض للضغط سيرتفع لديهم معدل طرح الألبومين في البول بحدود 6% إلى 14% في السنة وسيزداد خطر تطور الاعتلال الكلوي السكري بنسبة بين 3% إلى 30% في السنة. يمكن للتدخلات العديدة وخاصة الباكرة منها أن تعدل في التطور المرضي للاعتلال الكلوي. كما أثبتت هذه الدراسات أن البيلة الألبومينية نادراً ما تحدث خلال فترة قصيرة من الإصابة بالنمط الأول من الداء السكري، لذا يبدأ النقصي عن البيلة البروتينية لدى الأفراد بعد مرور 5 سنوات على الإصابة بالداء السكري⁽⁴⁶⁾.

ثالثاً عوامل الخطر:

يرتبط حدوث البيلة البروتينية المعتدلة بعدة عوامل خطرة أهمها عدم الضبط الجيد للخصاب السكري، لكن لا توجد قيمة محددة من الخصاب السكري تتطور عندها البيلة البروتينية المعتدلة، بالإضافة لارتفاع ضغط الدم الذي يتميز بأنه غير عكوس وخاصة أثناء الليل⁽⁴⁷⁾.

يوحي التجمع العنقودي العائلي للاعتلال الكلوي السكري بوجود عوامل قابلة للانتقال وراثياً، حيث يعتبر إدراج / حذف جين الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE) Angiotensin Converting Enzyme واحداً من أول الجينات وأكثرها درساً بسبب تأثير تعدد الأعراق في نشاط ACE⁽⁴⁸⁾.

يسهم مشعر كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index المرتفع والنسبة المرتفعة للكوليسترول إلى البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) High Density Lipoprotein في زيادة خطر حدوث البيلة البروتينية المعتدلة⁽⁴⁹⁾، بينما المستويات المرتفعة من HDL لها دور وقائي. كلا عاملي الخطر قابلان للتعديل ويجب أن يحددا بشكل باكر.

كما أشارت نتائج إحدى الدراسات إلى تأثير العمر و/أو حالة البلوغ في حدوث البيلة البروتينية المعتدلة⁽⁵⁰⁾.

تشمل العوامل الأخرى التدخين والسمنة واضطراب الشحوم وطول فترة الإصابة بالسكري ووجود اختلاطات وعائية والعرق (الآسيوي، الهندي) ووجود ارتفاع ضغط سابق وقصة عائلية لاعتلال الكلية السكري وارتفاع الضغط.

رابعاً المسح والتشخيص:

توصي الجمعية الأمريكية لمرضى السكري بإجراء المسح السنوي للأطفال المصابين بالنمط الأول من الداء السكري لتقصي الاعتلال الكلوي، بإجراء فحص سنوي ماسح بعد خمس سنوات من تشخيص الداء السكري، وذلك بقياس نسبة الألبومين للكرياتينين (ACR) Albumin/Creatinine Ratio في عينة بول عشوائية⁽⁵¹⁾. تعتبر النتائج إيجابية في حال ACR بين 30-300 ملغ/غ (الجدول 6).

يجب تأكيد النتائج بأخذ عينتين إضافيتين في أيام منفصلة خلال فترة 3-6 أشهر، نظراً للتغير الكبير في تصفية الألبومين لدى المصابين بالداء السكري.

يرتفع مستوى طرح الألبومين في البول بشكل عابر بتأثير ارتفاع سكر الدم قصير الأمد والتمارين الرياضية المجهددة وإنتانات الطرق البولية وارتفاع الضغط الشرياني وقصور القلب والمرضى الإنتاني الحموي.

خامساً التشخيص التفريقي:

• البيلة البروتينية العابرة:

تعرف البيلة البروتينية العابرة على أنها بروتين إيجابي في شرائط الغمس (+1 أو +2) لكن ACR سلبى وطرح بروتين البول خلال 24 ساعة ضمن الطبيعي. لا تحتاج للعلاج أو تقويم إضافي، لكن تستوجب التقويم في حال استمرارها⁽⁵²⁾. تتضمن العوامل المسببة لها الحمى والتمارين والتجفاف والتعرض للبرد وقصور القلب الاحتقاني ونوبات الصرع والشدة.

• البيلة البروتينية الانتصابية:

تعرف البيلة البروتينية الانتصابية على أنها بروتين إيجابي في شرائط الغمس +1 مع غياب البيلة الدموية وارتفاع الضغط ونقص ألبومين الدم والوذمات وخلل الوظيفة الكلوية، عند طفل لا عرضي اكتشفت مصادفة باختبار عينة بول روتينية. غياب البيلة البروتينية أي سلبية البروتين في شرائط الغمس، ونسبة البروتين إلى الكرياتينين Protein:Creatinine (Pr:Cr) Ratio طبيعية (أقل من 0.2) في العينة البولية الصباحية لـ 3 أيام متتالية تثبت التشخيص. لا ضرورة لإجراء تقويم إضافي⁽⁵³⁾.

• البيلة البروتينية الثابتة:

تعرف البيلة البروتينية الثابتة على أنها بروتين إيجابي في شرائط الغمس $\leq +1$ مع كثافة بول أكبر من 1.015 أو نسبة Pr:Cr أكبر من 0.2 في عينة بول صباحية. تشير إلى وجود أمراض كلوية إما كلية أو أنبوبية المنشأ. يجب إجراء استقصاءات واسعة عند الأطفال الذين لديهم بيلة بروتينية ثابتة لتقصي مصدر الأذية⁽⁵⁴⁾.

سادساً التدبير:

ينبغي عند تأكيد تشخيص البيلة البروتينية المعتدلة البدء الباكر بالعلاج للحد من خطر تطور اعتلال الكلية السكري، من خلال خفض ضغط الدم وخفض عوامل الخطورة القلبية الوعائية وضبط سكر الدم. لكن يبقى الضبط الجيد لسكر الدم هو الهدف الأول الذي يجب تحقيقه في الداء السكري.

• ضبط الخضاب السكري:

أكدت دراسة بعنوان السيطرة على داء السكري ومضاعفاته Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) أن العلاج المكثف على المدى الطويل لضبط الخضاب السكري قلل من خطر الإصابة بالبييلة البروتينية المعتدلة بنسبة 54%، لكن لا يظهر تأثير الضبط الجيد للخضاب السكري قبل ثلاث سنوات على الأقل⁽⁵⁵⁾.

أظهرت دراسة المتابعة بعنوان وبائيات التدخل واختلاطات الداء السكري Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) أن انخفاض الخضاب السكري لمتوسط 6.5% ارتبط مع انخفاض في معدل الإصابات الكلوية. أظهر أحدث تقرير لهذه الدراسة أن السيطرة الجيدة على الخضاب السكري لها دور في خفض نسبة الترقى للمرحلة النهائية من القصور الكلوي⁽⁵⁶⁾. بينت دراسة Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) وجود خلاف كبير حول القيمة المثالية للخضاب السكري من أجل خفض نسبة الاختلاطات الوعائية لدى مرضى السكري⁽⁵⁷⁾.

أكدت مجموعة من الدراسات أن الضبط الجيد لضغط الدم أكثر أهمية من ضبط الخضاب السكري للحد من الأمراض القلبية الوعائية وإبطاء ترقى المرض الكلوي، لكن بينت دراسات أخرى أن الضبط السيئ للخضاب السكري يمكن أن يسرع في ترقى الإصابة الكلوية⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾.

• ضبط ضغط الدم الجهازى:

يعتبر الضبط الجيد لضغط الدم هام لمنع ترقى الإصابة في الاعتلال الكلوي السكري. أظهرت دراسة The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) أن خفض ضغط الدم من 154 إلى 144 ملم زئبقي ترافق مع انخفاض بنسبة 30% في معدل الإصابة بالبييلة البروتينية المعتدلة⁽⁶⁰⁾.

ينصح بمثبطات الإنزيم القلبى للأنجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) لجميع المرضى الذين يعانون من النمط الأول من الداء السكري وإيجابي البييلة البروتينية المعتدلة، بغض النظر عن قيم الضغط الشرياني⁽⁶¹⁾.

وبحسب دراسة Meta-analysis تستند إلى 698 دراسة من قاعدة البيانات ضمت دراسات فيها مجموعات من المرضى منهم موضوع على دواء وهمي و الآخر موضوع على خافضات ضغط الفموية لمدة لا تقل عن عام من المتابعة، لوحظ أن المرضى الذين وضعوا على (ACEIs) لم يترق طرح

الألبومين من مرحلة البيلة البروتينية المعتدلة إلى مرحلة البيلة البروتينية الشديدة، مما يشير إلى أن (ACEIs) قد يساعد على الحد من سير المرض الكلوي. لا يختلف تأثير (ACEIs) باختلاف الجنس والعمر ومدة المرض والتحكم في ضبط سكر الدم وضغط الدم القاعدي.

أدى استخدام حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) Angiotensin Receptor Blockers إلى انخفاض كبير في طرح الألبومين البولي خاصة باستخدام اللوسارتان Losartan، مماثل لذلك الذي لوحظ عند استخدام الإنالابريل Enalapril، لكن لا يوجد دليل من حيث المزايا على (ACEIs). لا يزال (ACEIs) الدواء الموصى به عند مرضى الاعتلال الكلوي السكري ما لم يكن هناك عدم تحمل له. ينتج عن استخدام مثبطات (ACEIs) و (ARBs) انخفاض في طرح الألبومين إلى النصف وبالتالي انخفاض بنسبة 50% تقريباً من خطر الترقى إلى المرحلة النهائية من القصور الكلوي⁽⁶²⁾. تزيد كل من مثبطات (ACEIs) و (ARBs) من خطر ارتفاع بوتاسيوم الدم لذلك يجب إجراء تقييم شاردي كلوي بعد بدء أو زيادة كل جرعة.

ينبغي أن يُدبر ارتفاع ضغط الدم بالعلاج المعياري في حال كان إيقاف منظومة الرينين - أنجيوتنسين باستخدام مثبطات (ACEIs) و (ARBs) غير ممكن. يمكن استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم والمدرات البولية، قد يكون هناك دور لسبيرونولاكتون Spironolactone (مضاد للألدوستيرون) ولكن هناك تحفظ على استخدامه بسبب تأثيره في ارتفاع بوتاسيوم الدم⁽⁶³⁾. "بالمحصلة" ينصح باستخدام الإنالابريل Enalapril (5-10 ملغ/يوم) مع معايرة دورية لتحقيق بيلة بروتينية معتدلة سلبية ومستويات ضغط طبيعية.

• خفض شحوم الدم

لا يزال تأثير اضطرابات الشحوم وتداخلها مع ترقى الاعتلال الكلوي السكري في طور التقييم. في الدراسات المعتمدة على المشاهدة لدى مرضى النمط الأول من الداء السكري المصابين باعتلال كلوي، ترافق تسارع في تدني الوظيفة الكلوية مع ارتفاع مستويات الكوليسترول⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾.

تبين أن التأثيرات الحامية للكلية لمثبطات 3-هيدروكسي 3-ميتيل غلوتاريل -كوانزيم A ريدوكتاز (HMG CoA) أو الستاتينات، متغيرة بشكل كبير عند المرضى الذين يعانون من الداء السكري من النمط الأول أو الثاني والذين لديهم بيلة بروتينية معتدلة أو بيلة بروتينية شديدة⁽⁶⁶⁾، حيث لوحظ أن 2.6% من المرضى الذين عولجوا بالفينوفبرات Fenofibrate لم يظهروا أي تقدم أو تراجع للبيلة الألبومينية⁽⁶⁷⁾.

بينت الدراسات التي تستقصي جانب حماية القلب والكليتين The Study of Heart and Renal Protection (SHARP) أن تأثير خفض البروتين الشحمي منخفض الكثافة Low Density Lipoprotein (LDL) باستخدام مزيج من Simvastatin و Ezetimibe، قلل من حالات العوائد الشريانية في مجموعة واسعة من المرضى، بما في ذلك مرضى السكري⁽⁶⁸⁾.
توصي الجمعية الأمريكية لداء السكري (ADA) American Diabetes Association ببدء العلاج لخفض الشحوم في جميع مرضى السكري الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن.

سابعاً الوقاية:

هناك نوعان من الاستراتيجيات الرئيسية التي تم تقويمها لتجنب التقدم من البيلة البروتينية المعتدلة إلى البيلة البروتينية الشديدة، وهي الضبط الجيد للخصاب السكري والبدء الباكر بخافضات الضغط.
يمكن أن يساعد البحث عن أدلة مبكرة في اختيار علاج انتقائي وسريع لحماية المريض من تطور البيلة البروتينية المعتدلة. إلى أن يتم التعرف على هذه الأدلة، يجب التقصي الباكر عن البيلة البروتينية المعتدلة وذلك للتدخل العلاجي المبكر.
تعتبر البيلة البروتينية المعتدلة دليلاً على وجود أذية وعائية وارتفاع نسبة خطر أذيات القلب والأوعية الدموية الكبيرة في جمهرة المصابين بالداء السكري⁽⁶⁹⁾.

ثامناً الإنذار:

أظهرت دراسة أجريت على 400 شخص مصابين بالبيلة البروتينية المعتدلة والنمط الأول من الداء السكري تراجع البيلة البروتينية المعتدلة إلى الحدود السوية في 40-60%.
لا تؤدي البيلة البروتينية المعتدلة عند المرضى الذين يعانون من النمط الأول من الداء السكري حتماً إلى بيلة بروتينية شديدة أو المرحلة النهائية من القصور الكلوي ESRD⁽⁷⁰⁾.

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

أولاً أهداف البحث:

- تحديد عوامل الخطر التي تؤثر في حدوث البيلة البروتينية المعتدلة.
- كشف أهمية الضبط الجيد للخصاب السكري لتأخير حدوث البيلة البروتينية المعتدلة مع الزمن.

ثانياً العينة والطرائق:

أجري البحث في عيادات الداء السكري الخاصة بالأطفال التابعة لكل من المراكز الطبية التخصصية في وزارة الصحة ومشفى الأطفال الجامعي بدمشق، واعتمد تطبيق دراسة رقابية تحليلية حالة-شاهد observational analytic case-control study، على مدى ثلاثة أعوام من 2018/1/1 حتى 2021/1/1، شملت العينة 200 طفل مشخص لديهم النمط الأول من الداء السكري تم اختيارهم عشوائياً بعد التأكد من تحقيقهم لمعايير القبول والاستبعاد. أجريت التحاليل في الفترة ما بين 2018-2019 في مخبر مشفى الأطفال وفي الفترة بين 2019-2021 في مخبر المراكز الطبية التخصصية.

وزّع المرضى ضمن فئتين عمرتين، الفئة (1) عمر الداء السكري أقل من 5 سنوات، الفئة (2) عمر الداء السكري أكبر من 5 سنوات. أُعيد تصنيف المرضى ضمن كل فئة إلى مجموعتي حالة وشاهد بحسب نتيجة البيلة البروتينية المعتدلة إيجابية وسلبية، على التوالي. سُجلت قيم الخصاب السكري كنسبة مئوية وتم حساب الوسيط والانحراف المعياري لعينة الدراسة، مع مراعاة تصنيفها وفقاً لضبط الخصاب السكري بالاعتماد على معايير الجمعية الأمريكية لطب الأطفال إلى ضبط جيد للخصاب السكري وضبط سيئ، وإلى مجموعات بحسب قيمة الخصاب السكري أقل من 8%، و8-9%، و9-10%، وأكثر من 10%.

معايير القبول والاستبعاد:

1- العمر: تم قبول الأطفال بين عمر سنة و13 سنة وهو العمر القانوني للمراجعين في قسم العيادات، واستبعاد الذين أعمارهم أقل من سنة وذلك بسبب صعوبة تأكيد تشخيص النمط الأول من الداء السكري نظراً لتداخل التشخيص مع العديد من الأمراض الغدية وعيوب الاستقلاب الخلقية والصدمة الإنتانية وخاصة التي تتظاهر بارتفاع سكر الدم كعلامة تحليلية كيميائية مهمة في هذه الفترة الزمنية. اعتمد عمر تشخيص الداء السكري في الفترة الزمنية التي تلي العام الأول واستبعد من لم يمضِ عام واحد على تشخيصهم وذلك لصعوبة تأقلم الطفل وأهله مع التشخيص الجديد في هذه الفترة.

2- النمط الأول من الداء السكري: اعتمدت معايير الجمعية الأمريكية لداء السكري في تشخيص النمط الأول⁽⁵⁾ (الجدول 1)، واستبعد من الدراسة الأطفال الذين لديهم أنماط أخرى من الداء السكري (النمط الثاني من الداء السكري، والداء السكري أحادي المنشأ، والداء السكري المرتبط بالداء الليفي الكيسي، والداء السكري علاجي المنشأ). كما استبعد المرضى المشخص لهم أمراض أخرى قد تؤثر على سير المرض (مثل: مرضى المنجلي، وابتضااض الدم، والمتلازمات الخلقية والوراثية، ومتلازمات عيوب الاستقلاب الخلقية، وأمراض القلب الخلقية، والأمراض الكلوية المزمنة والقصور الكلوي الحاد).

3- الخضاب السكري: أُجري التحليل في كل من مخبري مشفى الأطفال والمراكز الطبية التخصصية المعتمدة في وزارة الصحة التي تستعمل الكيت نفسه والجهاز نفسه وهو Immunofluorescence Assay (A1c+eAG) على جهاز الفلورة I-Chroma التابع لشركة المجموعة الطبية. سُجلت النتائج كنسبة مئوية (حسب شهادة National Glycohemoglobin NGSP Standardization Program). أُجري التحليل لكل المرضى بفواصل زمني لا يقل عن 3 أشهر بين كل عينة بالتزامن مع جمع عينات البيلة البروتينية المعتدلة. يعتبر الخضاب السكري مضبوط بشكل جيد عند القيم الأقل من 9% لدى الأطفال أصغر من 5 سنوات، وأقل من 8% لدى الأطفال بين عمر 5-11 سنة، وأقل من 7.5% لدى الأطفال بين عمر 12-15 سنة. ما عدا ذلك يعتبر الضبط سيئاً للخضاب السكري (الجدول 4)⁽¹²⁾.

4- البيلة البروتينية المعتدلة: أُجري التحليل في كل من مخبري مشفى الأطفال والمراكز الطبية التخصصية المعتمدة في وزارة الصحة التي تستعمل الكيت نفسه والجهاز نفسه وهو Immunofluorescence Assay (Microalbuminuria) على جهاز الفلورة I-Chroma التابع لشركة المجموعة الطبية. تم تقويم البيلة البروتينية المعتدلة بقياس نسبة الألبومين/ كرياتينين عينة بول

عشوائية (Albumin/Creatinin Ratio (ACR))، وعُرِّفت البيلة البروتينية المعتدلة الإيجابية على أنها القيم بين 30-300 ملغ/غ أو ما يعادلها وفقاً لطريقة قياس الجهاز لتصبح بين 18-300 ملغ/ل (وهي نتائج معترف بها عالمياً على جهاز موديل DCA2000 في معايرة بيلة المايكروالبومين) في اثنين من أصل ثلاثة قياسات مأخوذة بفواصل زمني لا يقل عن 6 أشهر بين كل عينة مع الأخذ بعين الاعتبار شروط أخذ العينة (أن تكون عينة البول عشوائية ولا تؤخذ في الحالات التالية: نوبة حماض كيتوني سكري، وبعد تمارين رياضية مجهدة، ومرض إنتاني حموي حاد، وإنتان بولي، وقصور قلب، وارتفاع الضغط الشرياني). تم اعتبار المرضى إيجابيين البيلة البروتينية المعتدلة من النتيجة الإيجابية الأولى.

ثالثاً الانحياز :

تم التغلب على الانحياز في هذه الدراسة لأن العينة عشوائية، وشملت الفئات العمرية كلّها من عمر تشخيص الداء السكري، كما تم اختيار عينة الشاهد من ضمن الجهرة الإجمالية للعينة الكلية المحققة لمعايير القبول والاستبعاد (شاهد داخلي).

رابعاً الدراسة الإحصائية:

أُجريت باستخدام برنامج SPSS 22 حيث تم حساب مقياس النزعة المركزية المتوسط Mean، ومقياس التشتت الانحراف المعياري (Standard Deviation (SD)، وحساب P-Value لتقدير الفوارق الإحصائية. أُجري اختبار Chi-Square لاختبار فرضية الاستقلالية، واختبار Normality Test لاختبار توزيع العينة وعليه أُجري اختبار Mann-Whitney لدراسة الدلالة الإحصائية لمتوسط الخضاب السكري وعمر الداء السكري، واختبار Kaplan-Meier لدراسة العلاقة بين قيم الخضاب السكري وتطور البيلة البروتينية المعتدلة مع الزمن.

خامساً السؤال البحثي:

تقصي البيلة البروتينية المعتدلة وعلاقتها بالضبط الاستقلابي الباكر وذلك من خلال الفرضيات التالية:

- اختبار الفرضية القائلة بوجود علاقة ما بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة وكل من ضبط الخضاب السكري وعمر الداء السكري.
- دعم الفرضية السابقة بفرضية تؤكد على وجود فوارق إحصائية مهمة لمتوسط الخضاب السكري و حدوث البيلة البروتينية وعدم وجود هذا الفارق لمتوسط عمر الداء السكري.
- اختبار فرضية الخطر بحساب الزمن اللازم لحدوث البيلة البروتينية المعتدلة اعتماداً على قيم الخضاب السكري.

سادساً صعوبات ونقاط الضعف:

- عدم التزام الأهل بشروط جمع العينات.
- الظروف الصحية السيئة (كورونا) مما أدى الى عدم التزام الأهل بالمتابعة.
- اختلاف المخابر.

سابعاً النتائج:

- عُرِضَت خصائص الدراسة بالتفصيل في الجداول (7) و(8) و(9).
- شملت الدراسة 200 طفل، خلال فترة متابعة 3 سنوات لم يتغيب خلالها أي مريض.
- ضمت الفئة (1) التي تمثل عمر الداء السكري أقل من 5 سنوات 71 طفلاً (35%) أما الفئة (2) التي تمثل عمر الداء السكري أكبر من 5 سنوات ضمت 129 طفلاً (65%).
- أصيب منهم 61 طفلاً (30%) بالبيلة البروتينية المعتدلة خلال فترة الدراسة، منهم 28 طفلاً (45%) من الفئة (1) و 33 طفلاً (55%) من الفئة (2). بينما بلغ عدد الأطفال غير المصابين 139 طفلاً (70%) منهم 43 طفلاً (30%) من الفئة (1) و 96 طفلاً (70%) من الفئة (2).
- لم يطور أي مريض بيلة بروتينية شديدة (بيلة ماكروالبومين).

دُرست عوامل خطر حدوث البيلة البروتينية المعتدلة من خلال المقارنة بين مجموعتي الحالة والشاهد في فئات الدراسة حيث تبين ما يلي:

1- وجود دلالة إحصائية مهمة ($P\text{-Value} = 0.001$) عند إجراء اختبار الاستقلالية Chi-Square، أي يوجد علاقة وارتباط بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة وضبط الخضاب السكري. كلما كان الخضاب السكري مضبوطاً بشكل جيد كانت نسبة الإصابة أقل، حيث بلغت نسبة الأطفال المصابين (3%) عند ضبط الخضاب السكري أقل من 8%، بينما أصبحت النسبة (82%) عند عدم ضبط الخضاب السكري أكثر من 10%.

الأطفال الذين لم يصابوا بالبيلة البروتينية المعتدلة كان لديهم متوسط خضاب سكري أقل من الأطفال المصابين، حيث بلغ متوسط الخضاب السكري في مجموعة الشاهد للعينة الكلية والفئة (1) والفئة (2)، $(2.4 \pm 9.1\%)$ و $(2.4 \pm 9.1\%)$ و $(2.5 \pm 9.1\%)$ ، على التوالي. بينما بلغ متوسط الخضاب السكري في مجموعة الحالة للعينة الكلية والفئة (1) والفئة (2) $(1.9 \pm 11.6\%)$ و $(1.8 \pm 11.7\%)$ ، على التوالي. لهذه الفروق في متوسط الخضاب السكري أهمية إحصائية حيث ($P\text{-Value} = 0.001$) عند إجراء اختبار Mann-Whitney Test.

2- وجود دلالة إحصائية ($P\text{-Value} = 0.04$) عند إجراء اختبار الاستقلالية Chi-Square، أي يوجد علاقة وارتباط بين تطور البيلة البروتينية المعتدلة وعمر الداء السكري. لكن لا توجد مثل هذه الدلالة الإحصائية لمتوسط عمر الداء السكري للعينة الكلية والفئة (1) والفئة (2) $(6.4 \pm \text{سنة})$ و (2.7 ± 0.2) ، و $(3.2 \pm \text{سنة})$ ($P\text{-Value} = 0.5$)، و $(8.1 \pm \text{سنة})$ ($P\text{-Value} = 0.1$)، على التوالي عند إجراء اختبار Mann-Whitney Test.

تؤخذ الأهمية الإحصائية لعمر الداء السكري عندما يُعتبر مقياساً زمنياً للتعرض المزمّن للخضاب السكري ($P\text{-Value} = 0.001$) عند إجراء اختبار الخطر Kaplan-Meier Survival Analysis Test. يبين الجدول (10) أن متوسط عمر الداء السكري دون حدوث البيلة البروتينية المعتدلة وهو 8.3 سنوات عند قيم خضاب سكري أكثر من 10%، بينما يصبح متوسط العمر 11.6 سنوات عند الضبط الجيد للخضاب السكري لقيم أقل من 8%، و 9.1 سنوات عند قيم الخضاب السكري بين 9-10%، أُهملت إحصائياً قيم الخضاب السكري بين 8-9% لأنه لم توجد سوى حالة واحدة لا تمثل العينة.

يوضح الشكل (7) الذي يمثل منحنيات Kaplan-Meier أنه على الرغم من الضبط الجيد للخضاب السكري لقيم أقل من 8% توجد حالتان من الإصابة بالبيلة البروتينية الأولى حدثت بعد سنة من الداء

السكري أما الثانية فبعد 3 سنوات، تمثلان (7%) من الإصابات تحت عمر 5 سنوات من الداء السكري أي في الفئة (1). أما في حال الخضاب السكري أكثر من 10% بلغ عدد الحالات 23 طفل (82%) وحدثت أول إصابة بعد السنة الأولى من التشخيص، أي في نفس الفئة (1).

ثامناً المناقشة:

من المعروف أن الضبط السيئ للخضاب السكري يترافق مع احتمال أكبر لحدوث اختلاطات الداء السكري، وهذا ما دعمته دراستنا حيث وجدنا علاقة إحصائية مهمة بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة ومتوسط الخضاب السكري. لم تتغير هذه الدلالات عند إعادة توزيع العينة ضمن فئات بحسب عمر الداء السكري لأصغر وأكبر من 5 سنوات.

توصي الجمعية الأمريكية لطب الأطفال بتقصي الاعتلال الكلوي السكري بتظاهره السريري الباكر بتقصي البيلة البروتينية المعتدلة بعد مضي 5 سنوات من التشخيص⁽⁵¹⁾، مع ذلك فقد وجدنا في دراستنا دلالات إحصائية مهمة لوجود علاقة بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة وعمر الداء السكري، لكن لا توجد دلالة إحصائية لمتوسط عمر الداء السكري.

وجود الحالات الإيجابية ذات الدلالات الإحصائية في السنوات الأولى من تشخيص الداء السكري على الرغم من الضبط الجيد للخضاب السكري يطرح تساؤل حول وجود استعداد بنيوي لدى الأطفال لتطور البيلة البروتينية المعتدلة، ويسهم الضبط السيئ للخضاب السكري لقيم أكثر من 10% في زيادة عدد الحالات وإنقاص المدة الزمنية لحدوثها.

تأتي الأهمية السريرية لهذه الدراسة لكونها تضيف إلى مجموعة الأدلة العلمية أن التغيرات طويلة الأمد لارتفاع سكر الدم المتمثلة بتغيرات الخضاب السكري، ترتبط مع زيادة خطر حدوث الاختلاطات الوعائية الدقيقة وخاصة الاعتلال الكلوي لدى مرضى النمط الأول من الداء السكري.

إذا تم التأكيد على صحة هذه الدراسة في دراسات مستقبلية لاحقة، فإن الخطوة التالية هي تقويم ما إذا كانت التدخلات التي تسبب ضبطاً جيداً للخضاب السكري يمكن أن تقلل من خطر حدوث البيلة البروتينية المعتدلة.

ختاماً، قمنا بدراسة مقارنة مع دراسة أمريكية Raman et al. (أجريت عام 2016)⁽⁷¹⁾، ودراسة قائمة على التسجيل في المملكة المتحدة البريطانية UK-Registry Based Study (أجريت عام 2011)⁽⁷²⁾. أكد الباحثون على وجود علاقة بين حدوث البيلة البروتينية المعتدلة والمتوسط والانحراف المعياري للخضاب السكري.

على الرغم من التشابه بالنتائج إلا أنه يوجد اختلاف في خصائص الجمهرة للعينات.

أولاً، بلغت نسبة الحالات الإيجابية في دراستنا (30%)، بينما في الدراسة الأمريكية (14.4%) وفي الدراسة البريطانية (28%).

ثانياً، بلغ متوسط عمر الداء السكري في دراستنا 7 (1-13) سنوات، بينما في الدراسة الأمريكية 4.97 (2.94-7.64) سنوات، وفي الدراسة البريطانية 8.6 (5.6-11.6) سنوات.

ثالثاً، بلغ متوسط الخضاب السكري في دراستنا (9.9%)، بينما في الدراسة الأمريكية (8.84%)، وفي الدراسة البريطانية (9.5%).

رابعاً، بلغ متوسط الخضاب السكري لمجموعتي الحالة والشاهد في دراستنا (11.6%) و(9.6%)، على التوالي، بينما في الدراسة الأمريكية (8.8%) (1.6%)، على التوالي، وفي الدراسة البريطانية (10.4%) و(0.8%)، على التوالي.

تاسعاً التوصيات:

نوصي بإجراء دراسات تشمل عوامل خطر أكثر (كالضغط الشرياني، عمر الطفل، حالة البلوغ معمر البلوغ، الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم، طريقة علاج النمط الأول من الداء السكري) ودراسة علاقتها بحدوث البيلة البروتينية المعتدلة.

نؤكد على ضرورة تقصي البيلة البروتينية المعتدلة باكراً بعد السنة الأولى من تشخيص الداء السكري بإجراء تحليل البومين/كرياتينين في عينة بول عشوائية مرة واحدة في العام، وضرورة تأمين ضبط جيد للخضاب السكري لقيمة أقل من 8% وذلك لتأخير حدوث البيلة البروتينية المعتدلة.

الفصل الخامس: الجداول

الجدول 1 معايير التشخيص اضطراب تحمل السكر والداء السكري	
الداء السكري DIABETES MELLITUS	اضطراب تحمل السكر IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE
أعراض الداء السكري بالإضافة لسكر عشوائي أعلى أو يساوي 200 ملغ/دل (11.1 ممول/ل)	سكر صيامي 100-125 ملغ/دل (5.6-7.0 ممول/ل)
أو	
سكر صيامي (8 ساعات صيام على الأقل) أعلى أو يساوي 126 ملغ/دل (7 ممول/ل) أو سكر المصل خلال اختبار تحمل السكر الفموي (OTT) خلال ساعتين أعلى أو يساوي 200 ملغ/دل أو خضاب سكري أعلى أو يساوي 6.5%	سكر المصل خلال اختبار تحمل السكر الفموي ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OTT) خلال ساعتين أعلى أو يساوي 140 ملغ/دل لكن دون 200 ملغ/دل (11.1 ممول/ل)

From Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 20(Suppl 1):S5, 1999; and from Chaing J, Kirkman S, Laffel L, et al: Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association, Diabetes Care 37:2034-2054, 2014.

الجدول 2 الجرعة البدئية للأنسولين (وحدة / كغ / يوم)	
لا يوجد حمض كيتوني سكري	يوجد حمض كيتوني سكري
0.25-0.50	0.75-1.0
0.50-0.75	1.0-1.2
0.75-1.0	1.0-0.8
1.0-0.8	0.50-0.25
قبل البلوغ	عند البلوغ
بعد البلوغ	بعد البلوغ

From Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 20(Suppl 1):S5, 1999; and from Chaing J, Kirkman S, Laffel L, et al: Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association, Diabetes Care 37:2084-2094, 2014.

الجدول 3		حاجة الأطفال والبالغين الشباب من الحريات
العمر		كيلو كالوري المطلوبة/كغ من وزن الجسم
الأطفال		
0-12 شهر 1-10 سنوات	120	
	100-75	
الشباب الإناث		
11-15 سنة أكبر أو يساوي 16 سنة	35	
	30	
الشباب الذكور		
11-15 سنة 16-20 سنة	85-55 (65)	
النشاط الطبيعي نشط للغاية فيزيائياً المستقر	40	
	50	
	30	

From Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning, Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association

الجدول 4				مستويات سكر الدم المطلوبة ومتوسط نسبة سكر الدم خلال 30 يوماً ومدة الخضاب A1C المناسبة لكل فئة عمرية
العمر (سنة)	سكر الدم المطلوب قبل الوجبات (ملغ/دل)	مجال متوسط نسبة سكر الدم لمدة 30 يوم (ملغ/دل)	HbA1c المطلوب (%)	
<5	100-200	180-250	7.5-9.0	
5-11	80-150	150-200	6.5-8.0	
12-15	80-130	120-180	6.0-7.5	
16-18	70-120	100-150	5.5-7.0	

الجدول 5 التغيرات التي ترافق الاعتلال الكلوي في سياق النمط الأول من الداء السكري		
تغيرات دائماً موجودة	تغيرات عادةً موجودة	تغيرات أحياناً موجودة
- تسمك الغشاء القاعدي للكبيبة. - تسمك الغشاء القاعدي للأنايب. - توسع ميزانشيمي مع سيطرة اللّحمة الميزانشيمية (تصلب كبيبي منتشر). - توسع خلالي مع زيادة مادة اللّحمة خارج الخلوية. - زيادة تلتخ الألبومين والـ IGG في الغشاء القاعدي للكبيبات والأنايب ومحفظة بومان	- عقيدات كايمل ستيل ويلسون (التصلب الكبيبي العقيدي) - تصلب كبيبي شامل. - تصلب كبيبي قطعي بؤري. - الكبيبات اللاأنبوبية atubular glomeruli - بؤر من الضمور الأنبوبي. - التتكدس الهيلياني للشرينات الواردة والصادرة	- آفات هيلينية (تحت بطانية). - ترسبات هيلينية من المحفظة Capsular drops. - تصلب عصيدي. - أمهات دم كبيبية

From: Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, et al: Studies of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type 1 diabetes mellitus. Brenner textbook 10. 2016: 39: 1284 table 39-1.

طرائق الكشف عن البيلة البروتينية			الجدول 6
الطريقة	الاستطبابات	المجال الطبيعي	التعليق
شرائط الغمس	المسح الطبيعي للبيلة البروتينية يطبق في المخبر/العيادة	سلبية أو أثر بسيط في عينة البول المركزة (الكثافة النوعية أكبر أو تساوي 1.020)	الإيجابية الكاذبة يمكن أن تحدث في حالة البول القلوي (PH أكبر من 8) أو شديد التركيز (الكثافة النوعية أكثر من 1.025)
بيلة الألبومين الدقيقة	تقويم خطر ترقي الاعتلال الكلبي عند المصابين بالداء السكري	أقل من 30 مغ ألبومين لكل 1 غ كرياتينين في عينة البول الصباحي الأولى	العلاج يجب أن يكون مكثفاً في الداء السكري مع بيلة ألبومينية دقيقة

From Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al, Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, and Elimination (PARADE), Pediatrics 105 (6): 124.

المواصفات العامة للعينة الكلية										الجدول 7
الخضاب السكري										
عمر الداء السكري		العمر	الجنس							
Mean (±SD)	Mean (±SD)	أكثر من 10%	9-10%	8-9%	أقل من 8%	Mean (±SD)	ضبط سيئ [‡]	ضبط جيد [‡]		
12.28 (±1.4)	6.4 (±2.7)	(51%) 102	(10%) 20	(6.5%) 13	(32.5%) 65	9.9 (±2.6)	(60%) 122	(40%) 78	العينة الكلية 200n [‡]	
12.5 (±1.3)	6 (±2.9)	(82%) 50	(13%) 8	(1.6%) 1	(3.3%) 2	11.6 (±1.9)	(97%) 59	(3%) 2	الحالة 61n [‡]	
12.1 (±1.4)	6.6 (±2.6)	(37.4%) 52	(8.6%) 12	(8.6%) 12	(45.3%) 63	9.1 (±2.4)	(45%) 63	(55%) 76	الشاهد 139n [‡]	
0.2 [‡]						0.001	0.001 [‡]	0.001 [‡]	P-Value	

* Chi-Square Test, + Mann-Whitney Test, SD=Standard Deviation,

‡ يعتبر الخضاب السكري مضبوطاً في القيم الأقل من 9% عند الأطفال أصغر من 5 سنوات، وأقل من 8% في الأعمار 5-11 سنة، وأقل من 7.5% في الأعمار 12-15 سنة. ما عدا ذلك يعتبر غير مضبوط.

المواصفات العامة للفترة (1) والتي تمثل عمر الداء السكري أقل من 5 سنوات											الجدول 8
الخضاب السكري											
الجنس	العمر	عمر الداء السكري	Mean (±SD)	Mean (±SD)	أكثر من %10	9-10%	8-9%	أقل من 8% Mean (±SD)	ضبط سيئ [‡]	ضبط جيد [‡]	
إناث	ذكور										
(43%)	(57%)		11.6 (±1.9)	3.2 (±1)	(54.9%)	(8.5%)	(13%)	(23.9%)	10.1 (±2.6)	(60%)	(40%)
30	41				39	6	9	17	44	27	71n [‡]
(43%)	(57%)		12.2 (±1.7)	3.1 (±1)	(82.1%)	(11%)	(0%)	(7.1%)	11.5 (±2.1)	(93%)	(7%)
12	16				23	3	0	2	26	2	28n [‡]
(42%)	(58%)		11.2 (±2)	3.3 (±0.9)	(37.2%)	(7%)	(21%)	(34.9%)	9.1 (±2.4)	(40%)	(60%)
18	25				16	3	9	15	18	25	43n [‡]
0.5 ⁺								0.001 ⁺	0.001 ⁺	0.001 ⁺	P-Value

* Chi-Square Test, + Mann-Whitney Test, SD=Standard Deviation,

يعتبر الخضاب السكري مضبوطاً في القيم الأقل من 9% عند الأطفال أصغر من 5 سنوات، وأقل من 8% في الأعمار 5-11 سنة، ‡
وأقل من 7.5% في الأعمار 12-15 سنة. ما عدا ذلك يعتبر غير مضبوط.

المواصفات العامة للفترة (2) والتي تمثل عمر الداء السكري أكبر من 5 سنوات											الجدول 9
الخضاب السكري											
الجنس	العمر	عمر الداء السكري	Mean (±SD)	Mean (±SD)	أكثر من %10	9-10%	8-9%	أقل من 8% Mean (±SD)	ضبط سيئ [‡]	ضبط جيد [‡]	
إناث	ذكور										
(40%)	(60%)		12.6 (±0.8)	8.1 (±1.6)	(48.8%)	(10.9%)	(3%)	(37.2%)	8.1 (±1.6)	(60%)	(40%)
51	78				63	14	4	48	78	51	129n [‡]
(43%)	(57%)		12.7 (±0.8)	8.4 (±1.5)	(81.8%)	(15.2%)	(3%)	(0%)	11.7 (±1.8)	(100%)	(0%)
14	19				27	5	0	0	33	0	33n [‡]
(62%)	(38%)		12.5 (±0.8)	8 (±1.6)	(37.9%)	(9%)	(3%)	(50%)	9.1 (±2.5)	(47%)	(53%)
37	59				36	9	3	48	45	51	96n [‡]
0.1 ⁺								0.001 ⁺	0.001 ⁺	0.001 ⁺	P-Value

* Chi-Square Test, + Mann-Whitney Test, SD=Standard Deviation,

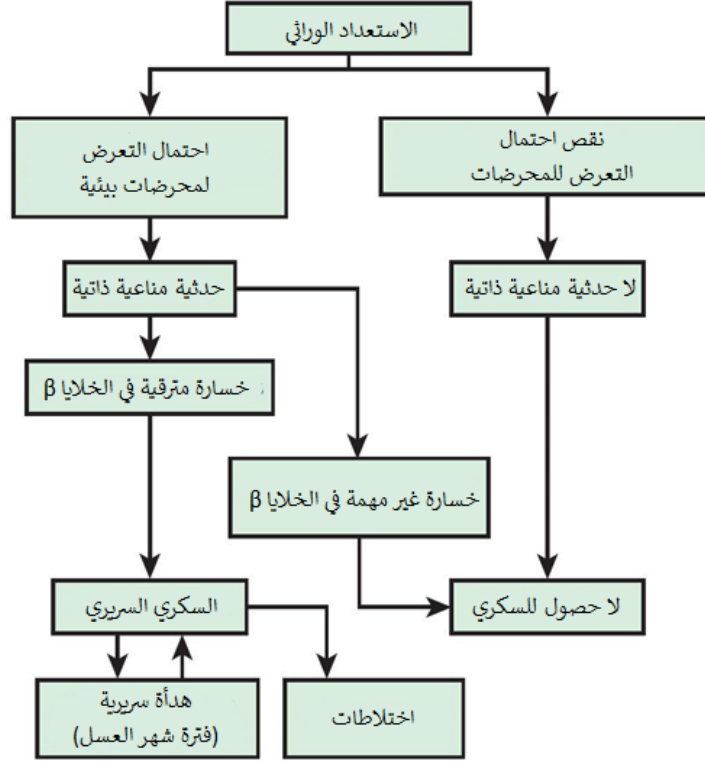
يعتبر الخضاب السكري مضبوطاً في القيم الأقل من 9% عند الأطفال أصغر من 5 سنوات، وأقل من 8% في الأعمار 5-11 سنة، وأقل من 7.5% في الأعمار 12-15 سنة. ما عدا ذلك يعتبر غير مضبوط.

الجدول 10	عدد السنوات المتوقعة للإصابة بالبيئة البروتينية المعتدلة بحسب مجموعات الخضاب السكري [‡]	
	الزمن المتوقع بالسنوات (95% CI ⁺)	P-Value ⁺
أقل من 8%	11.6 (11.2-12.1)	0.001
8-9%	9 (9-9)	0.001
9-10%	9.1 (7.6- 10.7)	0.001
أكثر من 10%	8.3 (7.6-9)	0.001
المجموع	9.3 (8.8-9.8)	0.001

* 95% Confidence Interval, +Kaplan-Meier Survival Test

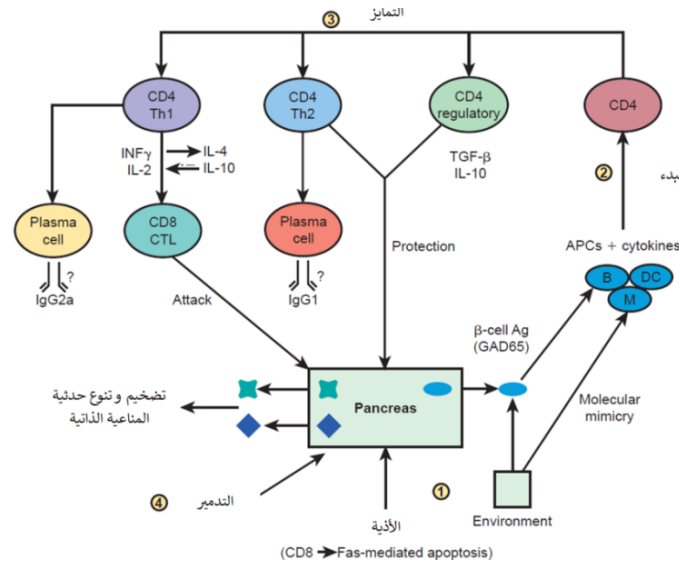
‡ الزمن المتوقع يقدر بحسب أطول فترة زمنية دون الإصابة بالبيئة البروتينية المعتدلة

الفصل السادس: الملحق



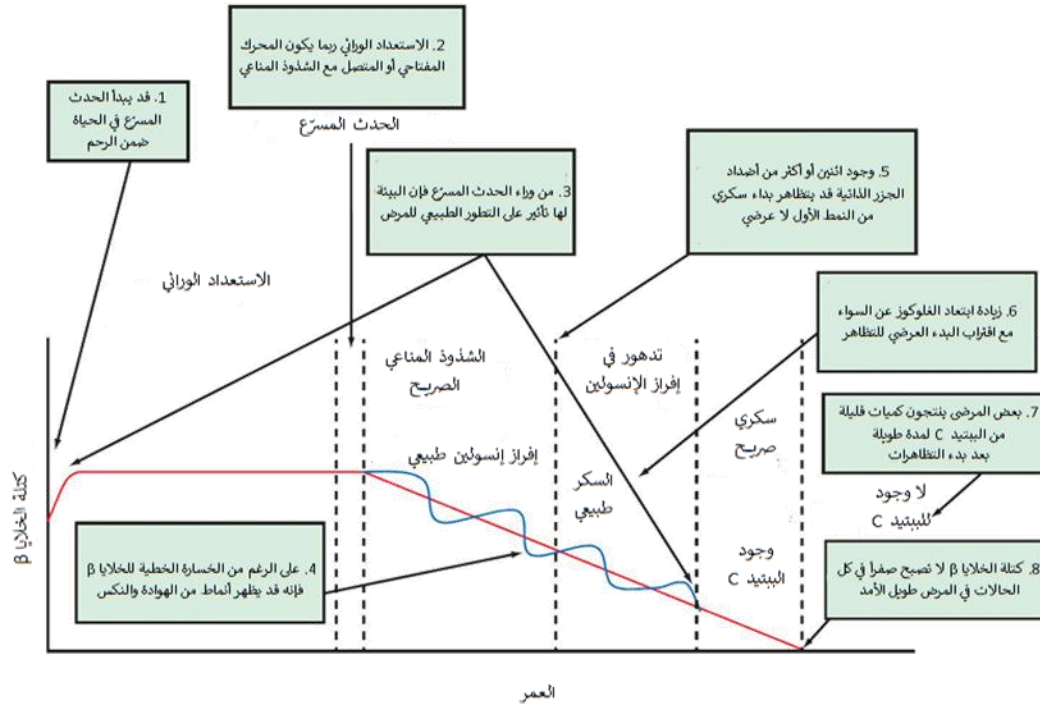
الشكل 1: يشير إلى طريقة عمل المحفزات (مثل: الأخماج الفيروسي، والحمية، والشدة النفسية) على مضيف مستعد جينياً لتخفيف المناعة الذاتية. يتطور فقدان الخلايا المتترقي لدى نسبة من الذين يعانون من الحدثية المناعية الذاتية، مما يؤدي في نهاية الأمر إلى داء سكري سريري. يتبع ذلك فترة هدأة سريرية مؤقتة (فترة شهر العسل)، ومع مرور الوقت يتم فقدان تام في إفراز الأنسولين وقد تحدث اختلالات لدى بعض المرضى (متعلقة بالتعرض المزمن لارتفاع في سكر الدم).

From Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type1 diabetes .Lancet 383: 69–78, 2014, Fig.5, p. 75.



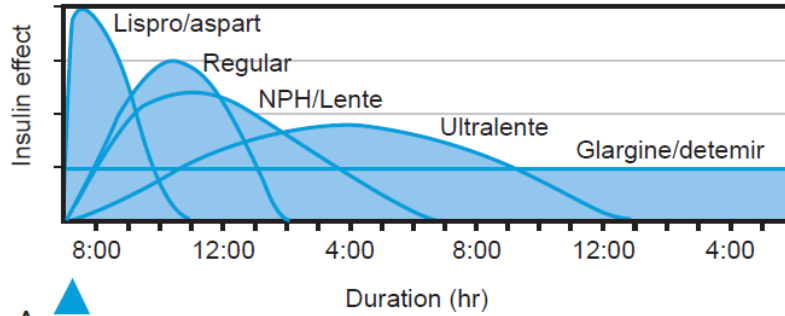
الشكل 2: يوضح الاستجابة المناعية الذاتية ضد خلايا β البنكرياسية. تفقد أذية البنكرياس إلى تحرر مستضدات من الخلايا antigens-cell (GAD65)، التي تؤخذ من قبل الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) وتقدم الحواتم epitopes إلى الخلايا التائية CD4. يسهم نمط ومرحلة تفعيل الـ APCs والساييتوكينات (حيث يتم تأشير الخلايا التائية CD4) في اختلاف الارتكاس الذاتي للخلايا التائية تجاه الخلايا التائية المساعدة المسؤولة عن حدوث السكري كخلايا التائية من النمط الأول diabetogenic T-helper type 1 (Th1) cells، والخلايا التائية المساعدة من النمط الثاني T-helper type 2 (Th2) cells أو الخلايا التائية المعدلة النوعية للمستضد Antigen-specific regulatory T cell. تتجلى استجابة المناعة الذاتية عندما يتم تفعيل (Th1) cells بتوظيف وتمايز الخلايا التائية القاتلة CD8 والتي تهاجم خلايا β مما يؤدي إلى إطلاق كبير للمستضدات من خلايا β وانتشار الحواتم epitopes وتدمير جزر البنكرياس.

From Casares S, Brumeanu TD: Insights into the pathogenesis of T1DM: a hint for novel immunospecific therapies, Curr Mol Med 1: 357–378, 2001.

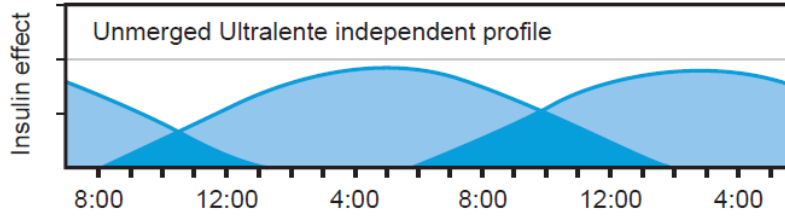


الشكل 3: يمثل إعادة النظر في مفهوم عمره يقارب 25 سنة عن التطور الطبيعي للنمط الأول من الداء السكري، حيث تظهر نسخة من النمط الأول من الداء السكري الذي تم اقتراحه في الأصل عام 1986 باللون الأسود، كما تظهر الإضافات الافتراضات القائمة على المعرفة الحديثة ضمن المستطيلات.

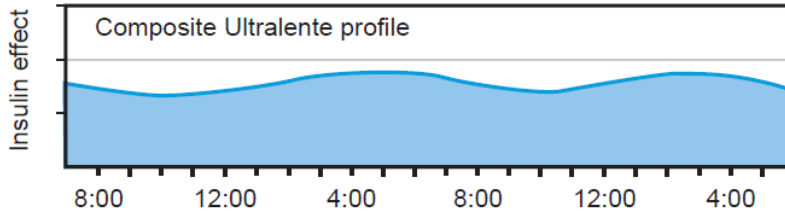
From Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type1diabetes. Lancet 383: 69–78, 2014, Fig.4, p.73.



A



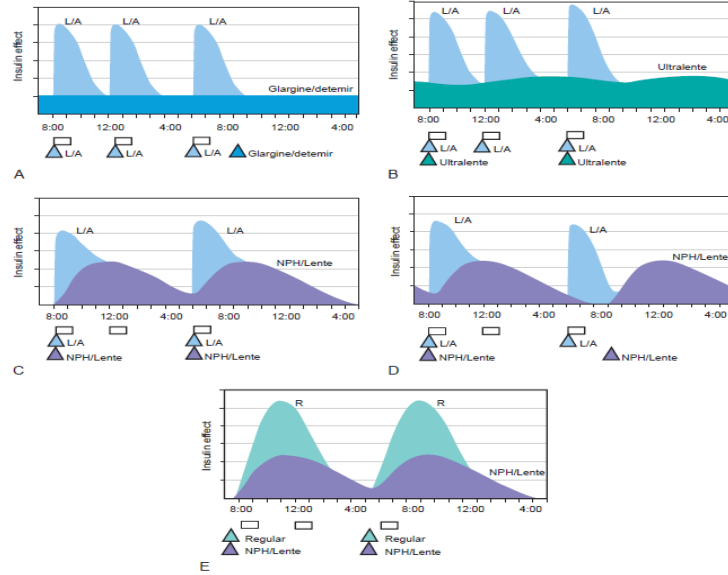
B



C

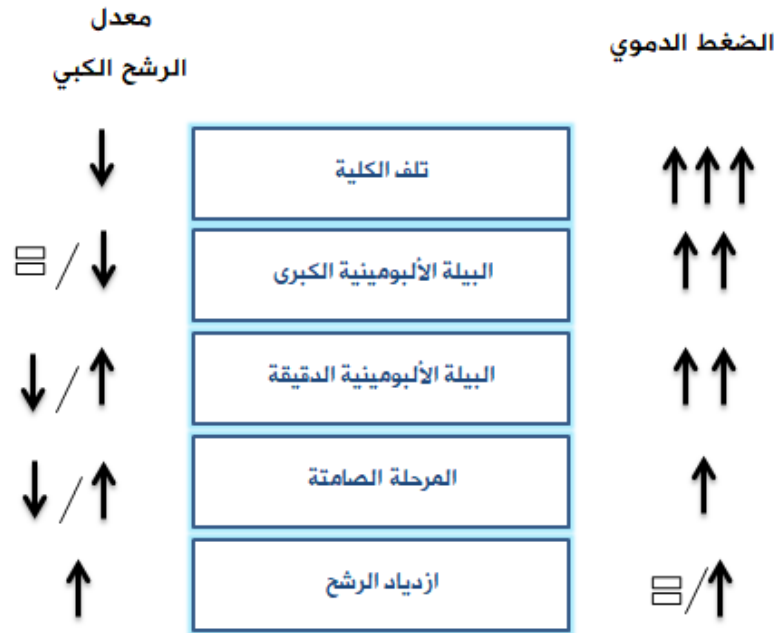
الشكل 4: يوضح التأثيرات التقريبية للأنسولين. تم عرض الوجبات على شكل مستطيلات تحت محور الزمن. A، استخدمت وحدات المدة وكذلك التأثير النسبي للذروة: lispro/aspart، الذروة 20 لمدة 4 ساعات؛ regular، الذروة 15 لمدة 7 ساعات؛ NPH/Lente، الذروة 12 لمدة 12 ساعة؛ Ultralente الذروة 9 لمدة 18 ساعة؛ glargine، الذروة 5 لمدة 24 ساعات. على الرغم من أن NPH/Lente لم تعد تُصنع، إلا أنها تعطي مقارنة تاريخية إلى نظائر الأنسولين الحديثة. Δ وقت الحقن. B، حقن Ultralente في وجبة الإفطار والعشاء. لاحظ التداخل في الملفات. C، يظهر المنحى المركب تأثير الأنسولين التراكمي التقريبي لحقن جرعتين من Ultralente. هذا المركب هو الأكثر فائدة للمريض والآباء

امتصاص متغيرة



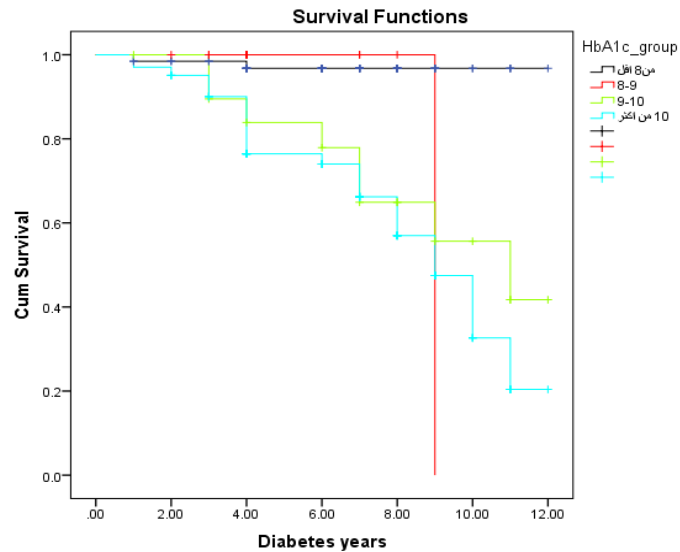
والعاملين في المجال
وفترات متداخلة.

الشكل 5: يوضح التأثيرات التقريبية للأنسولين. تم عرض الوجبات على شكل مستطيلات تحت محور الزمن. Δ يمثل وقت الحقن. L/A اختصاراً لـ Lispro/Aspart. على الرغم من أن الأنسولين سريع وطويل المفعول يتم تظليله بشكل مختلف لإظهار تأثير جرعة وحيدة من الأنسولين على الأخرى، يتم تغيير الملف لإظهار التأثير المشترك للحقن المختلفة. على سبيل المثال، في حقن وجبة الإفطار في C، الانخفاض السريع في تأثير L/A غير واضح بسبب التأثير الليلي لـ NPH/Lente، مما ينتج ذيلاً عريضاً ينخفض ببطء إلى خط الأساس عند العشاء. يتم إضافة المثالية على جميع الخصائص باستخدام متوسط معدلات الامتصاص والتصفية. تختلف هذه الملامح بين المرضى في الحالات السريرية، حيث إن لدى المريض معدلات امتصاص متفاوتة اعتماداً على موقع الحقن والنشاط البدني ومتغيرات أخرى. Lispro: A أو Aspart قبل الوجبة؛ glargine عند النوم، يقلل من البدء السريع والمدة القصيرة لـ Lispro أو Aspart أي التداخل بين الحقن ما قبل الوجبات وليس هناك عمل ليلي ممتد. هذا يقلل من خطر نقص سكر الدم. يوفر glargine لمحة ثابتة أساسية تتبى بتأثير الأنسولين. Lispro: B أو Aspart قبل الوجبة؛ Ultralente في الفطور والعشاء. ينتج Ultralente تأثيرات قاعدية تشبه تلك التي شوهدت في glargine. لكن يشاهد تأثير الأنسولين الزائد قبل العشاء وفي الليل. Lispro: C أو Aspart قبل الوجبة؛ NPH/Lente على الفطور والعشاء. تؤدي الذروة الواسعة لـ NPH/Lente إلى خطر كبير لنقص سكر الدم قبل الغذاء وخلال الساعات الأولى من الليل. يؤدي تأثير الأنسولين القليل قبل العشاء والإفطار إلى فرط سكر الدم المفاجئ. Lispro: D أو Aspart قبل الوجبة؛ NPH/Lente في وجبة الفطور ووقت النوم، يساعد الأنسولين طويل المفعول في المساء على تغطية ساعات ما قبل الإفطار، لكن خطر نقص السكر أثناء الليل يبقى قائماً. E: Regular NPH/Lente على الفطور والعشاء. وهذا ينتج أقل جوانب فيزيولوجية مع تجاوزات كبيرة قبل الغذاء وطوال الليل، جنباً إلى جنب مع ضعف التغطية قبل العشاء والفطور. على الرغم من أن Lente و Ultralente لم تعد تصنع إلا أنهما تعطيان مقارنة تاريخية مع النظائر الحديثة من الأنسولين.



الشكل 6: يوضح التطور المرحلي للاعتلال الكلوي في سياق السكري

From Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis in the stage of incipient diabetic nephropathy. William's 13.33:1517,2014, Fig.33-31



الشكل 7: يوضح مخططات Kaplan-Meier للعلاقة بين مجموعات الخصاب السكري وعمر الداء السكري.

الفصل السابع: المراجع

References

- 1- Ali K, Harnden A, Edge JA: Type 1 diabetes in children, *BMJ* 342: d 294, 2011.
- 2- Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J: Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563-569.
- 3- Gullstrand C, Wahlberg J, Ilonen J, et al: Progression to type 1 diabetes and autoantibody positivity in relation to HLA-risk genotypes in children participating in the ABIS study, *Pediatr Diabetes* 9 (3 Pt 1): 182–190, 2008.
- 4- Skyler JS, Sosenko JM: The evolution of type 1 diabetes, *JAMA* 309: 2491–2492, 2013.
- 5- Quinn M, Fleishman A, Rosner B, et al: Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years, *J Pediatr* 148: 366–371, 2006.
- 6- Bunn HF, Higgins PJ (July 1981). Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science*. 213 (4504): 222-224.
- 7- Narula P, Porter L, Langton J, et al: Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease, *Pediatrics* 124: 489–495, 2009.
- 8- Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT: Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus, *Pediatrics* 115:1320–1324, 2005
- 9- Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children and adolescents: an option for routine diabetes care, *Pediatrics* 107:351–356, 2001
- 10- Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, et al: Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes mellitus, *Pediatrics* 114:e91–e95, 2004.
- 11- Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association. Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning
- 12- Weinzimer S, Ahern JH, Doyle EA, et al: Persistence of benefits of Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes: a follow-up report, *Pediatrics* 114:1601–1605, 2004.
- 13- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/ (DCCT) Study, *Diabetes* 55:3556–3565, 2006.
- 14- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study, *Diabetes* 55:3556–3565, 2006.
- 15- Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, et al: Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents, *Pediatr Diabetes* 8:171–176, 2007.
- 16- Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3736-3741
- 17- U.S. Renal Data System. *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.

- 18- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney IntSuppl.* 2005; 94: S14-S18.
- 19- Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 1998; 352: 213-219.
- 20- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis in the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983; 32 (Suppl 2):64-78.
- 21- Cambien F. Application de la théorie de Rehberg à l'étude Clinique des affections rénales and du diabète. *Annu Med.* 1934; 35: 273-299.
- 22- Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: F8-F15.
- 23- Sharma K, Jin Y, Guo J, et al. Neutralization of TGF- β by anti-TGF- β antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes.* 1996;45:522-530
- 24- Segev Y, Landau D, Rasch R, et al. Growth hormone receptor antagonism prevents early renal changes in non obese diabetic mice. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2374-2381
- 25- Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:177-186.
- 26- Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1981;19:410-415.
- 27- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med.* 1984;311: 89-93.
- 28- Mauer S, Steffes M, Ellis E, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984;74:1143-1155
- 29- Allen TJ, Cooper ME, Gilbert RG, et al. Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes (IDDM). *Kidney Int.* 1996;50:902-907.
- 30- Comper WD, Osicka TM, Clark M, et al. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int.* 2004;65:1850-1855.
- 31- Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes.* 1994;43:1248-1253.
- 32- Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;347:797-805
- 33- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 1995;346:1080-1084
- 34- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med.* 2003;348:2285-2293.
- 35- Parving HH, Andersen AR, Smidt VM, et al. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia.* 1983;24:10-12.
- 36- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339:69-75.
- 37- Mauer S, Steffes M, Ellis E, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* 1984; 74: 1143-1155
- 38- Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int.* 1999;56:1627-1637.496.
- 39- H.M. Kronenberg, et al. (2015). Williams Textbook of Endocrinology. Edition 13. Elsevier.

- 40- Osterby R, Hartmann A, Bangstad HJ: Structural changes in renal arterioles in type I diabetic patients. *Diabetologia* 45:542–549, 2002
- 41- Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation endproducts cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via thereceptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest.*2001;108:1853-1863.
- 42- Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem.*1992;61:1175-1212.
- 43- Yaffe MP. The machinery of mitochondrial inheritance and behavior. *Science.* 1999;283(5407):1493-1497.
- 44- Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2001;44:1957-1972.
- 45- Thomas MC, Tikellis C, Burns WM, et al. Interactions between reninangiotensin system and advanced glycation in the kidney. *J Am SocNephrol.* 2005;16:2976-2984.
- 46- Hogg R, Portman RJ, Milliner D, et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference of Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination
- 47- J. Redon. (2003). Microalbuminuria In Type 1 Diabetes Mellitus. European Society of Hypertension. Spain.
- 48- S.H. Ralston, et al. (2018). Davidson`s Principles and Practice of Medicine. Edition 23. Elsevier.
- 49- M.E Molitch, D. Rupp, M. Carnethon. (2006). Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* USA
- 50- C. R. Alley, L. K. Volkening. (2010). Occurrence of microalbuminuria in young people with Type 1 diabetes: importance of age and diabetes duration. *Diabet Med.* USA
- 51- Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, et al: Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic syndrome, *J Pediatr* 116:243–247, 1990
- 52- Ariceta G: Clinical practice: proteinuria, *Eur J Pediatr* 17:15–20, 2011. Hogg RJ: Adolescents with proteinuria and/or the nephritic syndrome, *Adolesc Med* 16:163–172, 2005.
- 53- Brandt J, Jacobs A, Hengameh H, et al: Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children, *Pediatr Nephrol* 25:1131–1137, 2010.
- 54- Bergstein JM: A practical approach to proteinuria, *PediatrNephrol* 13:697–700, 1999
- 55- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381-389.
- 56- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study, *Diabetes* 55:3556–3565, 2006.
- 57- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*2008;358:2545-2559
- 58- Björck S. Clinical trials in overt diabetic nephropathy. In: Mogensen CE, ed. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. 3rd ed. London: Kluwer Academic; 1996:375-384.
- 59- Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia.* 1998;41:745-759

- 60- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713
- 61- Strippoli G, Craig M, Craig J. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004136
- 62- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372:547–553, 2008.
- 63- Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 302:210–216, 1991
- 64- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al: Progression of diabetic nephropathy, *Kidney Int* 59:702-709, 2001.
- 65- Mulec H, Johnsen SA, Bjorck S: Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy, *Lancet* 335:1537-1538, 1990.
- 66- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiology and Epidemiology and Prevention, *Circulation* 108:2154-2169, 2003.
- 67- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849–1861, 2005
- 68- Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al: Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 378:156–167, 2011.
- 69- R.A Cobas. B. Santos, et al. (2011). Progression to microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: a seven year prospective study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. Brazil
- 70- B.A Perkins, et al. (2003). Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. England
- 71- Raman S, et al. (2016) High hemoglobin A1c variability is associated with early risk of microalbuminuria in children with T1D.
- 72- Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB. A1c variability as an independent factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34: 1011-1013.

The incidence of moderately increased albuminuria in childhood-onset type1 diabetes mellitus and its relation to the early metabolic control.

Abstract:

Diabetes mellitus is considered to be a global health problem, especially in the developing countries, because of its long-term vascular complications particularly diabetic nephropathy. This research aimed to study moderately increased albuminuria as it is considered to be the early clinical manifestation of diabetic nephropathy, identify the risk factors and emphasize the importance of good glycemic control to prevent its occurrence over time.

Methods:

A randomized, observational, and analytic case-control study was conducted over the period of three years, the population included children with type 1 diabetes mellitus. Moderately increased albuminuria was investigated as well as glycemic hemoglobin (HbA1c) and the age of diabetes. Static analysis was preformed using SPSS 22

Results:

200 children were included; 61 children (30%) had positive moderately increased albuminuria 28 children of them (45%) had diabetes for less than five years and 33 children (55%) had diabetes for more than five years. When compering with the control group, we found that the incidence of moderately increased albuminuria was dependent on the mean glycemic hemoglobin (HbA1c) (P-Value= 0.001) in both cases and controls group ($11.6\% \pm 1.9$) ($9.1\% \pm 2.4$), respectively. The incidence of moderately increased albuminuria was dependent on diabetes age (P-Value= 0.4) but independent from its mean ($6.4 \text{ years} \pm 2.7$) (P-Value= 0.2). The importance of diabetes age was consederd over time. It had been shown that patients with good glycemic control to lower than 8% had longer period of time to develop moderately increased albuminuria (11.6 years) meanwhile it became (8.3 years) when poor glycemic control to more than 10% was established.

Conclusion:

We emphasize the need to investigate moderately increased albuminuria early after the first year of the diagnosis and the need to ensure good glycemic control of HbA1c below 8% in order to delay the incidence of moderately increased albuminuria.

Key words:

Type 1 Diabetes Mellitus - Diabetic Nephropathy - Moderately Increased Albuminuria - Metabolic Control - Glycemic Control - HbA1c.