

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA METABOLİK
KONTROL İLE IGF-1, IGFBP-3 VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN
İLİŞKİSİ**

Dr. Aysu TAZEGÜL

UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Yıldız DALLAR**

2008, ANKARA

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA METABOLİK
KONTROL İLE IGF-1, IGFBP-3 VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN
İLİŞKİSİ**

Dr. Aysu TAZEGÜL

UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Yıldız DALLAR**

2008, ANKARA

TEŞEKKÜR

Bizlere hastanemizde huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ'e,

Asistanlığım boyunca desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yıldız DALLAR'a,

Tezimin hazırlanma aşamasında bana gösterdiği destekten dolayı Sayın Doç. Dr. Enver Şimşek'e

Benimle bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan Çocuk Kliniği şef yardımcıları Doç. Dr. F. İnci ARIKAN, Doç. Dr. İlknur BOSTANCI, Uzm. Dr. Ülkü TIRAŞ'a,

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili uzmanlarımıza,

Dostlarım Dr. Hakan BALTA, Dr. Yurda ŞİMŞEK, Dr. Sinan ARSLAN, Dr. Nursel KARA ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma hayatının zorluklarını paylaştığım tüm hemşire ve personellerimize,

Yaşamım boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen aileme,

Üniversite döneminden itibaren her zaman yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim arkadaşlarım Pınar Özkan ve Pınar Yazıcı'ya teşekkürler.

Dr. Aysu Tazegül

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması	5
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.4. Adipoz Doku	21
2.4.1. Leptin.....	21
2.5. IGF ve IGFBP Sistemleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	30
3.2. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Tip 1 DM Olgularında Kullanılan İnsülin Dozu, Hipoglisemi Sıklığı ve HbA1c Arasındaki İlişki	37
4.2. Leptin, IGF-I ve IGFBP3'ün Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	38
4.3. Puberte Durumuna Göre Olguların Değerlendirilmesi	40
4.4. Egzersiz Uyumlarına Göre Olguların Değerlendirilmesi.....	41
4.5. Leptin ile Antropometrik Ölçümler, HbA1c, IGF-1 ve IGFBP3 Arasındaki İlişki	41
4.6. IGF-1 ile Antropometrik Ölçümler, HbA1c, Leptin ve IGFBP3 Arasındaki İlişki	42

4.7. Hastaların HbA1c değerleri ile antropometrik ölçümler, hipoglisemik atak sayısı, leptin, IGF-1 ve IGFBP3 değerleri arasındaki ilişki	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR	59
10. EK	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Gruplar Arasında Leptin Düzeylerinin Dağılımı	35
Şekil 2. Gruplar Arasında IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı	36
Şekil 3. Cinsiyet Grupları Arasında IGFBP3 Düzeylerinin Dağılımı	39
Şekil 4. Cinsiyet Grupları Arasında IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı	40
Şekil 5. Puberteye Göre IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı	40
Şekil 6. IGF 1 ile İlk Başvuru HbA1c Arasındaki Saçılımı Grafiği	42
Şekil 7. IGF 1 ile Leptin Arasındaki Saçılımı Grafiği	43

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: Tip I Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	18
Tablo 2: Çalışma ile Kontrol Grupları Arasında Trigliserid, HDL Kolesterol, Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 3: Çalışma ile Kontrol Grupları Arasında Leptin, IGF-1, IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4: HbA1c, İnsülin Dozu ve Hipoglisemi Sıklığı Arasındaki Korelasyon	37
Tablo 5: Tip 1 DM'lu Olgularda İnsülin Dozu, HbA1c ve Semptomatik Hipoglisemi Sıklığı	37
Tablo 6: Cinsiyete Göre HbA1c, Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri.....	39
Tablo 7: Prepubertal Dönem ile Pubertal Dönem Arasında Takip HbA1c, Leptin, IGF-1, IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır.

Çocukluk ve adölesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar, genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Kronik komplikasyonlar; anjiyopati temeline dayanır. Diyabetin kronik komplikasyonları olan nefropati, retinopati, nöropati, makroanjyopati ve mikroanjyopati tip I diyabetli hastaların önemli bir sorunudur.(1,2)

Hipoglisemi, diyabetin en sık görülen akut metabolik komplikasyonudur. Hipoglisemi, diyabetik çocuklarda insülin tedavisinin fizyolojik insülin salgılamasını taklit edememesi nedeniyle mutlak veya göreceli insülin fazlalığından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle yoğun insülin tedavisinde olan diyabetiklerde hipoglisemi hemen hemen günlük yaşamın bir parçası haline gelmektedir. Hipoglisemi masum bir komplikasyon değildir. Herşeyden önce fatal bir komplikasyondur(3).

Leptin, vücut yağ rezervini korumak için adaptasyon yapan bir hormondur. Yağ hücresinden salgılanır ve negatif feed-back ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayıp enerji harcanmasını artırır. Etkisini hipotalamusta bulunan reseptörü aracılığı ile gösterir ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır. Leptinin yağ hücresinden salgılanması vücut yağ miktarıyla orantılıdır. Reprodüktif sistem, anjiyogenez, hematopoyez, immün sistem, sempatik aktivasyon, beyin gelişimi ve kemik metabolizması fizyolojisinde etkilidir. Başlıca beyaz yağ dokusundan (plasenta, mide, over, meme dokusu) salınmaktadır. İnsülin, leptin sekresyonunu stimüle eder ve açlıkta leptin azalır(4).

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) büyüme hormonuna bağlı olarak lokal ve sistemik etkileri ile embriyolojik dönemde hücre proliferasyonundan başlayarak prenatal ve postnatal birçok gelişme basamağında rol oynadığı gösterilmiştir (5). Etkilerini dokularda growth hormon (GH) stimülasyonu ile göstermekle birlikte, GH'den bağımsız olarak da oluşturabilmektedir (5). IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere 2 alt tipi tanımlanmış olup, dolaşımda ve vücut sıvılarında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP) ile birlikte bulunmaktadır (6). IGFBP'ler 6 adet olup, fizyolojik ve patolojik durumlarda IGF düzeyleri ile bağlantılı olarak değişiklikler göstermektedir(7). IGF-1 karaciğerden sentezlenen, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olan bir polipeptid olup, dolaşımdaki IGF-1'in %75-80'i IGFBP-3 ile bağlı olarak bulunmaktadır(7).

Amacımız; Tip 1 DM'li hastalarda hipoglisemi sıklığı ve metabolik kontrol üzerine etkili risk faktörleri ile IGF-1, IGFBP-3 ve leptin düzeylerinin ilişkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (8).

Diyabet gelişiminde β -hücrelerinin otoimmün hasarından insülin direncine dek farklı patolojik süreçler söz konusudur. Birçok araştırmacıya göre diyabet otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen otoimmün bir hastalıktır (9). Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğun temelinde, insülinin etkisindeki yetersizlik, azalmış sekresyon veya insüline verilen doku yanıtında azalma yatmaktadır(8).

2.1.1. Tanı Kriterleri

Diyabetes mellitus tanısı koymak için aşağıda sıralanan kriterlerden herhangi birinin bulunması yeterlidir(8):

- 1- Rastgele ölçülen plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl veya üstünde bulunması ve yanısıra poliüri, polidipsi tartı kaybı, yorgunluk gibi klasik semptomların eşlik etmesi,
- 2- En az 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin 126 mg/dl veya üstünde bulunması,
- 3- Oral glukoz tolerans testinde anormallik saptanması ve glukoz yüklemesi sonundaki glukoz değerinin 200 mg/dl bulunması.

Akut metabolik dekompanseasyonun eşlik ettiği hiperglisemi durumu dışında bu kriterlerin takip eden günlerde de doğrulanması gereklidir.

Karbohidrat metabolizmasındaki bozulma olayı, kesintisiz bir süreçtir ve glisemi tablosundan diyabetes mellitus tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir(8).

Buna göre:

Normoglisemi : açlık kan glukoz değeri <110 mg/dl

Hiperglisemi : açlık kan glukoz değeri >126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı: açlık kan glukoz değeri 110-126 mg/dl şeklinde tanımlanmıştır.

Oral glukoz tolerans testi değerlendirilirken:

≤ 140 mg/dl : normal değer;

>200 mg/dl : diyabetes mellitus;

140-199 mg/dl : bozulmuş glukoz toleransı olarak belirlenmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı saptanan kişiler, ileri dönemde aşıkar diyabetes mellitus hastalığı gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar. Bunların arasında yılda %1,5 ila %7,3 oranında yeni diyabet vakası ortaya çıkmaktadır (8).

2.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırması

2.2.1. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması(8)

I-Tip 1 DM (genellikle tam insülin eksikliğine yol açan β hücre harabiyeti)

A-İmmun mekanizmaya bağlı Diyabet (TİP1A)

B-İdiyopatik Diyabet (TİP1B)

II-Tip 2 DM

III-Diğer Spesifik Tipler

A- β hücre genetik defetleri

1-Kromozom 12, HNF-1A (MODY 3)

2-Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)

3-Kromozom 20, HNF-4A (MODY 1)

4-Kromozom 13, İnsülin promoter faktör-1(IPF-1; MODY 4)

5-Kromozom 17, HNF-1B (MODY 5)

6-Kromozom 2, NEUROD1 (MODY 6)

7-Mitokondrial DNA

8-Diğer

B- İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler

1-Tip A insülin direnci

2-Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall Sendromu

4-Lipoatrofik Diyabet

5-Diğer

C-Ekzokrin pankreasın hastalıları

1-Pankreatit

2-Travma / Pankreotektomi

- 3-Neoplazi
- 4-Kistik Fibrozis
- 5-Hemokromatoz
- 6-Fibrokalkülöz Pankreatopati
- 7-Diğer

D-Endokrinopatiler

- 1-Akromegali
- 2-Cushing Sendromu
- 3-Glukagonoma
- 4-Feokromasitoma
- 5-Hipertiroidizm
- 6-Somatostatinoma
- 7-Aldosteronoma
- 8-Diğer

E-İlaç ya da kimyasal maddelere bağıli diyabet

- 1-İnsülin eksikliği: Alloksan, Vacor, L-Asparaginaz, Streptazosin, Tacrolimus, Diazoksit, Siklosiporin ve diğeri
- 2-İnsülin direnci: Glukokortikoidler, A interferon, buyume hormonu ve diğeri

F-İnfeksiyonlar (CMV, Konjenital Rubella)

G-İmmun mekanizmaya bağıli nadir formlar

- 1-“Stiff-man” sendromu
- 2- Anti-insülin reseptör antikorları
- 3-Diğer

H-Diyabetle ilişki olabilen genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4-Wolfram sendromu
- 5-Friedrich ataksisi
- 6-Huntington koresi
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8-Myotonik distrofi
- 9-Porfiri
- 10-Prader-Willi sendromu

IV-Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus beta hücrelerinin yıkımına neden olmaktadır. Bu hasar genellikle HLA tipleri ile bağlantılı olarak hücre aracılıklı otoimmün süreç nedeniyle olmaktadır ve beta hücrelerine karşı oluşan otoantikorların kanda ölçülmesi ile gösterilebilir. Diyabetin bu formu jüvenil başlangıçlı olarak bilinmekle birlikte her yaşta oluşabilir. İnsulin eksikliği katabolitik metabolizmaya eğilim, tartı kaybı ve diyabetik ketoasidoza neden olur. Bu hastalar ilk tanı aldıkları dönemde nadiren obez olurlar. Bununla beraber obezite çelişki yaratmaz. (10).

2.2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 1'e oranla 10 kat daha sık görülmektedir. Erişkin dönem başlangıçlı diyabetes mellitus olarak tarif edilmiştir ancak çocuklarda ve adolesanlarda gitgide artan sıklıkta görülmektedir.

Güçlü bir genetik predispozisyon söz konusudur. Tip 2 diyabetes mellitus insülin direnci ile insülin salgısında defekt sonucu oluşmaktadır. İnsülin direncinin belirtileri: vücudun kıvrım yerlerinde oluşan hiperpigmente alanlar olarak tanımlanan akantozis nigrikans, ensede ve intertrijinal bölgelerde derinin kalınlaşmasıdır. Tip 2 diyabetes mellitusta insülin düzeyleri oldukça yüksek seviyelerde ölçülebilmektedir. Hastalarda akut stres sırasında sadece hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz görülebilir. Bununla birlikte prezantasyon sırasında diyabetik ketoasidoz tablosu görülmesi tip 2 diyabet tanısını ekarte ettirmez(11).

2.2.4. Beta Hücre Fonksiyonlarında Genetik Defekt

En iyi tanımlanmış olan genetik defekt, tüm diyabetler içinde %2-5 oranında rastlanan MODY (maturity onset diabetes of the young) formudur. Bu formda insülin sekresyonunda bozukluğa yol açan bir otozomal dominant geçişli tek gen mutasyonu söz konusudur. Genellikle başlangıç yaşı 25 yaşın altıdır ve obezite yoktur. Günümüzde 5 adet MODY lokusu tanımlanmıştır. Bunlardan ilk mutasyon glukokinaz enziminin inaktivasyonudur. Bu enzimin bozukluğunda insülin salgısındaki eşik değer yükselir ve mevcut hiperglisemiye karşılık salgılanan insülin miktarı yetersiz kalır. Bilinen 4 farklı MODY defekti de transkripsiyon faktörleri ile ilişkilidir(12).

Mitokondriyal DNA defektlerinde de diyabete rastlanmaktadır. Hastalarda yaygın olarak sensorinöral işitme kaybı vardır. Progresif oftalmopleji, pigmenter retinopati, kardiyak ileti defektleri ile karakterize olan Kearns-Sayre sendromunda diyabetle ilişkilidir. Bu sendromlardaki diyabetin mekanizmasının glukokinaz eksikliğindeki ile aynı olduğu sanılmaktadır(13).

Wolfram sendromu adı da verilen DİDMOAD (diabetes insipitus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık) mitokondriyal defektle ilgilidir. Ancak bu nörodejeneratif hastalık 4.kromozomun kısa kolundaki beta hücrelerinin sürvisini etkileyen transmembran proteini defekti ile ilişkilidir. Bu sendrom nonotoimmün kaynaklı insulin eksikliği ile karakterizedir ve diyabetik çocukların arasında 1:150 oranında rastlanır. Ortalama başlangıç yaşı 6 yaştır (12,13).

2.2.5. İnsulin Etkisi İle İlgili Genetik Defektler

İnsulin molekülünün yapısal bozuklukları nadir rastlanan otozomal dominant durumlardır. Proinsülinin insüline dönüşümünde defektin saptandığı vakalar bulunmaktadır. Çoğunlukla insülin direnci reseptör ya da postreseptör iletimi düzeyindedir. Bu bozukluklar genellikle akantozis nigrikans ve hiperandrojenizm ile ilgilidir. Leprechaunizm en şiddetli insülin direnci formudur. İnsülin reseptör defekti sonucunda intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, lipoatrofi, hipertrikozis, dismorfik görünüm, akantozis nigrikans oluşur. (14).

2.2.6. Ekzokrin Pankreasın Hastalıkları

Beta hücre adacıkları tüm pankreasa dağılmış durumdadır ve diyabet oluşuncaya kadar büyük miktarda hasar oluşması gereklidir. Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi, neoplazi, hemokromatozis (talasemide sık transfüzyon sonucu), duktal akımda tıkanıklık oluşturan taş veya sekresyonlar (kistik fibroz) diyabetes mellitusa yol açabilir. Yetişkin kistik fibrozlu hastaların % 40'ında diyabetes mellitus vardır(14).

2.2.7. Endokrinopatiler

Çeşitli endokrinopati formları diyabetle ilişkilidir. Büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin insülin antagonisti hormonlardır ve bunların aşırı üretimi ile ilgili hastalıklarda diyabetes mellitus ortaya çıkabilir. Somatostatinoma ve aldosteron salgılayan tümörlerde de diyabet gelişebilir. Bu vakalarda altta yatan patoloji düzeltildiğinde diyabet tablosu geriler(14).

2.2.8. İlaçlar veya Kimyasal Maddeler

Nitrozürelere, streptozosin, pentamidin, diüretikler, diazoksit, beta blokerler, difenilhidantoin, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, pentamidin, siklosporin, opiatlar, asparaginaz, stres durumları ve genetik eğilim olması halinde insülin salgısını veya etkisini azaltarak diyabetes mellitus tablosuna neden olabilirler. Söz konusu ilaçlar kesildiğinde diyabet tablosu geriler (14).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.3.1. Epidemiyoloji

Diyabet, tüm toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Beyaz ırkta 20 yaş altı çocuk ve gençlerde Tip1 DM insidansı binde 1-3 civarındadır. Diyabetik olguların %20-25'ini oluşturan Tip1 DM, çocukluk ve adölesan çağının en sık görülen endokrin hastalığı olup, doğumdan sonraki ilk 6 ayda son derece nadir görülürken, insidansı 9.aydan itibaren giderek artmaktadır. Tip 1 DM tanısına her yıl 50 000 yeni vaka eklenmektedir (15).

Tip 1 DM'un başlangıç yaşı çocuklarda 5-6 yaş ve 10-12 yaş olmak üzere iki farklı dönemde tepe değere ulaşır. İkinci dönem olan puberte dönemi kızlarda 10-12 yaş erkeklerde 12-14 yaş arasındadır(16).

Hastalığın ABD'deki prevalansı ilk 5 yaş için 1:2500 'dür. Yirmi yaşında bu oran 1:300'e yükselir(8). Danimarka'da yıllık insidans artışı %1,2, Fransa'da %3,9, İngiltere'de %3,7'dir(17). İtalya'da 0-14 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalarda, coğrafi bölgeler arasında prevalansın değiştiği belirtilmektedir. Türkiye'de insidans artışı ile ilgili seri çalışmalar olmamakla birlikte 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000/yıl olarak bulunmuştur(18). Hemen tüm ülkelerde Tip1 DM insidansı giderek artmaktadır. Yıllık artış ortalama %3 olarak bildirilmektedir (19).

2.3.2. Patofizyoloji

Tip 1 diyabete beta hücrelerinin otoimmün hasarı yol açmaktadır. Tanı konulduktan hemen sonra pankreasın histopatolojik incelemesi yapıldığında adacıkların lenfosit ve makrofajlarla infiltre olduğu bir insülit tablosu görülmüştür. Aynı zamanda immün sistemin adacık hücre antijenlerine karşı aktivasyonu gösterilmiştir. Hastaların %90'ında otoantikörler bulunmuştur. Beta hücre hasarının otoantikörlerden çok hücre aracılı immünite yolu ile oluştuğuna inanılmaktadır. Yeni tanı konulmuş diyabet olguları siklosporin ve azatioprin gibi immünsüpresif ajanlarla tedavi edildiğinde olguların %50'sinde geçici remisyonlar görülmektedir. Bazı hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik ettiğinden immün sistemdeki bozulmanın diyabet oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir(20).

2.3.2.1. Genetik Özellikler

Yapılan aile çalışmalarında diyabete yatkınlık non-mendeliyal kalıtımla ilgili olduğu gösterilmiştir. Çoğu vaka sporadiktir. Tip 1 diyabetes mellitusu olan hastaların ancak %10-15'inde ailede diyabet öyküsü vardır. Birinci derecede akrabada bulunması durumunda tip 1 diyabetli olma riski 1:300'den 1:20'ye yükselmektedir. Tek yumurta ikizleri için konkordans hızı hastalığın başlangıç yaşına bağlı olmaksızın

%70'tir. Babada hastalık olması durumunda risk annede olanlara kıyasla 2-3 kat yüksektir. Olasılıkla maternal veya transplental faktörler riski azaltmaktadırlar.

Yaklaşık 20 gen lokusu tanımlanmış olmasına rağmen %50'si 6. kromozomdaki HLA lokusu ile ilişkilidir. HLA pozitif olan bir bireyin riski %15 iken, HLA negatif olanlarda bu risk %1'dir. HLA klas 2 lokusu güçlü olarak diyabet riski ile ilişkilidir. Klas 2 DR3 ve DR4 antijenleri 10 kat yüksek riskle ilişkilidir ve beyaz ırka mensup diyabetik hastaların %95'inde bulunur. Bununla birlikte genel populasyonun %45'i de bu antijenleri taşır. Diyabetes Mellitus gelişimi açısından en riskli lokuslar: DQA1*0301/DQB1*0302, DR4, DQA1*0501/DQB1*0201 ve DR3 olarak belirlenmiştir (21).

2.3.2.2. Çevresel Faktörler

Tek başına genetik yatkınlık olması diyabet gelişimine yol açamaz. Sinerjistik olarak çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik gözlemler virüslerin etkili olabileceğini göstermektedir. Konjenital rubellalı bebeklerin %20'sinde diyabetes mellitus gelişmektedir. Az miktarda olguda tanıdan hemen sonra yapılan beta hücre kültürlerinde coxsackie virüsü üretilmiştir. Yanısıra kabakulak virüsü ve sitomegalovirus da potansiyel patojenlerdir.

Çevresel toksinlere maruz kalınması da diyabet gelişimi riskini artırabilir. Nitrozürelere ve diğer ilaçların yanısıra diyetle alınan maddelerin riski üzerinde durulmaktadır. Epidemiyolojik bulgulardan elde edilen bilgilere göre ilk 3 ayda sulandırılmamış inek sütü alımı diyabet riskini arttırırken anne sütü ile beslenme koruyucu özellik gösterir (22).

2.3.2.3. Otoimmünite

Tip 1 diyabetin otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikirbirliği mevcuttur (23).

Bunu destekleyen kanıtlar:

- 1- Adacık hücrelerinde inflamasyonun mevcudiyeti
- 2- Tanı sırasında adacık hücre antikorlarının %80-90, insulin antikorlarının %30-40 oranında pozitif bulunması
- 3- 64 kD molekül ağırlıklı antijenin glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu ve buna karşı gelişen antikorların nadir bir nörolojik hastalık olan ve sıklıkla diyabet gelişen Stiff Mann sendromlu hastalarda gösterilmiş olması
- 4- Yeni tanı konulan diyabetli hastalarda T lenfosit bozukluklarının gösterilmesi (killer hücrelerinde ve helper/süpresör T hücrelerinde artış)
- 5- Genetik yatkınlığın immün cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemi ile ilişkili olduğunun ortaya çıkarılması
- 6- Diğer organ spesifik otoimmün olaylar ile birliktelik gözlenmesi(22).

2.3.2.4. Destrüktif Süreç

Riskli hastalarda bir veya daha fazla yatkınlık oluşturan gen mevcuttur ve koruyucu olduğu varsayılan genler bulunmaz. Bu genetik eğilime ek olarak bir veya daha fazla çevresel faktör tetikleyici rol oynayarak beta hücre hasarını başlatır ve devam ettirir. Beta hücre hasarı direkt yolla viruslar veya spesifik toksinlere bağlı olarak oluşabilir. Ya da beta hücre yüzeyindeki antijenlerle CD8+ sitotoksik T hücrelerinin etkileşimi sonucu meydana gelir. T helper 1 hücresel kaynaklı immünite yoluyla, T helper 2 humoral immünite yoluyla etki oluşturur. Tip 1 diyabet T helper 1 yolunun aktivasyonu sonucunda oluşmaktadır. Tip 1 diyabet sıklıkla viral enfeksiyon sonrasında ortaya çıkmaktadır ancak akut bir süreç değil, tersine aylar hatta yıllarca

süregelen bir yıkımın sonucudur. Hastalığın aşikar hale geçmesi için beta hücrelerinin %80- 90 oranında hasarlanması gereklidir ve çoğunlukla hiperglisemi veya ketoasidozla karşımıza çıkar. (8).

2.3.3. Klinik Presantasyon

İnsülin anabolik bir hormondur. İnsülin salınımına cevap olarak periferde glukoz kullanımı ve glikoliz artar. Glikojen, yağ ve protein formunda enerji depolanmasını sağlar. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferde glukoz kullanımının azalmasıdır. Glukozun geri emilimi için böbrek eşiği 180 mg/dl'dir ve aşıldıktan sonra osmotik diürez, bu yolla da klasik semptomlar olan poliüri ve kompensatuar polidipsi ortaya çıkar. Glukoneogeneze yakıt sağlamak amacı ile periferik kaslarda protein yıkımı başlar. Bunun sonucunda halsizlik ve zayıflama semptomları oluşur. Noktüri nedeni ile uyku bozuklukları da başlayabilir ve halsizlik oluşmasına katkıda bulunur. Polifaji, kilo kaybı, lense glukozun difüzyonu sonucu hafif şişmeden kaynaklanan görme bozukluğu, serum glukoz yükselmesi dolayısı ile meydana gelen osmolalite artışı yüzünden letarji gelişir. Osmolalite 340 mOsm' ün üzerine çıktığında stupor ve koma tablosu gelişir(24).

Daha belirgin insülin eksikliğinde hem karbohidrat hem de yağ metabolizmasında bozukluklar belirgin hale gelir ve diyabetik ketoasidoz gelişir. Epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu gibi insülin antagonisti hormonların salgılanması ile lipoliz hızlanır, yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşümü artar (betahidroksibütirat, asetoasetat ve aseton). Keton cisimlerinin oluşum hızı renal klirens hızını aştığında birikim metabolik asidozla sonuçlanır ve kan pH'sı 7,3'ün altına, HCO_3^- ise 15'in altına düşer, anyon açığı artar. Keton cisimlerinin idrarda atılımı ile osmotik diürez hızlanır. Keton bulantı ve kusmaya yol açtığından sıvı alımı kısıtlanır, bu da dehidratasyonun artmasına katkıda bulunur. Semptomların süresi genellikle 4 haftadan azdır. Hastaların yaklaşık %25'i ketoasidoz tablosu ile başvururlar (24,25).

2.3.4. Tip 1 Diyabette Uzun Süreli İzlem

Uzun süreli tedavide amaçlanan hedefler şunlardır:

- 1- Kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlar içinde tutmak
- 2- Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi gelişimini önlemek
- 3- Büyüme ve gelişmeyi sağlamak
- 4-Uzun süreli komplikasyonları önlemek

Bu hedeflere ulaşmak için uygulanması gereken tedavi protokolleri konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır (26).

Bunların arasında en çok dikkati çeken prospektif, multisentrik, 9 yıllık gözleme dayanan DCCT çalışmasıdır (Diabetes Control and Complications Trial). Bu çalışmada, 9 yıllık süre boyunca, konvansiyonel tedavi yöntemi ile (amaç hastanın klinik iyi hali) ve yoğun tedavi programının sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, sıkı glukoz kontrolünün hastalarda uzun dönem komplikasyonlarını azalttığı, mikrovasküler komplikasyon riskinin daha az olduğu, mevcut lezyonların progresyonunun da %35-75 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu seçilmiş ve iyi motive edilmiş grupta ortalama kan glukoz değeri 155 mg/dl bulunmuştur. Belirlenen hedefleri tutturmada adolesan hastaların daha az başarılı olduğu görülmüştür. Adolesanlarda ortalama glukoz değeri 171 mg/dl ye ulaşmasına rağmen ADA (Amerikan Diyabet Derneği), adolesan ve erişkinler için bu değerleri hedef olarak belirlemiştir(26). Buna göre olması hedeflenen değerler şu şekildedir:

- 1 - Preprandiyal glukoz konsantrasyonu 80-120 mg/dl arasında
- 2 - Postprandiyal 2. saatte < 180 mg/dl'nin altında
- 3 - Yatmadan önceki glukoz konsantrasyonu: 100-140 mg/dl

2.3.5. Tedavi

Tip 1 diyabetli çocuğun tedavisinde amaçlar uygun bir metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve akut metabolik komplikasyonların, ayrıca ileride gelişebilecek kronik komplikasyonların önlenmesidir (27).

2.3.5.1. İnsülin Tedavisi

İnsülin tip 1 diyabette tedavinin temel ögesidir. Normal kişilerde plazmadaki insülin sekresyonu, kan glukozu değişikliklerini izler; bazal düzey ve beslenme alımına bağlı salgılanma epizodları şeklindedir. Ancak diyabetli kişilerde ekzojen insülin ile normal bireylerdekine eş bir düzen sağlanması zor olmaktadır.

İnsülinler, etki sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkili olarak ayrılırlar. Kısa etkili insülinler (kristalize, regüler), intravenöz olarak da uygulanabilen preparatlardır. Ketoasidoz veya pompa tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar. Genellikle yemekten 30 dakika önce derialtına uygulanırlar. 1996'da kullanıma sunulan çok hızlı etkili biyosentetik regüler insülin analogu "lispro" 'nun regüler insüline göre emilimi ve klirensi daha hızlıdır ve pankreasın insülin salgılamasını daha iyi taklit eder. Beslenme sırasında, hatta beslenmeden sonra uygulanabilir. Orta etkili insülinlerden en çok kullanılanı NPH (nötral protamin Hagedorn) insülinlerdir. Genellikle kısa etkili insülinlerle beraber verilirler. Glargine insülin, son zamanlarda kullanıma sunulmuştur ve kullanımdaki en uzun etkili insülinidir. Diğer insülinlerle karıştırılmadan uygulanır (28).

Koma dışında ya da ketoasidozdan çıktıktan sonra kullanılan insülin dozu genellikle 0.5-1 U/kg/gündür. İnsülin tedavisi "split-mix" rejim ve "bazal-bolus" tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir. Split-mix insülin tedavi rejimi kısa etkili "soluble" veya analog insülinlerinin orta veya uzun etkili insülinler ile belirli oranlarda karıştırılarak belirli saatlerde iki doz şeklinde uygulanmasıdır. İlk doz sabah uygulanırken diğer doz akşam uygulanmaktadır. Bu tedavi rejiminde kontrol edilemeyen hiperglisemilerin

ve hipoglisemilerin daha sık yaşandığı bildirilmektedir. Uzun ve pik etkisi olan insülinlerin kullanımı, öngörülemeyen hipoglisemiler nedeniyle ara öğünlerin alımını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle günümüzde artık hipoglisemi sıklığı daha az olan, daha esnek yaşam tarzı sunan ve daha fizyolojik olan bazal-bolus tedavi rejimleri kullanılmaya başlanmıştır(29).

Bir diğer yöntem olan insülin pompaları 24 saat boyunca bazal insülin dozunu veren aletlerdir. Pompa ile uygulanan insüline ek olarak yemek öncesi saatlerde hastaya bolus olarak ek insülin verilir. DCCT grubunun çalışmaları, yoğun insülin tedavisinin balayı dönemini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisi, daha iyi bir metabolik kontrol sağlaması bakımından tercih edilmekle birlikte, bu uygulamada aile çocuk uyumu çok önemlidir ve konvansiyonel tedaviye göre daha yakından izlem gerektirir. (30,31).

2.3.5.2. Diyet Tedavisi

Diyabette diyetin amacı, çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir.

Enerjinin %50-60'ı karbohidrat, %30'u yağ ve %10-20'si proteinden sağlanmalıdır. Diyabet beslenmesinde artık karbohidratlar kısıtlanmamakta, ancak bunların %70' nin nişasta gibi kompleks karbohidratlardan sağlanması önerilmektedir. (8).

2.3.5.3. Egzersiz

Düzenli egzersiz, Tip 1 diyabetli hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ile glukoz ütilizasyonu artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi

hisseder. Egzersizin, insülinin enjeksiyon yerinden emilimini arttırması başlıca etkilerinden biridir. Diyabetli kişi her türlü egzersizi yapabilir. Ancak egzersiz sırasında veya izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa ek kalori almak veya insülin dozunu azaltmak gerekir. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana denk gelmemeli ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker yada şekerli içecekler bulunmalıdır (32).

2.3.6. Komplikasyonlar

Diyabetes mellitusta, çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bölümü iyi bir izlem ile önlenemeyen metabolik bozukluklardır. İnsülin gereksinimi bir günden diğerine büyük değişiklikler gösteren labil diyabetlilerde (brittle diabetes) ketoasidoz ve hipoglisemi ani olarak ortaya çıkabilir.

Tablo 1: Tip I Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

AKUT KOMPLİKASYON	SUBAKUT KOMPLİKASYON	KRONİK KOMPLİKASYON
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	1. Mikrovasküler komp.
Beyin ödemi	Büyüme geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	2. Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	Kardiyopati, SSS nöropatisi

2.3.6.1. Hipoglisemi

En sık görülen metabolik bozukluklardan olan hipoglisemi, diyabetik bireylerde hemen daima insülin tedavisinin yan etkisi olarak ortaya çıkar ve diyabetes mellitusun en sık görülen komplikasyonudur. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında tip 1 diyabetiklerde mikrovasküler komplikasyonların azaltılmasında en büyük etkenin sıkı metabolik kontrol olduğu, ancak bu hedefe

varılırken en sık karşılaşılan iki komplikasyondan biri olan hipoglisemi sıklığında artış olduğu anlaşılmıştır(33).

2.3.6.2. Hipoglisemi sıklığı

Belirgin bulgu vermeyen hafif hipoglisemi haftada 1-2 defa görülürken, nokturnal, asemptomatik hipoglisemi insülin tedavisi alan kişilerde % 25 oranında görülür. DCCT çalışması sonucu yoğun insülin tedavisi altındaki bireylerde yardım (intravenöz glukoz veya glukagon) gerektiren hipoglisemi sıklığı, konvansiyonel tedavi gören diyabetiklere göre 3 kat daha sık bulunmuştur(33).

Çok kesin kayıtlar tutulmadığından hipogliseminin gerçek sıklığı tartışmalıdır. Danimarka ve İskoçya çalışmalarında(34) 400 ve 600 hastalık serilerde yardım gerektiren hipoglisemi sıklığı sırasıyla 1.7 ve 1.6 epizod/hasta/yıl iken DCCT çalışmasında (35) yoğun tedavi gören grupta 0.6, konvansiyonel tedavi gören grupta 0.2 epizod/hasta/yıl olarak bulunmuştur. Ancak DCCT grubundaki bu farkın hastaların genç, sağlıklı ve eğitim almış olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.3.6.3. Tanımlar

Hipoglisemi biyokimyasal olarak kan glukoz düzeyinin <50 mg/dl (<3.1 mmol/l) olması şeklinde tanımlanabilir. Ancak, diyabetli hastalar farklı düzeylerde kan glukoz konsantrasyonlarında semptomları hissetmektedir. Bu nedenle çoğu kişi Whipple üçlüsünü hipogliseminin teyidi olarak kabul etmektedir. Bu üçlü; hipoglisemi ile uyumlu semptomlar, düşük kan glukoz düzeyi ve kan glukozu yükselince semptomların hafiflemesini, düzelmesini içermektedir. Kan glukoz düzeyleri -3.1 mmol/l (50mg/dl)'ye düştüğünde çoğu kişide kontrregülatuar hormonlar salgılanır. Glukagon ve epinefrin en hızlı etki eden kontrregülatuar hormonlar olup etkileri dakikalar içinde ölçülebilirken, kortizol ve büyüme hormonunun etkileri daha yavaştır ve hipoglisemi atağından birkaç saat sonra aşık

hale gelir. Semptomlar açlık, terleme, taşikardi, çarpıntı, titreme, huzursuzluk ve karıncalanmayı içerir. Hafif hipoglisemide hasta kendi kendini tedavi edebilmektedir. Orta düzeyde bir atakta nöroglükopenik semptomları olmasına karşın, hasta ya kendi kendini tedavi edebilecek ya da tedavisi için yardım arayabilecek durumdadır. Santral sinir sistemi glukozdan yoksun kaldığında hasta motor işlevlerde belirgin bozulma, konuşma güçlüğü, bulanık görme, vücut ısısında değişiklikler, konsantre olma yeteneğinde azalma, uykuya meyil, konfüzyon veya anormal davranışlar gibi nöroglükopenik semptomlar gösterir. Tedavi edilmesi için üçüncü şahısların yardımını gerektiren her atak ağır hipoglisemi atağı olarak dikkate alınmalıdır(36).

2.3.6.4. Hipoglisemi Nedenleri ve Hipogliseminin Önlenmesi

Geleneksel mantık, insülin rejimlerinin çoğunun fizyolojik insülin salgılamasını taklit edememesi nedeniyle, hipogliseminin mutlak veya göreceli insülin fazlalığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu sorunu düzeltmek için hastalara başta karbonhidratlar olmak üzere yedikleri yiyecekleri beklenen insülin pikleriyle aynı zamana denk getirmeleri talimatı verilir. Aşağıdaki durumlarda mutlak veya göreceli insülin fazlalığı beklenir(36).

- İnsülin dozu fazla olduğunda ya da zamanlaması uygun olmadığında
- Gece boyunca süren açlık sırasında ekzojen glukozu ulaşma olasılığı azaldığında
- Öğün atladığında ya da geciktiğinde veya öğün yetersiz karbonhidrat içeriyorsa
- Öğünün yağ içeriğinin fazla olması ya da otonom nöropatiye bağlı gastroparezi olması nedeniyle veya gastroenterit ataklarında mide boşalması gecikmişse
- Egzersiz sırasında glukoz kullanımının artması durumunda
- Geceleyin veya uzun süreli egzersiz ve düzenli fizik antrenman, kilo kaybı, infeksiyonların nekahat dönemi, doğum sonrası

dönem, emzirme dönemi ve menopoz sırasında insülin duyarlılığının arttığı durumlarda, aşırı alkol tüketimine bağlı olarak glukoneogenezin baskılanması nedeniyle karaciğerin glukoz üretiminin azalması durumunda

- Böbrek yetersizliğinde olduğu gibi, insülinin vücuttan atılmasının azaldığı durumlarda

Hipoglisemi çoğu kez multifaktöriyeldir ve vakaların yaklaşık % 30'unda kesin neden saptanamaz (3).

2.4. Adipoz Doku

Adipoz doku glukoz ve lipid metabolizmasının merkez organıdır. Adipositler bol miktarda glukoz ve yağ asitini alarak trigliseridleri sentezlerler. Günümüzde adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayan ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan bir doku olduğu bilinmektedir (37).

Adipoz doku adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a), adiponektin, leptin, resistin adipisin, kompleman faktör C3Q ve faktör B, interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer alır(37).

2.4.1. Leptin

Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamus'daki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür (38).

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 15 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (38).

İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü (39) olarak belirlenen leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır(40).

2.4.1.1. Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine “negatif geribesleme” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kemik yapılanması ve anjiyogenezde de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır(40).

2.4.1.2. Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (41).

Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Buna göre leptin reseptörleri; OB-Rb (uzun leptin reseptörü) ve OB-Ra (kısa leptin reseptörü) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

OB-Rb sinyal transdüksiyon kapasitesine sahiptir ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmasına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer,

böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmıştır(41).

OB-Ra ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımaz; bu nedenle de sinyal iletiminde rolü çok az veya yoktur. (41).

2.4.1.3. Etki Mekanizması

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin, arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (42).

Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve karmaşık bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik mediyatörler günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik mediyatörler ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttırırlar. Katabolik olanlardan ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanositi uyaran hormon (α -MSH)'dur. α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) öncüsünden oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'dür (43).

2.4.2. Leptin ve İnsülin

Yağ hücrelerinde ob genin ekspresyonunu ve leptin üretimini indükleyen sinyal yolu hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak insülin ve kortikosteroidlerin leptin ekspresyonunda kuvvetli uyarıcı oldukları ve leptin salınımında da insülinin önemli

bir uyarıcı olduğu kabul edilmektedirler. Özellikle diabetik hastalarda leptin ve insülin arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve insülinin hem *invivo* ve hem de *invitro* koşullarda adipoz dokuda leptin üretimini uyardığı gösterilmiştir (44).

Esasen obezite ve hiperinsülinizm leptinin yağ dokusunda üretimi yönünden majör uyarıcılar olarak kabul edilmektedir. Bazı tür farelerde hiperinsülinemi ile birlikte hiperleptinemi gelişmesi bunu doğrulamaktadır (44). Leptin seviyeleri artan vücut yağına bağımlı olarak artar. Ancak leptin seviyeleri, açlık insülin seviyeleri ile vücut yağından bağımsız olarak pozitif korelasyon gösterir (45).

Ob/ob farelerde ob genindeki bir mutasyona bağlı olarak yağ hücrelerinden normal leptin üretiminin önlenmesi, hem obeziteye ve hem de diyabete sebep olmaktadır. Ayrıca leptin ekspresyonu besin alımından sonra artar, açlık ve diyabette azalır. Açlıkta insülin ve leptin düzeyleri düşer, ancak insülin verilmesi leptin üretimini reaktifte edebilir (46). Açlık durumunun dışında akut uygulanan insülin insanlarda leptin sekresyonunu etkilemez, ancak insülin kronik olarak uygulanırsa leptin üretimi artmaya başlar (47).

Fizik aktivite, günlük enerji alımı ve sigara içimi serum leptin konsantrasyonları ile negatif olarak ilişkili iken, trigliserid konsantrasyonları ve insülin, leptin ile pozitif olarak ilişkilidir (48). Subkutan leptin infüzyonu ile plazma insülin, trigliserid ve glukoz seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (49,50).

2.4.3. Leptin -İnsülin Direnci

Obezite genellikle insülin direncine bağlı lipid metabolizmasındaki bozukluklarla birliktedir. Son zamanlardaki çalışmalar ile leptin ve insülin veya insülin direnci arasında kompleks bir bağıntı olduğu gösterilmiştir (51,52).

İnsülin direnci Tip II diyabette ve bazı ender görülen diyabetes mellitus tiplerinde olduğu gibi doğal olarak gelişir veya insülin tedavisi esnasında iyatrojenik olarak ortaya çıkar. Uzun süre insülin tedavisi yapılan hastalarda bu maddeye karşı antikor oluşması ve antikorun insülini bağlayarak onu inaktive etmesi sonucu hastada insüline

immün direnç gelişir. Hastanın günlük insülin ihtiyacı 200 ünitenin üstüne çıkmışsa hastada insüline direnç geliştiğinden söz edilir. İnsülin direnci glukokortikoidlerle tedavi edilebilir (52).

Antiobezite hormonu olarak bilinen leptinin farelerde besin alımının azaltılması, enerji sarfiyatının uyarılması, obezitenin geri döndürülmesi yanında insülin direncinin düzeltilmesi gibi önemli etkileri tesbit edilmiştir, ancak bu etkileri insanlarda yeteri kadar bilinmemektedir (53).

Artan vücut yağı genellikle artan insülin direnci ile beraberdir. Artan leptin seviyeleri de genellikle artan insülin seviyeleri ile ilişkilidir. Ancak bu etkileşmenin leptin sekresyonunun insülin tarafından uyarılmasına mı, yoksa insülin direncinin hem insülin hem de leptin seviyelerini arttırması ile mi oluştuğu hala tartışma konusudur (54,55). Değişmeyen leptin seviyeleri, leptin sentezinde insülinin akut uyarıcı etkisine bir direncin mevcudiyetini düşündürür. Açlık plazma leptin değerleri insüline bağımlı diyabetes mellitus hastalarında kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık söz konusu hastaların devamlı olarak insülin tedavisi altında olmaları ve kronik olarak yüksek insülin seviyelerine sahip olmalarına bağlanmaktadır (56). Normoinsülinemik sağlıklı ve obez rodentlerde leptinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Ancak enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki leptinin etkisinin insülinden bağımsız olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır (57).

2.4.4. Leptin ve Glukoz Metabolizması

Leptinin glukoz metabolizması üzerinde yeni etkileri saptanmıştır. Leptinin ağırlık kaybı yapmayan dozlarında ob/ob farelerde hiperglisemi ve hiperinsulinemi düzelttiği ve yağsız hayvanlarda leptin tedavisinin insülin seviyelerini değiştirmeksizin serum glukoz seviyelerinde bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (58). Bu etkiler leptinin intraserebroventriküler infüzyon uygulamalarında gözlenmiştir. Glukoza insülin sekresyon cevabı bifaziktir, bunlardan biri başlangıçtaki kısa süreli faz (birinci faz), diğeri sonraki uzun süreli sekresyon fazı (ikinci faz)'dır. Başlangıç döneminde sadece önceden depolanmış insülin salındığı halde, ikinci dönemde hem depolanmış hem de

yeni sentezlenmiş insülin salınır. Leptinin insülinin glukoz metabolizması üzerine olan kısa süreli etkilerine negatif bir etkisinin olmadığı, ancak glukojen depolanmasını uyardığı ve insülinin glikojene glukoz katılım etkisini potansiyelize ettiği ifade edilmekte ve bu etkilerinin insülinin zamana bağlı etkilerinden bağımsız olduğu görüşü hakimdir (59,60).

Fizyolojik hiperinsülinemi esnasında leptin insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine olan inhibitör ve glukoz geri emilimi üzerine olan uyarıcı etkisini belirgin şekilde arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (61).

Leptinin güçlü antidiyabetik etkileri streptozotosin kullanılarak insüline bağımlı diyabet oluşturulmuş sıçanlarda ve transgenik farelerde gösterilmiştir (60). Leptinin antidiyabetik etkisinin santral sinir sistemi aracılığıyla mı, yoksa direkt periferik dokular üzerine etkileri ile mi olduğu halen tam olarak açıklanamamıştır. Ancak leptinin intravenöz ve intraserebroventriküler infüzyon sonrası hepatik glukoz metabolizmasını arttırması, olayın santral sinir sistemi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (62). Ancak perfüze sıçan karaciğerinde glikojenoliz ve glikoneogenezis üzerinde direkt etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle leptinin muhtemel antidiyabetik etkilerinin hem periferik dokularda, hem de santral sinir sistemindeki etkilerinin bir kombinasyonu olabileceği ifade edilmektedir (63).

2.5. IGF ve IGFBP Sistemleri

2.5.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (İnsülin-Like Growth Factor, IGF)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetikler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır. Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluştururlar. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar. IGF'ler ve bağlayıcı

proteinleri (IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (64).

IGF-1 ve IGF-2 molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik gösterir (65).

IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki gösterirler. Bu etkileri gerek *in vivo* gerekse *in vitro* geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir(66).

IGF-1 ve IGF-2'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişemez. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir seyirde gider, ancak *intrauterin* gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişemezler. IGF-1 geni yok edilmiş farelerde doğumda küçüktür (normalin %40'ı kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Dolayısıyla IGF-2 fetal büyüme faktörü iken, IGF-1 büyümenin her evresinde kritik bir öneme sahiptir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise *in utero* normal büyür ancak *postnatal* büyüme geriliği gösterirler. *Intrauterin* dönemde IGF-1 büyüme hormonu tarafından regüle edilmez ve prenatal kontrolü endokrin değil genetik faktörler ile ilgilidir. Bunun aksine olarak IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (65, 66).

2.5.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (İnsülin-Like Growth Factor Binding Protein, IGFBP)

İnsüline benzer büyüme faktörlerinin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. İnsülinden farklı olarak IGF'ler plazmada bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşmaktadırlar. IGFBP'ler, IGF'lerin plazmadaki yarı ömrünü uzatır, hedef hücrelere taşınmasını ve IGF ile yüzey membran reseptörü arasında ilişkiyi sağlar (65).

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur. Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. IGFBP₃'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nükleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nükleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Her ne kadar IGFBP'ler IGF'lerin etkisini arttırabilse de, onlar da IGFBP'lerin yapımında hücre düzeyinde etkili olabilir. Bu arttırıcı etki IGFBP₁, IGFBP₃ ve IGFBP₅' de gösterilmiştir (65,66).

2.5.3. GH – IGF Aksı

Büyümeyi sağlayan başlıca hormon GH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glikokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlar. GH ön hipofizden salgılanır. GH'un salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenler. GH büyümeyi IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1'in ana düzenleyicisi GH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-1 düzeyi üzerine insülin, tiroit hormonu ve kortizolün etkisi vardır (67).

2.5.4. IGF, IGFBP ve Diyabetes Mellitus

Adolesan ve yetişkinlerde serum IGFBP-1 düzeyi artmış olarak bulunmaktadır. Normal insanlarda serum IGFBP-1 seviyesi çocukluk döneminde ve pubertede progresif olarak azalırken diyabetik hastalarda yaşa bağımlı böyle bir azalma görülmez (68).

Cinaz ve arkadaşları (69), puberte sırasında normal çocuklarda gözlenen yükselmenin diyabetlilerde olmadığını göstermişler, aksine serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini düşük olarak tesbit etmişlerdir. Serum IGFBP-3 glikoz metabolizmasında yer almamakla beraber diyabetik hastalarda %30-40 azaldığı gösterilmiştir. İnsulin tedavisinden sonra serum IGF-1 ve IGFBP-3 miktarı artar. IGF-1 daha fazla artmaktadır. İnsulin tedavisinden sonra diyabetik hastalarda IGF biyoyararlılığı artar ve lineer büyümede artış görülür(70).

Diyabetik hastalarda IGF-1 düşmekte ve IGFBP-3 de düşük bulunmakta IGFBP-1 ve 2 artmaktadır. İnsulin tedavisinden sonra IGFBP-3 ciddi oranda artar ve serum IGFBP-3 proteaz azalır. İnsulin eksikliğinde IGFBP-3 proteaz aktivitesinde artma olur. Büyüme için IGF biyoyararlılığı artırılarak katabolik durum engellenmeye çalışılır(71).

DM' de kötü metabolik kontrol durumlarında IGFBP-1 düzeylerinin artması ve IGF-1 düzeylerinin düşmesi, ayrıca yaş ile birlikte IGF-1 düzeylerindeki azalmalar diyabetik vasküler komplikasyonlarda artışa neden olduğu düşünülmektedir. IGF ve IGFBP'lerin patogenezdaki etkilerinin aydınlatılması durumunda, ileride rekombinant IGF ve IGFBP ile metabolik regülasyonun ve komplikasyonların engellenebileceği düşünülmektedir(72)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışmaya S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Endokrinoloji polikliniğinde 2007 - 2008 yılları arasında takip edilen tip I diyabetli 38 hasta alındı. Kontrol grubu olarak bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme ve gelişme izlenmesi ya da danışma amaçlı çocuk polikliniğine başvuran, yaşları diyabet grubu ile benzer olan 30 çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan çocukların ailelerinden yazılı olarak izin alındı.

Hastaların kaydedilen özellikleri arasında kronolojik yaşları, pubertal veya prepubertal olup olmadıkları, ailede diyabet öyküsü olup olmadığı, kullanılan insülin dozları, günde kaç doz insülin kullandıkları, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları, diyetlerine uyup uymadıkları yer almaktaydı. Hastaların dosya kayıtlarından ilk başvurudaki klinik tabloları ve eşlik eden otoimmün hastalık olup olmadığı kaydedildi. Tip I diyabetli hastaların üç aylık kontrol periyodlarında evde kan şekeri ölçüm cihazları ile yaptıkları kan şekeri takip defterleri incelendi. 50 mg/dl değerinin altındaki ölçümler hipoglisemi kabul edilerek hipoglisemi sıklığı hesaplandı.

3.1.1. Araç – Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri:

Çalışmaya alınan tüm olguların;

- Cinsiyet, yaş (yıl), ağırlık (kg), boy (cm) ölçüldü.
- Vücut kitle indeksi (VKİ) = ağırlık (kg) ÷ boy (m)² formülü ile hesaplandı (73).

- Puberte evresi: Hastaların muayenesinde Tanner evreleme sistemine göre puberte evreleri belirlendi. Evre 1 olanlar prepubertal; 2, 3, 4 ve 5 olanlar ise pubertal olarak sınıflandırıldı(74).
- Toplam insülin dozları: Hastaların 3 aylık insülin dozlarının toplamı üzerinden günlük ortalama insülin dozları belirlendi. Kilo başına aldıkları insülin dozları hesaplandı.

Laboratuvar tetkikleri S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır;

- Açlık serum kan şekeri serumda enzimatik/kolorimetrik glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü.
- Trigliserid: Enzimatik-kolorimetrik gliserol 3 fosfat oksidaz-peroksidaz metodu ile ölçüldü.
- Total Kolesterol: Enzimatik “end-point” kolesterol oksidaz-peroksidaz metodu ile ölçüldü.
- HDL: Çöktürmesiz enzimatik kolorimetrik metod ile ölçüldü.
- HbA1c: Hastanemiz biyokimya laboratuvarında, “biorad-varyant-2” cihazı ile biorad kiti kullanılarak, HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi aracılığıyla tespit edilen HbA1c verileri esas alındı.
- Leptin: Organon Technica Microwell System cihazda, biosource firma leptin ELISA kitlerle, ELISA yöntemle çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.
- IGF-1 ve IGFBP-3: Organon Technica Microwell System cihazda, Ray Biotech IGF-1 ve IGFBP-3 ELISA kitlerle, ELISA yöntemle çalışıldı. IGF-1 ve IGFBP-3 ng/ml olarak ifade edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin (tanı yaşı, sds skorları, HbA1c, IGFBP3,

IGF1, Leptin ve Lipid Panelleri) dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sürekli değişkenler (tam yaş, sds skorları ve IGFBP3) için ortalama \pm standart sapma biçiminde, normal dağılmayan sürekli değişkenler (HbA1c, IGF1, Leptin ve Lipid Panelleri) için ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, nominal değişkenler (cinsiyet, puberte) içinse gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Bağımsız gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t testi ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı.

Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Pearson'un "*r*" katsayısı veya Spearman'ın "*rho*" katsayısı saptanarak incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma 38 tip I diyabetli hastalar ile 30 sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu üzerinde yapıldı. Tip I diyabetli hasta grubunun ortalama yaşı 9.4 ± 3.6 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 9.0 ± 1.8 yıl olup, hastalar ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.48$). Çalışmaya alınan 68 çocuk hastanın 36'sı (%52.9) kız, 32'si (%47.1) erkek idi. Hastaların 21'i (%55.3) kız, 17'si (%44.7) erkek, kontrol grubunun ise 15'i (%50) kız, 15'i (%50) erkek çocukdan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı .

Çalışma grubunda VKİ-SDS ortalaması -0.66 ± 1.42 iken kontrol grubunun VKİ-SDS ortalaması -0.342 ± 1.31 idi ve gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.34$).

Olguların 31'i (%45.6) prepubertal, 37'si (%54.4) pubertal dönemde idi. Çalışma grubunda 16 (%42.1) olgu prepubertal, 22 (%57.9) olgu pubertal dönemde idi. Kontrol grubunda 15 (%50) olgu prepubertal, 15 (%50) olgu pubertal dönemde idi. Hasta ve kontrol grupları arasında puberte durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.51$).

Tip 1 diyabetli hasta grubunda ortalama TG düzeyi 98.3 ± 38.6 mg/dl iken kontrol grubunun ortalama TG düzeyi 103.9 ± 55.8 mg/dl idi. Hastalar ile kontrol grubu arasında TG düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.688$). (Tablo 2)

Tip 1 diyabetli hasta grubunda ortalama total kolesterol düzeyi 162.6 ± 28 mg/dl iken kontrol grubunun ortalama total kolesterol düzeyi 164.3 ± 28 mg/dl idi. İki grup arasında total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.805$). (Tablo 2)

Tip 1 diyabetli hasta grubunda ortalama HDL-kolesterol düzeyi 51 ± 13.4 mg/dl iken kontrol grubunun ortalama HDL düzeyi 48.1 ± 11.1 mg/dl idi. İki grup arasında HDL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.489$) (Tablo 2).

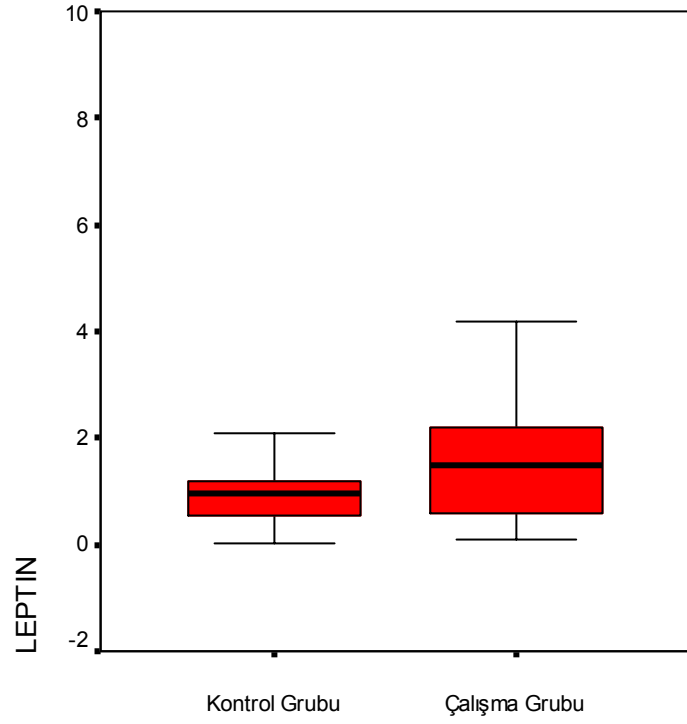
Tablo 2: Çalışma ile Kontrol Grupları Arasında Triglisericid, HDL Kolesterol, Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tip 1 DM	Kontrol grubu	p
Triglisericid(mg/dl)	98.3 ± 38.6	103.9 ± 55.8	0.688*
HDL Kolesterol(mg/dl)	51 ± 13.4	48.1 ± 11.1	0.489*
Total Kolesterol(mg/dl)	162.6 ± 28	164.3 ± 28	0.805**

p*= Mann-Whitney Test, p**= T- Test

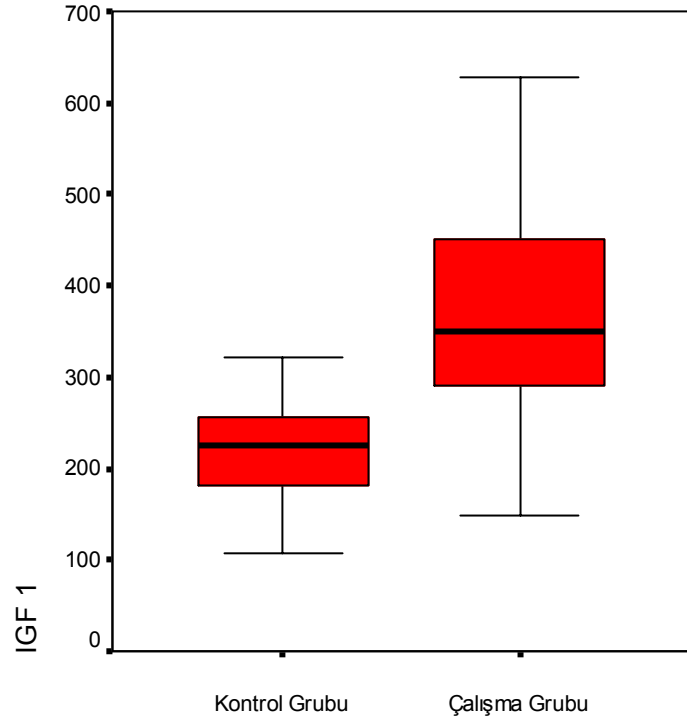
Tip 1 diyabetli hasta grubunda ilk başvuru anında ölçülen ortalama HbA1c düzeyi 5.4 ± 0.25 iken kontrol grubunun ortalama HbA1c düzeyi 12.9 ± 2.6 idi. Gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$).

Tip I diyabetli hasta grubunda ortalama leptin düzeyi 1.67 ± 1.4 ng/ml iken kontrol grubunun ortalama leptin düzeyi 0.88 ± 0.5 ng/ml idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında leptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.011$). (Tablo 3) (Şekil 1)



Şekil 1. Gruplar Arasında Leptin Düzeylerinin Dağılımı

Hasta grubunda ortalama IGF-1 düzeyi 365.1 ± 118.3 ng/ml iken kontrol grubunun ortalama IGF-1 düzeyi 226 ± 53.5 ng/ml idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında IGF-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.01$) (Tablo 3, Şekil 2).



Şekil 2. Gruplar Arasında IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı

Hasta grubunda ortalama IGFBP-3 düzeyi 3558.7 ± 929 ng/ml iken kontrol grubunun ortalama IGFBP-3 düzeyi 3476.5 ± 660.3 ng/ml idi ve hastalar ile kontrol grubu arasında IGFBP-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.68$) (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma ile Kontrol Grupları Arasında Leptin, IGF-1, IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tip 1 DM	Kontrol	P
Leptin (ng/ml)	1.67 ± 1.4	0.88 ± 0.5	0.01*
IGF-1 (ng/ml)	365.1 ± 118.3	226 ± 53.5	0.01*
IGFBP-3 (ng/ml)	3558.7 ± 929	3476.5 ± 660.3	0.68**

p*= Mann-Whitney Test, p**= T- Test

Tablo 4: HbA1c, İnsülin Dozu ve Hipoglisemi Sıklığı Arasındaki Korelasyon

	Takip HbA1c	Hipoglisemi sıklığı	İnsülin Dozu
Başvuru HbA1c	r -,052 p ,756	r -,161 p ,334	r ,228 p ,168
Takip HbA1c		r -,222 p ,180	r -,381 p ,018
Hipoglisemi sıklığı			r ,193 p ,246

4.1. Tip 1 DM Olgularında Kullanılan İnsülin Dozu, Hipoglisemi Sıklığı ve HbA1c Arasındaki İlişki

Hastaların almakta olduğu toplam insülin dozları kilograma düşen insülin miktarı olarak hesaplandı. Hastaların son 3 aylık dönemde kullandıkları insülin dozlarının ortalaması 1.35 ± 0.45 Ü/kg olarak bulundu (Tablo 5).

Hastaların son 3 aylık dönemdeki kan şekeri değerlerinin ortalamasını gösteren HbA1c değerleri ve hipoglisemi sıklıkları Tablo 5’de verildi.

Tablo 5: Tip 1 DM’lu Olgularda İnsülin Dozu, HbA1c ve Semptomatik Hipoglisemi Sıklığı

	Ortalama \pm SD	Minimum	Maximum
İnsülin İhtiyacı (Ü/kg)	1.35 ± 0.45	0.5	2.3
HbA1c (%)	9.42 ± 2.46	5.8	16.9
Hipoglisemi (%)	7.37 ± 4.34	1.1	18

Hastaların tip 1 diyabet tanısını aldığı mevsim bakımından dağılım yapıldığında anlamlı bir mevsimsel yatkınlık saptanmamıştır. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda kış ve sonbahar aylarında hastalığın sıklığında artış olduğu öne sürülmüş olsa da bizim olgularımızda bu yönde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışma grubundaki hastaların başvuru sırasındaki ilk kan şekerinin ortalama değerleri en düşük 250 mg /dl, en yüksek düzey: 1023 mg/dl olarak belirlendi. Ortalama kan şekeri: 575.16 ± 166.08 bulundu.

Hastaların tanı anındaki başvuru şekillerine göre dağılımı; 3 (%7.9)'ü hiperglisemi, 11 (%28.9)'i ketozis, 22 (%57.9)' si ketoasidoz, 2 (%5.3)'si koma tablosunda idi.

Çalışma grubundaki hastaların anamnezlerinde 2(%5.3) hastanın kardeşinde, 1(%2.6) hastanın annesinde olmak üzere 3 hastada birinci derece yakınında, 11(%28.9) hastanın ikinci derece yakınında tip 1 DM olduğu öğrenildi. Yirmidört (%63.2) hastada aile hikayesi olmadığı saptandı.

Olguların 7 (%18.4)'sinde Hashimoto tiroiditi, 1 (%2.6)'inde çölyak hastalığı saptandı. Geri kalan 30 (%78.9) olguda eşlik eden başka otoimmün hastalık olmadığı bulundu.

Çalışma grubunda 10 (%26.3) hastada tanı sonrası 1 kez DKA tablosu ile hastaneye başvuru olurken 28 (%73.7) hastada bu klinik ile başvuru olmadı.

Çalışma grubundaki hastalardan 22 (%57.9)'si düzenli egzersiz yaparken, 16 (%42.1)' sının düzenli egzersiz yapmadığı saptandı.

4.2. Leptin, IGF-I ve IGFBP3'ün Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

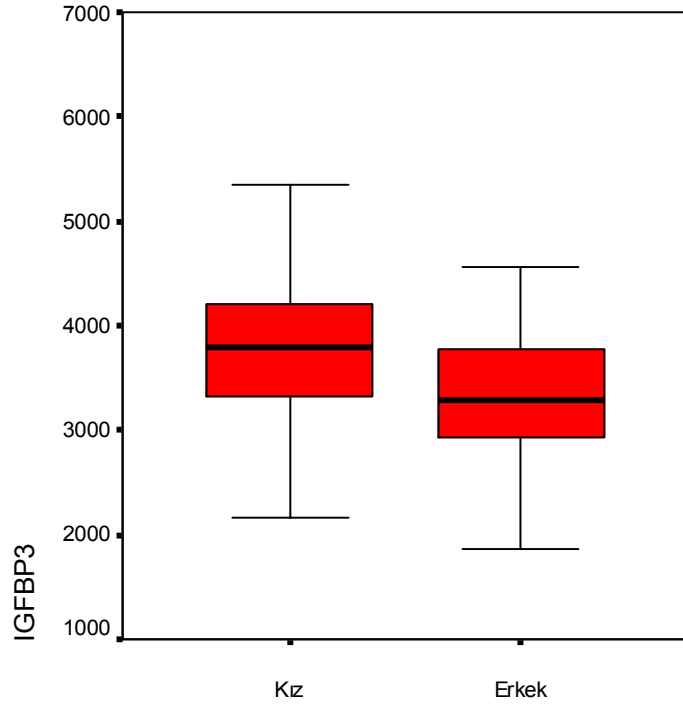
Tüm olgular cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında IGF-1 düzeyi kızlarda 332.58 ± 118.87 ng/ml iken erkeklerde 271.87 ± 108.76 ng/ml olup, aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.031$). IGFBP-3 düzeyi kızlarda 3745.94 ± 825.3 ng/ml iken

erkeklerde 3271.03 ± 741.32 ng/ml olup aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.016$). Cinsiyete göre HbA1c ve leptin değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 6) (Şekil 3-4).

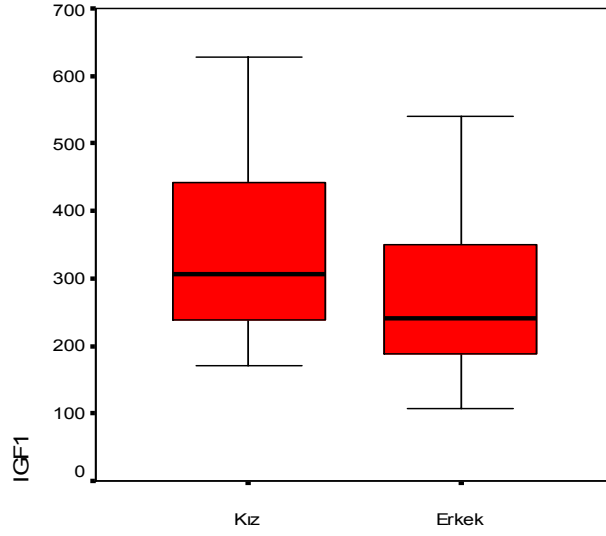
Tablo 6: Cinsiyete Göre HbA1c, Leptin, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri

	Kız	Erkek	p değeri
Leptin (ng/ml)	1.54 ± 1.44	1.07 ± 0.85	0.132
IGF-1 (ng/ml)	332.58 ± 118.87	271.87 ± 108.76	0.031*
IGFBP-3 (ng/ml)	3745.94 ± 825.3	3271.03 ± 741.32	0.016**
Takip HbA1c(%)	9.89 ± 2.84	8.84 ± 1.8	0.352*

p* = Mann-Whitney Test, p**= T-Test



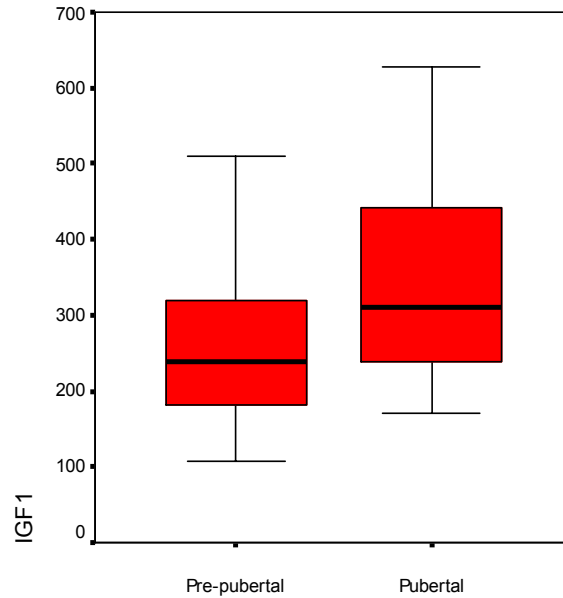
Şekil 3. Cinsiyet Grupları Arasında IGFBP3 Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 4. Cinsiyet Grupları Arasında IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı

4.3. Puberte Durumuna Göre Olguların Değerlendirilmesi

Tüm olgular kendi aralarında prepubertal dönem ile pubertal dönem olarak gruplandırıldığında IGF-1 düzeyi pubertal dönemde prepubertal döneme oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.008$). Leptin, IGFBP-3 ve takip HbA1c düzeylerinde pubertal dönem ile prepubertal dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7, Şekil 5).



Şekil 5. Puberteye Göre IGF 1 Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 7:Prepubertal Dönem ile Pubertal Dönem Arasında Takip HbA1c, Leptin, IGF-1, IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Prepubertal dönem	Pubertal dönem	p değeri
Leptin (ng/ml)	1.09 ± 0.99	1.51 ± 1.36	0.095*
IGF-1 (ng/ml)	266.96 ± 107.2	335.05 ± 117.94	0.008*
IGFBP-3 (ng/ml)	3543.25 ± 838.64	3505.02 ± 809.18	0.849**
Takip HbA1c(%)	8.62 ± 1.64	10 ± 2.81	0.108*

p* = Mann-Whitney Test, p*= T-Test

4.4. Egzersiz Uyumlarına Göre Olguların Değerlendirilmesi

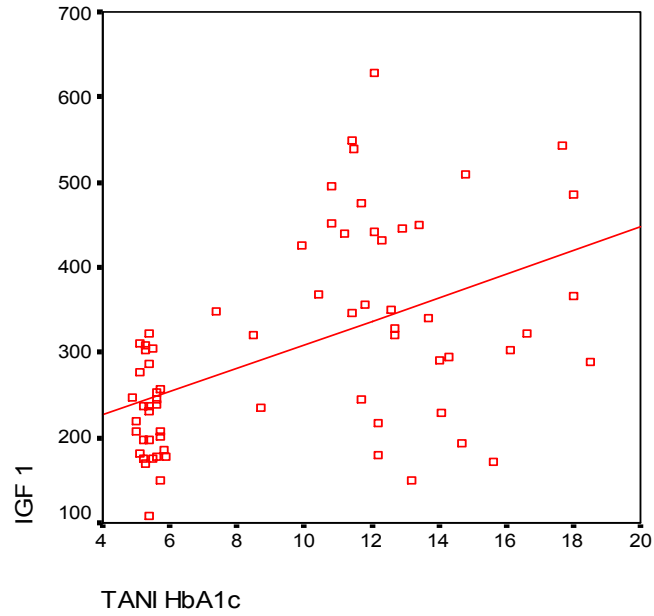
Tip 1 DM grubundaki olgular egzersize uyumlarına göre gruplandırıldı. Egzersiz uyumları olan ve olmayan gruplarda Leptin, IGF-1 ve VKİ SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). IGFBP-3 düzeyleri ise egzersiz yapan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.006$).

4.5. Leptin ile Antropometrik Ölçümler, HbA1c, IGF-1 ve IGFBP3 Arasındaki İlişki

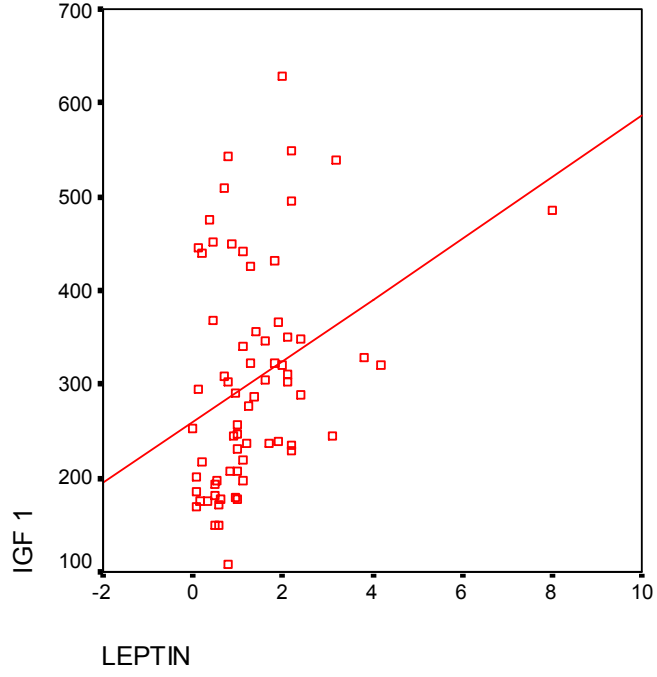
Serum leptin düzeyi ile serum IGF-1 düzeyi ve hastaların günlük ortalama insülin ihtiyaçları arasında anlamlı korelasyon (sırasıyla; $r =0.390$, $p=0.001$; $r =0.348$, $p=0.032$) saptandı. Leptin ile yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, IGFBP-3 düzeyi, ortalama HbA1c, hipoglisemi sıklığı, trigliserid, HDL kolesterol ve total kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.

4.6. IGF-1 ile Antropometrik Ölçümler, HbA1c, Leptin ve IGFBP3 Arasındaki İlişki

IGF-1 düzeyi ile leptin ($r=0.390$, $p=0.001$), yaş ($r=0.315$, $p=0.009$), trigliserid ($r=0.252$, $p=0.038$), ve hastaların başvuru sırasında bakılan HbA1c ($r=0.426$, $p=0.001$) arasında anlamlı korelasyon ($r=0.426$, $p=0.001$) saptandı. IGF-1 ile IGFBP-3, total kolesterol, HDL kolesterol, ortalama HbA1c, hipoglisemi sıklığı, ağırlık ve boy SDS'leri, ve günlük kullanılan insülin dozu arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Şekil 6-7).



Şekil 6: IGF 1 ile İlk Başvuru HbA1c Arasındaki Saçılımı Grafiği



Şekil 7: IGF 1 ile Leptin Arasındaki Saçılımı Grafiği

4.7. Hastaların HbA1c değerleri ile antropometrik ölçümler, hipoglisemik atak sayısı, leptin, IGF-1 ve IGFBP3 değerleri arasındaki ilişki :

HbA1c ile insülin ihtiyacı arasında anlamlı negatif korelasyon ($r = -0.381$, $p = 0.018$) saptanırken, total kolesterol ile HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r = 0.391$, $p = 0.015$) saptandı. HbA1c ile leptin, trigliserid, HDL kolesterol, IGF-1, IGFBP-3 ve hipoglisemi sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM çocuk ve adölesan yaş grubunda sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalıktır(1). İnsülin sekresyonunda veya etkisindeki eksikliğe bağlı olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulması sonucunda tüm sistemleri etkileyerek ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanmaktadır. Tip 1 DM regülasyonu ve hastalığa bağlı komplikasyonlar açısından risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır (8).

Tip 1 DM'deki cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hastalığın yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olarak tespit edilmişken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde kızlarda daha sıktır (75). İtalya'da 0-14 yaş grubunda yapılan çalışmada erkeklerin kızlara oranı 1,6 olarak bulunmuştur (76). Bakırköy Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Ünitesi çalışmasında erkeklerin oranı %53,2 (n=50) kızların oranı ise %46,8 (n=44)'dir. Her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ki bu da diğer kliniklerde yapılan pek çok araştırma ile uyumludur (77,78). Bu çalışmada tip 1 DM hasta ile kontrol vakalarını cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda tip 1 DM'un kızlarda daha sık olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu ($p>0.05$). Vakaların 21'i kız (%55,3), 17'si erkek (%44,7) olup, olgular arasında kız erkek oranı 1,2 olarak saptandı. Mevcut bulgularımız kız hakimiyeti olduğunu söyleyen literatür bulguları ile uyumlu idi.

Diyabetik olguların ailelerinde tip 1 diyabet prevalansının %5 ve %13 arasında olduğu bildirilmiştir(79). Ünsal N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci dereceden aile fertlerinde tip 1 DM olanlar %4.3, akrabalarında Tip 1 DM olanlar %7,2 olarak bulunmuştur(80). Bizim çalışma grubumuzda 38 olgunun 3'ünde (%7.9) birinci derece yakınlarında; 2 olgunun kardeşinde, 1 olgunun annesinde tip 1 diyabet olduğu saptandı.

İncelenen 38 olgunun başvuru mevsimlerine göre verileri karşılaştırıldı. Yaz (%26,3) ve ilkbahar aylarında (%34,2) hafif bir baskınlık saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yine de istatistiksel olarak belli mevsimsel baskınlıkların gösterildiği çalışmalar da vardır (81). Bideci A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 ve 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 yeni tanılı tip 1 diyabetli hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvurudaki klinik ve laboratuvar verilerinde zaman içinde ortaya çıkan değişiklikler incelenmiş. Hastalar hastaneye başvuru mevsimi yönünden değerlendirildiğinde her iki grupta da kış mevsiminde başvuruların yoğunlaştığı, ikinci grupta ilkbaharda başvuru sayısının hafifçe artmakla beraber istatistiksel olarak anlam taşımadığı görülmüş(75). EURODIAB Seasonality of Birth Group tarafından 19 Avrupa ülkesini içeren kapsamlı bir araştırma 2001 yılında tamamlanmış ve İngiltere hariç, hiçbir Avrupa ülkesinde mevsimsel yatkınlık gözlenmemiştir. İskoç, York ve Leicester bölgelerinde kış aylarında belirgin bir baskınlık saptanmıştır. Mevsimsel yatkınlığın yaş ve cinsiyetle ilişkisini gösteren kanıt bulunamamıştır (82). İrlanda'da doğum tarihi mevsimi gözönüne alınarak cinsiyete göre karşılaştırma yapılmıştır. 0-15 yaş arasındaki 303 çocuk hasta incelendiğinde kızlarda doğum tarihi mevsimi ve hastalığın ortaya çıkış mevsimi ile ilgili anlamlı bir ilişki yoktur. Erkeklerde doğum tarihi mevsimi genellikle yaz aylarında pik yapmaktadır; hastalığın başlangıç mevsimi ise ilkbahar yaz aylarında pik yapmıştır (83).

İlk tanı anında çalışma grubundaki hastaların 3 (%7.9)'ü hiperglisemi, 11 (%28.9)'i ketozis, 22 (%57.9)'si ketoasidoz, 2 (%5.3)'si koma tablosu ile hastaneye başvurdu. Yapılan çalışmada hastanemizdeki DKA oranının oldukça yüksek olduğu görüldü. Çalışma popülasyonunun sosyoekonomik koşulları ve eğitim düzeyi ile yakından ilgili olmakla birlikte; hastanemizin bölgesel olarak bu tip hastaların tedavi edilebileceği referans merkez olması dolayısı ile oranların ortalamanın çok üstünde bulunması şaşırtıcı değildir. Taşkın ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %59,5'inin ketoasidoz ile %12,2'sinin hiperglisemi, %82'sinin hiperosmolar semptomlar ile başvurması sonucunda tanı aldıklarını bulmuşlardır(84). Tip 1 diyabetin tanısında DKA oranı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15 ile %67 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu

bilinmektedir (10). İtalya'da başarılı bir kampanya ile öğretmenler, öğrenciler, ebeveynler, pediatristler eğitilerek 8 yılda DKA ile presentasyon oranı %78'den %12,5'e düşürülmüştür. Aynı çalışmada elde edilen sonuçlara göre ilk kez tanı konulan hastalarda DKA oranı 4 yaş altındaki çocuklarda ve tip diyabetli akrabası olmayanlarda daha yüksek olarak saptanmış(10). Bideci A. ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 hastada DKA sıklığı % 50.0 iken, 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 yeni tanılı tip 1 diyabetli hastada bu oran %34.1 olarak saptanmış. Aynı çalışmada ilk başvuruda hiperglisemi sıklığı birinci grupta %21.9 iken, ikinci grupta %43.9 olarak bulunmuş. Lévy-Marchal ve arkadaşlarının(85)

Avrupa'daki 24 değişik merkezi içeren çalışmalarında ilk başvuruda DKA sıklığının %26-40 arasında değiştiği, yaşam ve sağlık hizmetinde yüksek standarda sahip ülkelerde DKA ile başvurunun daha düşük olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde Hindistan'da bir merkezde tanı anında DKA sıklığı %66 olarak bildirilirken, aynı dönemde Almanya'da %26.3 olarak bulunmuştur(86,87).

Sosyoekonomik koşullar kötüleştiği ve çocuğun yaşı küçüldüğü oranda ketoasidozla başvuru sıklığının arttığı, hastanede kalış süresinin uzadığı bildirilmektedir(88,89).

Bizim çalışma grubumuzda incelenen 38 hastanın 10 (%26.3)'u tekrar DKA tablosu ile başvurdu. Avustralya'da 15 yıllık zaman dilimini kaplayan geniş çaplı araştırmada her bir hasta için tanıdan sonra yıllık DKA geçirme riski %1-10 olarak belirlenmiştir. Kız: erkek oranının 1,6:1,1 bulunduğu bu araştırmadaki ortalama HbA1c değeri ise %11,3 ± 2,1 olarak saptanmıştır(90).

Erciyas ve ark. çocuklarda glisemik kontrol ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. IDDM olan 96 hasta ve 50 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Diyabetiklerde LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (91). Al-Noava ve ark. diyabetik ve 77 kontrol vakasıyla yaptıkları çalışmada diyabetiklerde HDL ve LDL düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (92). Biz de çalışmamızda Tip 1 diyabet hastaları ile kontrol grubunu lipid parametreleri açısından değerlendirdik. Total kolesterol, trigliserid ve

HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 2).

Tip 1 DM olan hastaların otoimmün hastalıklarla olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. İlk kez Althausen, 1940'lı yıllarda diyabet ile hipertiroidi arasında genetik bağlantı olduğunu ileri sürmüştür(93). Otoimmün tiroidit ve Tip 1 DM'u olan hastalarda yapılan HLA çalışmalarında her iki hasta grubunda da DR3 ve DR4 yüksek oranda tespit edilmiştir (94,9). Tiroid fonksiyonlarındaki ciddi etkilenmeler, glukoz metabolizmasındaki değişikliklerle yakından ilişkilidir bu da çocuklarda büyüme ve gelişmeyi, puberteyi olumsuz etkiler. Tip 1 DM'lu tespit edilen hastaların takibi hipotiroidi gelişimi açısından önemlidir (8,1,95). Otoimmün tiroid hastalığı Tip I DM'lu olguların %20-40'ında görülebilmektedir. Açıklanamayan hiperglisemi ve hipoglisemi ataklarının nedensel yaklaşımında tiroid disfonksiyonu akılda tutulmalıdır. Semiz ve ark.nın yaptığı çalışmada Tip 1 DM'li çocuklarda ilk başvuruda %38'inde (n=16) saptanan tiroid fonksiyon bozukluklarının kontrolde %14'e (n=6) gerilediği görülmüştür (96). Çalışmamızda 7 (%18.4) olgunun haşimato tiroiditi, 1 (%2.6) olgunun çöliak hastalığı tanısıyla izlendiği görüldü.

Orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesi, metabolik kontrolün düzelmesiyle ağır büyüme geriliği gösteren olguların sayısında belirgin azalma kaydedilmiştir(97). Danne ve ark. (98) diyabetik çocukların büyüme geriliğinin en önemli nedeninin kötü glisemik kontrol olduğunu bildirmişlerdir. Holl ve ark. (99) 1998 yılında yaptıkları çalışma sonucunda modern tedavi rejimine rağmen tüm Tip 1 DM' lu olan çocukların hedef boy uzunluğuna ulaşamadığını belirterek, hedef boy uzunluğuna ulaşabilme parametresinin pediatrik diyabetolojide kalite kontrolünün son noktası olduğunu belirtmişlerdir.

Harper ve arkadaşlarının 1988'de yaptığı çalışmada HbA1c ve büyüme paterni ilişkili bulunmamıştır. Çalışmadaki olgularımızın son kontroldeki boylarının standart deviasyon skorları ile HbA1c düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak metabolik kontrolün bozulması ile birlikte boy gelişiminin olumsuz etkilendiği görülmüştür. Diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve progresyonunda en önemli faktör metabolik kontroldür. Metabolik kontrol göstergesi olarak HbA1c'nin

üç ay ara ile takibi önerilmektedir. IGF sistemi ile HbA1c düzeyleri arasında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. IGF-1 düzeyleri ile korelasyonunu gösteren çalışmalar sıklıkla erişkin dönemde ve komplikasyonların ortaya çıktığı olgularda gösterilmiştir(100). Bizim çalışmamızda ortalama HbA1c düzeyleri ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında ilişki görülmedi. Bu durumun çalışma grubundaki vaka sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Morales A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip I diyabetli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum leptin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Leptin bu çalışmada VKİ ile direkt korele bulunmuş ve çocukluk dönemindeki tip II diyabet olan hastalarda yüksek VKİ'ye bağlı olarak serum leptin seviyeleri tip I diyabetli ve sağlıklı kişilere oranla yüksek bulunmuştur(101).

Soliman A.T. ve ark. nın yaptığı kohort çalışmasında 10 yeni tanı almış tip DM'lu çocukta insülin tedavisi öncesi leptin seviyeleri ölçülmüş (1.1 ± 0.8 ng/dl), 5 gün insülin tedavisi uygulandıktan sonra bakılan leptin seviyelerinde artış tesbit edilmiş (1.45 ± 0.7 ng/dl). Bu çalışmada aynı yaştaki normal çocuklarla karşılaştırıldığında tip 1 DM' lu olup konversiyonel terapi alan 45 çocukta leptin seviyeleri belirgin olarak yüksek olarak tesbit edilmiş. (1.3 ± 1 ng/dl, 2.15 ± 1 ng/dl)(102). Bideci A. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 16 tip 1 diyabetli vaka ve 12 kontrol vakası değerlendirilmiş. Her iki gruptaki olguların serum leptin seviyeleri bakılmış ve çalışma grubundaki olguların HbA1c ve IGF-1 seviyeleri, günlük insülin ihtiyaçları, hastalık süreleri ve lipid profilleri değerlendirilmiş. Diyabetli olgu grubundaki leptin seviyeleri ($19,1\pm 7,6$ ng/ml), kontrol grubundaki leptin seviyelerine göre anlamlı olarak yüksek olarak saptanmış.

Bu çalışmada vaka grubunda bakılan leptin seviyeleri ile IGF-1, HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol ve günlük insülin dozu arasında korelasyon saptanmamış. Aynı çalışmada leptin seviyeleri ile VKİ'i arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmış ve çalışmanın sonucunda kontrol grubuna göre çalışma grubunda leptin seviyelerinin yüksek olmasının nedeninin insülin kullanım süresine bağlı olabileceği belirtilmiş (103). Bizim çalışmamızda da benzer VKİ'ye sahip tip I diyabetli çocuklar ile kontrol grubu arasında serum leptin

düzeylei açısından istatikselle olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.011$). Kiess W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IDDM li hastalarda serum leptin düzeylerinin VKİ ile anlamlı korele olduğu saptanmış. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek serum leptin düzeyleri saptanmış ve insülinle tedavi edilen genç erişkinlerde cinsiyet, Tanner evresi ve VKİ benzer olan gruplarda serum leptin düzeylerinin sağlıklı nondiyabetiklerden anlamlı daha yüksek olduğu tesbit edilmiş(104). Erişkin ve ergenlik dönemlerinde kadınlarda serum leptin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (105,106).

Bu bulgu kadınlaraın daha fazla yağ dokusuna sahip olmaları ile açıklanmıştır. Hipogonadizimli erkeklerde benzer VKİ'ne sahip erkeklere göre 3 kat daha yüksek serum leptin düzeyleri llmstr. Aynı erkeklere testosteron verildiğinde serum leptin düzeylerinin normale dönmesi androjenlerin leptin sentezi üzerine baskılayıcı etkileri akla getirmiştir (105). Bizim alışmamızda kızlarda erkeklere oranla serum leptin düzeyi anlamlı yüksek saptanmadı, ancak kızlarda leptin seviyeleri erkeklere oranla daha yüksek olduğu görüldü. ($p=0.132$)(Tablo 6).

Çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla puberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pubertenin başlangıcında pik yapar(106,107). Bizim alışmamızda prepubertal dönemde leptin düzeyi 1.09 ± 0.99 ng/ml iken pubertal dönemde leptin düzeyi 1.51 ± 1.36 ng/ml idi sonuç istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmadı, ancak pubertal dönemdeki hastalarda leptin seviyeleri prepubertal hastalara oranla yüksek olarak tesbit edildi ($p=0.095$)(Tablo 7, şekil 5).

Metabolik kontrol (HbA1c) düzeyleri açısından puberte durumuna göre karşılaştırıldıklarında pubertal dönemde $\% 10.0 \pm 2.8$ iken prepubertal dönemde $\% 8.6 \pm 1.6$ idi, aradaki fark istatikselle olarak anlamlı değildi ancak pubertal dönemde ortalama HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Bunun nedeni pubertal dönemdeki hormonal etkileşimler, glukoz intoleransı ve obesite ile birlikte olan insülin direnci olduğu dşnlmektedir.

Azar S.T. ve ark.nın yaptığı çalışmada intensiv insülin tedavisi alan hastalarda leptin seviyesinin konvansiyonel insülin tedavisi alan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, bu sonuçlarla leptin üzerine insülinin stimülan etkisi

olduğu gösterilmiş (108). Kolaczynski J.W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülinemi sonrası leptin seviyelerinde değişiklik gösterilmemiş (47). Pratley R.E. ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada insülin dozu ile leptin seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir (109). Bizim alışmamızda kullanılan insülin dozu ile leptin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.348$, $p=0.032$). Farklı çalışmalardaki değişik sonuçlar, insülin uygulamasındaki farklılığa ve insülin infüzyon oranına bağlı olabileceği düşünülüyor. Thrailkill K.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 DM'lu çocuklarda serum leptin seviyelerinin glisemik kontrolden bağımsız olduğu gösterilmiş (110). Benzer olarak Diamond F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tip 1 DM'lu ocuklarda HbA1c ile serum leptin seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır (111) (Tablo 3, Şekil1,2).

Soliman A.T. ve ark.nın yaptığı kohort çalışmasında glisemik kontrol değerlendirilmesi için açlık kan şekeri, HbA1c ölçümü ve insülin dozu (doz/kg/gün) kaydedilmiş, hastalar HbA1c seviyelerine göre 2 gruba ayrılmış. Birinci gruba HbA1c <7.5 olan hastalar ($n=29$), ikinci gruba HbA1c >7.5 olan hastalar ($n=16$) alınmış. Yüksek HbA1c seviyeli hastalarda leptin konsantrasyonu (2.3 ± 0.8 ng/dl), VKİ (17.8 ± 1.7) ve insülin dozu (0.92 ± 0.2 ü/kg/gün) düşük HbA1c düzeyli hasta grubuna göre yüksek olarak saptanmış. Artmış insülin dozu ve yüksek kalori alımı hastalarda VKİ ni artırdığı görölmüş. Artmış iştah ve VKİ nin leptin salınımı artırdığı bunun da yüksek insülin dozu alan kontrol edilmemiş DM'lu hastalardaki artmış leptin seviyelerini açıkladığı belirtilmiş(102)(Tablo 4).

Karagüzel G. ve ark nın yaptığı çalışmaya yaşları 6-16 yaş arası olan 49 DM lu hasta ve 37 sağlıklı ocuk kontrol grubu olarak alınmış. Serum leptin, HbA1c, serbest tiroksin, tirotropin, testesteron ve estrodiol seviyeleri hasta ve kontrol grubunda ölçölmüş. Çalışmada hasta ve kontrol grubunun serum leptin seviyeleri arasında belirgin fark saptanmamış. Her iki grupta kızlarda erkeklere göre belirgin yüksek serum leptin seviyelerine sahip olduğu görölmüş. Serum leptin seviyeleri HbA1c, hastalık süresi ve günlük insülin dozu arasında belirgin korelasyon saptanmamış. Ancak VKİ ile serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmış(112). Bizim alışmamızda literatür ile uyumlu olarak leptin düzeyleri ile takip HbA1c arasında korelasyon saptanmadı ($r=0.193$, $p=0.246$).

Nyomba B.L.G. ve ark. nın yaptığı çalışmada 27'si diyabetik olmayan, 21' i obez ve 12'si tip 1 DM'lu 60 vakadaki leptin ve IGF-1 sistem ilişkisini araştırılmış. Basit regresyon analizine göre serum leptin konsantrasyonu, IGFBP3 ve akut insülin cevabı ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmış. Leptin ile IGF-1 arasında korelasyon saptanmamış. Birçok regresyon analizine göre leptin, VKİ ve IGFBP3 seviyeleri cinsiyet ile ilişkili olarak bulunmuş(113). Bu çalışmada tip I diyabetli hastalarda serum leptin ve IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0.011$, $p=0.00$), serum IGFBP-3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 7).

Cinaz ve arkadaşları (69), puberte sırasında normal çocuklarda gözlenen yükselmenin diyabetlilerde olmadığını göstermişler, aksine serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini düşük olarak tesbit etmişlerdir. Serum IGFBP-3 glikoz metabolizmasında yer almamakla beraber diyabetik hastalarda %30-40 azaldığı gösterilmiştir. Literatürün aksine bizim çalışmamızda IGF-1 seviyelerinde prepubertal dönem ile pubertal dönem arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tesbit edildi, ancak IGFBP-3 seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma 38 tip I diyabetli hasta ile 30 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu üzerinde yapıldı.

1. Çalışmamızda diyabetli hasta grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, VKİ, puberte durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
2. Çalışmamızda hasta grup ile kontrol grubu arasında HDL kolesterol, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$).
3. Tip 1 diyabetli hasta grubunda ilk başvuru anında ölçülen ortalama HbA1c düzeyi 12.9 ± 2.6 iken kontrol grubunun ortalama HbA1c düzeyi 5.4 ± 0.25 idi. Gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$).
4. Hastaların son 3 aylık dönemde kullandıkları insülin dozlarının ortalaması 1.35 ± 0.45 Ü/kg olarak bulundu.
5. Hastaların son 3 aylık dönemdeki kan şekeri değerlerinin ortalamasını gösteren HbA1c değeri 9.42 ± 2.46 olarak saptandı.
6. **Çalışmamızda tip I diyabetli çocuklarda leptin düzeyi 1.67 ± 1.4 ng/ml iken kontrol grubunda 0.88 ± 0.5 ng/ml idi ve diyabetli hastalarda leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.011$).**
7. İlk tanı anında çalışma grubundaki hastaların 3 (%7.9)'ü hiperglisemi, 11 (%28.9)'i ketozis, 22 (%57.9)'si ketoasidoz, 2 (%5.3)'si koma tablosu ile hastaneye başvurdu.
8. Çalışma grubundaki hastaların anamnezlerinde 2(%5.3) hastanın kardeşinde, 1(%2.6) hastanın annesinde olmak üzere 3 hastada 1. derece yakında, 11(%28.9) hastanın 2. derece akrabalarında tip 1 DM olduğu öğrenildi. Yirmidört (%63.2) hastada aile hikayesi olmadığı saptandı.

9. Olguların 7 (%18.4)'sinde hashimato tiroiditi, 1 (%2.6)'inde çöliak hastalığı saptandı, 30 (%78.9)'unda eşlik eden otoimmün hastalık olmadığı görüldü.
10. **Çalışmamızda tip I diyabetli çocuklarda IGF-1 düzeyi 365.18 ±118.37 ng/ml iken kontrol grubunda 226.53 ± 53.5 ng/ml idi ve diyabetli çocuklarda IGF-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.001).**
11. Çalışmamızda tip I diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında IGFBP-3 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p>0.05).
12. **Çalışmamızda kız cinsiyette IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri anlamlı yüksek saptanırken (p:0.031, p:0.016) iki cinsiyet arasında leptin düzeyi ve takip HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).**
13. **Prepubertal dönemde IGF-1 düzeyi 266.96±107.2 ng/ml iken pubertal dönemde IGF-1 düzeyi 335.05±117.94 ng/ml idi ve pubertal dönemde IGF-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0.008).** Prepubertal dönem ile pubertal dönem arasında leptin, IGFBP-3 düzeyleri ve takip HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
14. Egzersiz uyumları olan ve olmayan gruplarda leptin, IGF-1 ve SDS VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.630, p=0.388, p=0.482). IGFBP-3 düzeyleri ise egzersiz yapan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.006).
15. **Leptin düzeyi ile IGF-1 ve günlük insülin ihtiyacı arasında pozitif korelasyon (r =0.390, p=0.001, r =0.348, p=0.032) saptandı.** Leptin ile yaş, SDS vücut ağırlığı, SDS boy, IGFBP-3 düzeyi, ortalama HbA1c, hipoglisemi sıklığı, trigliserid, HDL kolesterol ve total kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.
16. **IGF-1 düzeyi ile leptin arasında pozitif korelasyon (r=0.390, p=0.001), IGF-1 ile yaş arasında pozitif korelasyon (r=0.315, p=0.009), IGF-1 ile trigliserid arasında pozitif korelasyon (r=0.252, p=0.038) saptandı.** IGF-1 ile IGFBP-3, total kolesterol, HDL kolesterol, ortalama HbA1c, hipoglisemi sıklığı, SDS VA, SDS boy ve insülin dozu arasında korelasyon saptanmadı.

17. **IGFBP-3 ile SDS VKİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.241$, $p=0.048$) saptandı.** IGFBP-3 ile leptin, IGF-1, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ortalama HbA1c, hipoglisemi sıklığı, insülin dozu ve yaş arasında korelasyon saptanmadı.
18. **HbA1c ile insülin ihtiyacı arasında negatif korelasyon ($r= -0.381$, $p=0.018$), HbA1c ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon ($r=0.391$, $p=0.015$) saptandı.** HbA1c ile leptin, IGF-1, IGFBP-3 ve hipoglisemi sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.
19. Hipoglisemi sıklığı ile leptin, IGF-1, IGFBP-3, insülin dozu ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı.
20. İnsülin ihtiyacı ile leptin arasında ve HbA1c arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r= -0.348$, $p=0.032$, $r= -0.381$, $p=0.018$) saptandı. İnsülin ihtiyacı ile IGF-1, IGFBP-3 ve hipoglisemi arasında korelasyon saptanmadı.

7. ÖZET

Son yıllarda tüm dünyada Tip 1 DM'un insidansının arttığına dair yayınlar giderek artmaktadır. Tüm dünyada çocuk ve adölesan yaş grubunun en sık görülen kronik hastalığıdır. Bu hastalığın tanınması, uygun bir şekilde tedavi ve takibinin yapılması hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesi bakımından önemlidir. Bu çalışmada tip 1 DM'li hastalarda hipoglisemi sıklığı ve metabolik kontrol üzerine etkili risk faktörleri ile IGF-1, IGFBP-3 ve leptin düzeylerinin arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu çalışmaya 2007 - 2008 yılları arasında takip edilen tip I diyabetli 38 hasta alındı. Kontrol grubu olarak bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme ve gelişme izlenmesi ya da danışma amaçlı çocuk polikliniğine başvuran, yaşları diyabet grubu ile benzer olan 30 çocuk dahil edildi. Hasta ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, VKİ ve puberte durumları arasında istatistiksel olarak fark yoktu($p>0.05$).

Hastaların kaydedilen özellikleri arasında kronolojik yaşları, pubertal veya prepubertal olup olmadıkları, ailede diyabet öyküsü olup olmadığı, kullanılan insülin dozları, günde kaç doz insülin kullandıkları, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları, diyetlerine uyup uymadıkları yer almaktaydı. Hastaların ilk başvurudaki klinik tabloları ve eşlik eden otoimmün hastalık olup olmadığı kaydedildi. Tip I diyabetli hastaların hipoglisemi sıklıkları üç aylık kontrol periyodlarında evde kan şekeri ölçüm cihazları ile yaptıkları kan şekeri takip defterleri incelenerek tesbit edildi. Her iki gruptaki olgularda biyokimyasal parametrelerden trigliserid, kolesterol (LDL, HDL), IGF-1, IGFBP-3, Leptin ve HbA1c seviyeleri bakıldı.

Leptin düzeyi ile IGF-1 ve insülin ihtiyacı arasında, IGF-1 ile yaş ve trigliserid arasında, IGFBP-3 ile SDS VKİ arasında, HbA1c ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. İnsülin ihtiyacı ile leptin arasında ve HbA1c arasında negatif korelasyon saptandı.

Hasta sayısı az olmakla beraber çalışmamızda tip 1 DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre leptin ve IGF-1 seviyeleri anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Hipoglisemi sıklığı ile leptin ve IGF-1 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamasına rağmen serum IGF-1 ve leptin yüksekliği olan hastaların kronik komplikasyonların gelişimi açısından daha yakın takip edilmeleri sonucu daha iyi bir metabolik kontrol sağlanacağı düşüncesindeyiz.

8. SUMMARY

Publications concerning the fact that there is an increase in the number of Diabetes Mellitus (DM) incidences throughout the world have become more and more common in recent years. It is the most common chronic illness observed among children and adolescents around the world. The diagnosis, treatment and follow up of this illness in an appropriate way are important in terms of prevention of the complications resulting from the illness. In this study, the frequency of hypoglycemia in the patients with DM-Type 1 and the risk factors affecting metabolic control and the relationship among IGF-1, IGFBP-3 and leptin levels have been explored.

38 patients with diabetes Type-1 who were followed up between years 2007 and 2008 took place in this study. 30 children who didn't have a chronic illness, who applied to children's clinic for follow up of growth and development or counseling, whose ages are similar to the diabetes group, were also included, known as the control group. There wasn't any statistical difference between the patient and the control groups in terms of gender, age, weight, height, BMI (Body Mass Index), and puberty. ($p>0.05$).

Among the recorded characteristics of the patients were their chronological ages, whether they were pubertal or prepubertal, whether there were incidences of diabetes in the family, the insulin doses used, how many doses of insulin they used in a day, whether they exercised regularly, and whether they abided by their diets. The clinic tables of the patients in the first application and whether they had accompanying autoimmune illness were recorded. The frequency of hypoglycemia and the notebooks of glycemia which they measured by glycemia scale equipments in the three-month control periods were analyzed and confirmed. In the phenomena in both of the groups; triglyceride, cholesterol (LDL, HDL), IGF-1, IGFBP-3, Leptin and HbA1c levels, which are among the biochemical parameters, were examined.

Positive correlation between Leptin level and both IGF-1 and insulin need, between IGF-1 and both age and triglyceride, between IGFBP-3 and both SDS and BMI, between HbA1c and total cholesterol was confirmed. Negative correlation between insulin need and both leptin and HbA1c was confirmed.

Though the number of patients is little, it has been confirmed in our study that among the patients with DM-Type 1, leptin and IGF-1 levels are meaningfully higher when compared to that of the control group. Although a meaningful correlation hasn't been confirmed between the frequency of hypoglycemia and leptin and IGF-1, we think that a better metabolic control will be achieved through a closer follow up (in terms of the development of chronic complications) of the patients who have high levels of serum IGF-1 and leptin.

9. KAYNAKLAR

1. Sperling MA. Diabetes Mellitus in children. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company. 2004; 1947-1972.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Pediatric Diabetes. 2006; 7: 343-351.
3. Karşıdağ K. Hipoglisemi in: Yenigün M, Altuntaş Y(eds): Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul 2001; (1): 305-309.
4. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers C, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. Diabetes. 1996; 45: 695-8.
- 5- Le Roith D, Scawo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-1. Trends in Endocrinology Metabolism. 2001; 12: 48-52.
- 6- Gregoire-Nyomba BL, Berard L, Murphy LJ. Free insulin-like growth factor I (IGF-1) in healthy subjects: relationship with IGF binding proteins and insülin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2177-2181.
- 7- Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. Endocr Rev. 1999; 20: 761-787.
8. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004;(25-27) p. 611-651.
9. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Higertova J, Prazna J, Jaresova M, Strize I. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 DM With Respect to Diabetes Control. Physiol. Res. 2005; 54: 41-48.

10. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC. Wolfsdorf JI ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 188 – 194.
11. Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents -- the next epidemic?. *Curr Med Res Opin*. 2006 Feb; 22 (2): 297 – 306.
12. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jul; 7 (4): 318 – 26.
13. Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, Hattersley AT, Fluck CE. Genetic testing for glukokinase mutations in clinically selected patients with MOD: a worthwhile investment. *Swiss Med Wkly*. 2005 Jun 11; 135 (23 – 24): 352 – 6.
14. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph ‘s Pediatric’s textbook 21’st edition University of California. 2002; 24 – 10.
15. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale Project Group. *Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1516-20.
16. JA Willis, RS Scott, BA Darlow et al. Seasonality of Birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 year) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury. New Zealand. *J Pediatr Endocrin Metab*. 2002; 15: 645-47.
17. Svensson J, Carstensen B, Mølbak A, Christau B, Mortensen HB, Nerup J, Borch-Johnsen K. Increased risk of childhood type 1 diabetes in children born after 1985. *Diabetes Care*. 2002 Dec; 25(12): 2197-201.
18. Günöz H. Oraltay İş güven P and National Working Group for child and Adolescent Diabetics. *Diabetes, Nutrition and metabolism*. 1999; 12(3): p 232.
19. Songini M,Casu A. Epidemiology of childhood diabetes. *Acta Biomed*. 2005; 76(3): 19-25.

20. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005; 28 (9): 2170-5.
21. Emery LM, Babu S, Bugawan TL, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Newborn HLA -DR, DQ genotype screening: age and ethnicity specific type 1 diabetes risk estimates. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6 (3): 136-44.
22. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case – control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr*. 2006; 165 (2): 114 – 9.
23. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E. In insulin autoantibody – positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia*. 2005; 48 (9): 1830 – 2.
24. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005; 6: 75 – 78.
25. Cepedano Dans A, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Incidence and clinical manifestations at onset of type 1 diabetes mellitus in Galicia. *Ann Pediatr* 2005; 62 (2): 123 – 7.
26. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study. *Diabetes*. 2006; 55 (12): 3556 – 65.
27. Mc Evilly A, Kirk J. Twenty years of a multidisciplinary paediatric diabetes home care unit. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (4): 342 –5.

28. Barrio Castelanos R. Long – acting insulin analogues (insulin glargine or detemir) and continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus the pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18 Suppl 1: 1173 – 9.
29. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri.* 2007; 5: 1-10.
30. Ryan C, Gurtunca N, Becker D. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52 (6) : 1705 – 33.
31. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the DCCT – a large scale multicentre study. *Eur J Pediatr.* 2005; 164 (2) : 73 – 9.
32. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29 (1) : 20 – 5.
33. The Impact of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and Humalog İnsülin on Glycohemoglobin Levels and Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430-434.
34. Macleod KM, Hepburn Da, Frier Bm. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insülin-treated diabetic patients. *Diabet Med.* 1993; 10: 238-245.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in İnsülin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl j Med.* 1993; 329: 977-80.
36. Schiffrin A, Tip 1 Diyabet Hastalarında Hipoglisemi in: Lebowitz HE, Ed, Çev. Satman İ, Sağlam H; *Diabetes Mellitus ve İlgili Sorunların Tedavisi.* American Diabetes Association Clinical Education Series. 2004: 271-282.

37. Mohammed Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*. 1998; 22: 1145-58.
38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-32.
39. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany. 1997; 3-22.
40. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 2-12.
41. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 6093 - 6.
42. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136: 590-1.
43. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev*. 2002; 60: 20-9.
44. Surwit RS, Petro AE, Parekh P, Collins S. Low plasma leptin in response to dietary fat in diabetes and obesity prone mice. *Diabetes*. 1997; 46: 1516-20.
45. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, Courten M, Moore J. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans. *BMJ*. 1996; 313: 965-9.
46. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance. *Metab*. 1997; 23(3): 16-24.
47. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R. Acute and chronic effect on leptin production in humans. *Diabetes*. 1996; 45: 699-701.

48. Hodge AM, Westerman RA, Courteen MP, Collier GR, Zimmet PZ. Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain. *Int J Obese.* 1997; 21: 50-3.
49. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Meiyong QI. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in-vivo. *Endocrinology.* 1999; 140: 2117-24.
50. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W, Leibel RL. Plasma leptin in diabetic and insulin treated diabetic and normal rats. *Metabolism.* 1998; 47(5): 584-91.
51. Berg JP. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodistropy and insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2000; 192: 114-6.
52. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. *Diabetologica.* 1997; 40: 1371-9.
53. Segal KR, Lansdt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes.* 1996; 45: 988-91.
54. Courten M, Zimmet P, Hodg A, Collins V, Nicolson M, Dowse G, Alberti KG. Hyperleptinemia: The missing link in the metabolic syndrome. *Diabet Med.* 1996; 14: 200-8.
55. Scwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawieck A, Boyko EJ, Porte D. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1476-81.
56. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabaut G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol.* 1997; 82: 654-7.

57. Donahue PR, Prineas JR, Donahue DR, Zimmet P. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1092-6.
58. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763-70.
59. Aiston S, Agius L. Leptin enhances glycogen storage in hepatocytes by inhibition of phosphorylase and exerts an additive effect with insulin. *Diabetes*. 1999; 48: 15-20.
60. Chinookoswong N, Wang JL. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes*. 1999; 48(7): 1487-92.
61. Barzilar N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rosetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest*. 1997; 100(12): 3105-10.
62. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*. 1997; 389: 374-7.
63. Nemezc M, Preininger K, Englisch R, Furnsinn C, Schneider B, Waldhausl W. Acute effect of leptin on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in perfused rat liver. *Hepatology*. 1999; 29: 166-72.
64. Cohen P and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford. 2000; 286-302.
65. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism* (4th ed) Newyork: McGrawHill, Inc. 2001; 1265-1316.

66. Clemmons DR. Insuline-like growth factors -1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 439-460.
67. Ferry RJ Jr, Cerri RW, Colen P. Insuline-like growth factors binding proteins: New fonctions, *Hor Res* 1999; 51: 53-67.
68. Feldman B, Jehle PM, Mohan S, Lang GK, Brueckel J, Boehm BO. Diabetic retinopathy is associated with decreased serum levels of free IGF-1 and changes of IGF- binding proteins. *Growth Horm IGF Res.* 2000; 10: 53-59.
69. Cinaz P, Kendirci M, Kurtoğlu S, Gokcora N, Buyan N, Yavuz I, Demir A. Serum leves of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 9: 475-482.
70. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. İnsulin- like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev.* 1997; 18: 801-831.
71. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Ng LC, Wilson TA. Insulin treatment normalizes reduced free insulin-like growth factor-1 concentrations in diabetic children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 45: 321-326.
- 72- Janssen JA, Lamberts SW. Circulating IGF-1 and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52: 1-9.
73. Dennis M, Styne MD. Childhood and adolescent obesity prevalance and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48(4): 823-854.
74. Büyükgebiz A, Eroğlu Y, Karaman Ö, Kınık E: Height and weight measurements of male Turkish adolescents according to biological maturation. *Acta Paediatr Jpn.* 1994; 36: 80-83.

75. Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 112-116.
76. Kjaer K, Hagen C. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin. Endoc. Metab.* 1992; 75: 524-529.
77. Samuelson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south – east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Practice*. 68: 2005; 49 – 55.
78. Laura Gomez RE, Morales- Perez FM, Arroyo- Diez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of type 1 diabetes in children in Caceres, Spain, during 1988 – 1999. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(2) :169 – 74.
79. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulindependent diabetes mellitus in Turkish children. *Turk J Pediatr.* 1994; 36: 191-5.
80. Ünsal N. Tip 1 Diabetes Mellituslu çocuklarda ve adolesanlarda komplikasyonların ve otoimmün hastalıkların retrospektif değerlendirilmesi. 2007; 1-130.
81. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, Casu A Willis J, Redondo MJ, Libman I, White N, Craig M. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogenous populations. *Isr Med assoc J.* 2005; 7 (6): 381 – 4.
82. PA Mc Kinney on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001 -44 – Suppl 3: B 67 – B 74.

83. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 (5) : 779 – 82.
84. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 2007; 21(2): 75-79.
85. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB Study. *Diabetologia.* 2001; 44 (Supp 3): 75-80.
86. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4: 77-81.
87. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 427-433.
88. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42: 591-597.
89. Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics.* 2002; 109: 40-44.
90. Thao P Bui, George A Werther and Fergus J Cameron. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15 year experience. *Pediatric Diabetes.* 2002; 3: 82 – 88.
91. Erciyas F, Taneli L, Arslan B, Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2004; 35(2): 134-140.

92. al Naama LM, Kadhim M, al-Abound MS. Lipid profile in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2002; 52(1): 29-34.
93. Eisenbarth GS. Type I DM: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1360–1368.
94. Nishimura Y, Oiso M, Fujisao S, Kanai T, Kira J, Chen YZ, Matsusita S. Peptide-based molecular analysis of HLA class II-associated susceptibility to autoimmune disease (review). *Int Rev Immunol.*1998; 17: 229-262.
95. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile –onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J. Pediatr.* 1994; 36: 191-5.
96. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol.* 2002; 63: 502-507.
97. Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, et al. Epidemiology of childhood diabetes in Finland-background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 35: 70-76.
98. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, Leslie RD. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia.*1988; 31: 747-750.
99. Dorman J, La Porte R, Stane R, Trucco M. Worldwide Differences in the Incidence of Type 1 DM are Associated with Aminoacid Variation at Position 57 of the HLA DQ Beta Chain Proc. *Natt Acad Sc.* 1990; 87: 70.
100. SARI E. Tip 1 DM'lu çocuklarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve Tip 1 DM komplikasyonları için risk faktörleri ile ilişkisi. 2002; 57.
101. Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, Ellis T, Atkinson M. Adiponectin and Leptin Concentrations May Aid in Discriminating Disease Forms in Children and Adolescents With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2010–2014.

102. Soliman AT, Omar M. Serum Leptin Concentrations in Children With Type 1 Diabetes Mellitus: Relationship to Body Mass Index, Insulin Dose and Glycemic Control. *Metabolism*. 2002; 51: 292-296.
103. Bideci A, Cinaz P, Ezgü FS. Leptin levels in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatri*. 2002; Jul-Sep 44(3): 211-4.
104. W Kiess, M Anil, W F Blum, P Englaro, A Juul, A Attanasio, J Dotsch and W Rascher. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. *European Journal of Endocrinology*. 1998; 138: 501–509.
105. Kirel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1998; 7: 421-423.
106. Christos S, Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 671-680.
107. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1999; 28: 749-764.
108. Azar ST, Zalloua PA, Zantout MS, Shahine CH, Salti I. Leptin levels in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy compared with those in patients receiving conventional insulin therapy. *J. Endocrinol. Invest*. 2002; 25: 724-726.
109. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E. Effects of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin-resistant Pima Indians. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82: 654-657.
110. Thrailkill KM, Fowlkes JL, Hyde JF, Litton JC. The effects of co-therapy with recombinant human insulin-like growth factor I and insulin on serum leptin levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2001; 2: 25-29.

111. Diamond E, Erchler D, Mayes D et al. Leptin binding activity (LBA) in plasma of nondiabetic and diabetic adolescents and obese children: relation to auxologic and hormonal data. *J. Pediatr Endocrinol. Metab.* 2000; 13: 141-148.
112. Karagüzel G, Ozdem S. Leptin levels and body composition in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry.* 2006; 39: 788-793.
113. Nyomba BLG, Johnson M. Relationship Between Serum Leptin and the Insulin-Like Growth Factor-I System in Humans. *Metabolism.* 1999; 48: 840-844.

10. EK



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No:0277

07.05.2008

BAŞKAN
Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz
Başhekim

EPKK ASIL ÜYELERİ	EPKK YEDEK ÜYELERİ
Doç.Dr.Yalçın Aral* - YEK Başkanı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şefi	Doç.Dr.Yıldız Dallar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi
Op.Dr.Erdal Samim I. K.B.B. Hastalıkları Klinik Şefi	Dr.Uğur Koşar I. Radyoloji Klinik Şefi
Doç.Dr.Gül Gürsoy III. İç Hastalıkları Klinik Şefi	Prof.Dr.Uğur Koçer I. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinik Şefi
Doç.Dr.Rüştü Cankon Germiyanoglu II. Üroloji Klinik Şefi	Dr.Rezan Yorgancıoğlu I. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Klinik Şefi
Doç.Dr.Hüseyin Üstün Patoloji Laboratuvarı Klinik Şefi	Doç.Dr.Gürcan Aslan II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Klinik Şefi

KARAR:

2056. Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen hastaların tedavi gruplarına göre metabolik uyumları ve hipoglisemi sıklığının değerlendirilmesi.S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ,Çocuk Endokrinoloji Bölümü (Doç.Dr.Yıldız DALLAR, Dr.Aysu TAZEGÜL, Doç.Dr.Enver ŞİMŞEK) çalışması.Retrospektif Prospektif çalışma. Çalışmanın protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA” / “ ” / “OYBİRLİĞİ” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “ ”.

Doç.Dr.Yalçın Aral

Op.Dr.Erdal Samim

Doç.Dr.Gül Gürsoy

Doç.Dr.R.Cankon Germiyanoglu

Doç.Dr.Hüseyin Üstün

Prof.Dr.Ali Pekcan Demiröz (96096)
Başhekim

Doç.Dr.Yalçın Aral
Endokrinoloji KL Şefi
Tıbbi Div. 324 A/014