

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**TIP 1 DM TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK VE ADÖLESAN**  
**HASTALARDA KARACİĞER LABORATUVAR**  
**BULGULARI**

**Dr. Nur GÖBÜT**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2012**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TIP 1 DM TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK VE ADÖLESAN  
HASTALARDA KARACİĞER LABORATUVAR  
BULGULARI**

**Dr. Nur GÖBÜT**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Birgül KIREL**

**ESKİŞEHİR  
2012**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nur GÖBÜT'e ait "Tip 1 DM tanısı ile izlenen çocuk ve adölesan hastalarda karaciğer laboratuvar bulguları" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ..... 2012

Jüri Başkanı Prof. Dr. Birgül KIREL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof.Dr. Enver ŞİMŞEK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye Prof. Dr. Özcan BÖR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin gerçekleőmesinde bana destek veren tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Birgöl KIREL'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Göbüt, N. Tip 1 DM tanısı ile izlenen çocuk ve adölesan hastalarda karaciğer laboratuvar bulguları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Tip 1 diabetes mellitus'lu (DM) hastalarda gözlenen karaciğer hastalığı bulguları karaciğer transaminazlarında yükselme, karaciğerde glikojen birikimi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve hepatomegali olarak tanımlanmaktadır. Araştırmamıza yaşları 2-18 yıl arasında değişen 93 kız, 95 erkek 188 tip 1 DM'li çocuk ve adölesan dahil edildi. 10 hastada (%5) yüksek ALT düzeyi ( $ALT \geq 40$ ), ultrasonografi ile 45 hastada (% 24) hepatosteatozis, hepatosteatozisli yedi hastada yüksek ALT düzeyi, yüksek ALT düzeyi olanların 7'sinde hepatosteatozis saptandı. ALT düzeyi yüksek seyreden bir hastada biyopsi ile hepatik glukojenez gösterildi. 109 hastada HbA1c  $>7,5$  idi. İyi ve kötü glisemik kontrolü olanlar arasında hepatosteatozis sıklığı ve ALT düzeyleri farklı değildi. 19 hastada (% 10) obezite, obezlerin % 47'sinde hepatosteatozis saptandı. Obezlerde hepatosteatozis sıklığı ve ALT düzeyleri daha yüksek idi. Obezlerde günlük insülin dozu yüksek iken, vücut kitle indeksi (VKİ) ile günlük insülin dozu arasında pozitif korelasyon saptandı. Hepatosteatozisli hastalarda VKİ ve ALT düzeyleri daha yüksek iken, trigliserid (TG), HDL-C, HbA1c düzeyleri farklı değildi. Yüksek ALT düzeyi olanlarda vücut ağırlığı (VA), VKİ, AST ve TG düzeyleri daha yüksek, HDL-C düzeyi düşük saptandı. Hipertrigliseridemi saptanan hastalarda (n=34) ALT düzeyleri yüksek iken, hepatosteatozis sıklığı farklı değildi. HDL-C düşüklüğü olanlarda (n=9), ALT düzeyleri daha yüksek idi. Sonuç olarak, tip 1 DM'li çocuklarda artmış yüksek ALT düzeyleri ve NAFLD sıklığı olduğu saptanmıştır. Bu karaciğer hastalığı bulgularına direkt olarak glisemik kontrolün etkisi saptanmazken, obez hastalarda; bu bulguların daha sık olması ve kullanılan insülin dozunun daha yüksek olması; diabet hastalığının tedavisinde birbirleri ile yakın ilişkili olan beslenme ve anabolizan bir hormon olan insülinin bu karaciğer hastalığı bulgularının ortaya çıkmasında etkili olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 DM, NAFLD, hepatik glukojenez, lipid, obezite.

## ABSTRACT

**Göbüt, N. Hepatic laboratory findings in children and adolescents with Type 1 DM. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskişehir, 2012.** Liver findings in patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus (DM) are defined with elevated liver transaminase, hepatic glycogenosis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hepatomegaly. A hundred eighty-eight patient with type 1 DM (93 female and 95 male; aged between 2 and 18 years) were included in this study. In 10 patients (%5), ALT levels were high ( $ALT \geq 40$ ). Hepatosteatosi was determined in 45 patients (%24) by using ultrasonography. Seven patients with hepatosteatosi had elevated ALT levels and seven patients with elevated ALT levels, hepatosteatosi were determined. One patient with persistent elevated ALT had biopsy proven hepatic glycogenosis. HbA1c levels were more than % 7.5 in 109 of the patients. The frequencies of hepatosteatosi and elevated ALT levels were not different between patients with good and bad glycemic control. Hepatosteatosi was found in 19 obese patients (% 10). In obese patients, the frequencies of elevated ALT levels and hepatosteatosi were higher. The daily insulin dosage was higher in obese patients than non obese patients. A positive correlation was determined between body mass index (BMI) and daily insulin dosage. BMI and ALT levels were higher in patients with hepatosteatosi than in patients without hepatosteatosi. However, TG, HDL-C, HbA1c levels showed no significant difference between in these groups. On the other hand; BMI, AST and TG levels in patients with elevated ALT levels were found to be higher, HDL-C levels were found to be lower. While ALT levels in patients with hypertriglyceridemia (n=34) were high; the frequency of hepatosteatosi was not different. ALT levels were higher in the 9 patients with low level of HDL-C. In conclusion, children with DM have higher frequency of hepatic disease findings, such as NAFLD and elevated ALT levels. The glycemic control is not directly effective on these findings. However, the high frequency of these findings and higher dosage of insulin usage in obese diabetics suggest that the role of the nutrition and the anabolic effect of the insulin may be closely related with a high frequency of liver findings in diabetic children.

Key Words: Type 1 DM, NAFLD, hepatic glycogenosis, lipid, obesity.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji	10
2.1.5. Diabetin Sınıflaması	11
2.1.6. Klinik Bulgular	14
2.1.7. Diabetin Tanısı (IDF 2011)	16
2.1.8. Ayırıcı Tanı	16
2.1.9. Diabetin Komplikasyonları	17
2.1.10. Prognoz	19
2.1.11. Tedavi	20
2.1.12. Tip 1 DM'nin Karaciğer Üzerine Etkisi	24
2.1.13. Hepatik Glukojenoz	24



	Sayfa
2.1.14. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Grubu ve Yöntem	32
3.2. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

ADA	American Diabetes Association
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Anti nükleer antikor
Anti HCV	Hepatit C virüs antikor
ASH	Antijen sunan hücre
ASMA	Anti düz kas antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
CMV	Citomegalo virüs
DKA	Diabetik ketoasidoz
DM	Diabetes mellitus
DN	Diabetik nefropati
FFA	Serbest yağ asiti
GAD65A	Glutamik asit dekarboksilaz antikor
GGT	Gama glutamil transferaz
Glukoz-6P	Glukoz-6 fosfat
HbA1c	Hemoglobin A1c
HbsAG	Hepatit B virüs yüzey antijen
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HE	Hemotoxylin-Eosin
HLA	Human lökosit antijen
IAA	İnsülin otoantikor
ICA	Adacık hücre antikor
ICA 512A	Transmembran protein tirozin fosfataz antikor

IDF	International Diabetes Federation
IR	İnsülin direnci
IVGTT	İntravenöz glukoz tolerans testi
LADA	Erişkin latent otoimmün diabet
LDL-C	Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol
LKM	Liver kidney mikrozomal antikor
MHC	Major histocompatibility complex
MODY	Gençlerin erişkin tipi diabeti
NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Steatohepatitis
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
P	Persantil
PAS	Periodic Acid Schiff
SREBP-1	Sterol regulatory element binding protein-1
TA	Tansiyon arteriyel
TG	Trigliserid
Th-1	T helper-1
Th-2	T helper-2
USG	Ultrasonografi
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkım şeması	8
2.2. Tip 1 DM'de patogenezi	9
2.3. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında önerilen yaklaşım	30

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. İnsülin Tipleri	22
3.1. USG ile hepatosteatozis derecelendirilmesi	34
4.1. Tüm çalışma grubunun özellikleri (n= 188)	36
4.2. Hastaların USG sonuçlarına göre dağılımı	37
4.3. USG ile hepatosteatozis tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri	38
4.4. USG ile saptanan hepatosteatozisin derecesine göre dağılım	39
4.5. Hastaların ALT düzeylerine göre dağılımı	39
4.6. ALT $\geq$ 40 ve ALT <40 olan hastaların özellikleri	40
4.7. Çalışmada araştırılan parametrelerin cinse göre dağılımı	42
4.8. Obezitesi olan ve olmayan hastaların özellikleri	43
4.9. Hipertrigliseridemi olan ve olmayan hastaların özellikleri	44
4.10.HDL-C düşüklüğü olan ve olmayan hastaların özellikleri	44

## 1. GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (DM) endojen olarak üretilen insülinin kısmi ya da tam eksikliği olarak tanımlanır. Tip 1 DM’li hastalarda insülin eksikliğinin karaciğer metabolizması üzerindeki etkileri karaciğer transaminazlarında yükselme, karaciğerde glikojen birikimi (hepatik glukozjenoz), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve bunlara bağlı olarak gelişen hepatomegali olarak bildirilmiştir (1,2).

Hepatik glukozjenozun özellikle kan glukozunun yüksek olduğu, yüksek doz insüline ihtiyaç duyulduğu ve tedavi amaçlı hızlı insülin infüzyonunun uygulandığı hastalarda gözlemlendiği gösterilmiştir (3). Kötü kontrollü tip 1 DM’li hiperglisemik hastalarda insülin bağımsız olarak glukoz pasif diffüzyonla hepatositlere geçmektedir. Glukoz karaciğer hücre sitoplazmasında “glukokinaz” enzimi ile geri dönüşümsüz form olan glukoz-6-fosfat (glukoz-6P)’a çevrilmektedir. Glukokinaz enzimi insülin ve glukoz kontrolü altında olan bir enzimdir. Kan glukoz artışı ve tedavi amaçlı verilen insülin enzim aktivitesini artırmaktadır. Oluşan glukoz-6P “glikojen sentaz” enzimi ile glikojene çevrilmektedir. Glikojen sentezinde glikojen sentaz enzim aktivitesini artırarak, anahtar rol oynayan “fosfataz enzim” aktivitesi de yine kan glukozu ve insülin tarafından artırılmaktadır (3). Bu mekanizma kan glukoz düzeyleri yüksek olan tip 1 DM’li hastalarda insülin tedavisi sonrası gelişen hepatik glukozjenozdaki glikojen birikimini açıklamaktadır (3). Hepatik glukozjenozlu hastalarda karaciğer parankiminde ekojenite artışı, yüksek alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve hepatomegalinin görülebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,3). Literatürde hepatik glukozjenozun erişkinlerde görülen Mauriac’s Sendromunun bir varyantı olabileceği belirtilmiştir (3). Mauriac Sendromu ilk kez 1930 yılında kötü kontrollü diabet hastalarında karaciğerde aşırı glikojen birikimine bağlı gelişen hepatomegalinin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Diabetli hastalarda görülebilen karaciğer parankiminde ekojenite artışı, yüksek ALT düzeyi ve hepatomegalinin diğer bir nedeni NAFLD’dir. NAFLD alkol tüketimi olmayan, viral, konjenital ve otoimmün hastalık parametrelerinin negatif olduğu bireylerde histolojik olarak karaciğerde yağ birikimi saptanan, genellikle selim bir durum olarak tanımlanan ve hastaların çoğunda saptanan hepatosteatozis ve/veya inflamasyon ile karakterize, fibrozisin eşlik etmesiyle siroz ve hepatosellüler

karsinoma ile sonuçlanabilen steatohepatitisi (NASH) kapsayan geniş spektrumlu bir hastalıktır. NAFLD'li hastalarda serum serbest yağ asiti (FFA) düzeylerinin arttığı ve karaciğerde trigliserid (TG) birikiminin arttığı gösterilmiştir (4,5). NAFLD daha çok tip 2 DM'nin bulgusudur. Ancak çalışmalarda tip 1 DM'li hastalarda da hepatosteatozis görüldüğü gösterilmiştir (3,4). NAFLD için major risk faktörünün obezite ve insülin direnci (IR) olduğu bildirilmiştir (4-6). IR varlığında periferik glukoz kullanımı azalır, kan glukoz düzeyi yükselir ve kompensatuar hiperinsülinemi gelişir. Buna bağlı olarak karaciğere FFA girişi artar, de novo lipogenez ve stellat hücre aktivasyonu artarak karaciğerde yağ birikimi ve steatohepatit indüklenir. Bu mekanizma tip 2 DM'li hastalarda görülen karaciğer yağlanmasını açıklar (4-8).

Tip 1 DM'li hastalarda ise insülin eksikliğinde karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sekresyonu ve periferik yağ dokularından lipoliz yolu ile FFA konsantrasyonu artmaktadır. Bu hastalara tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin etkisi ile karaciğerde glikojen sentezi yanında TG sentezi (de novo lipogenez) artarak yağ birikimi indüklenmekte ve NAFLD gelişmektedir (9).

İnsülin ayrıca karaciğerde yağ asit sentezini stimüle eden "sterol regulatory element binding protein-1" (SREBP-1) gen transkripsiyonunu artırmaktadır. Shimomura ve ark. (10), tip 1 DM'li hastalarda insülin tedavisi sonrası SREBP-1 gen transkripsiyonunun artmasının karaciğer yağlanmasına katkıda bulunduğunu ve bunun tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin sonrası görülen karaciğer yağlanmasının diğer mekanizmalarından biri olabileceğini belirtmişlerdir.

Hepatik glukojenoz ya da NAFLD saptanan hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir. Bu hastalarda karaciğer enzimleri aspartat aminotransferaz (AST), özellikle de ALT düzey yüksekliği görülebilir. Ultrasonografi (USG), tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile karaciğer parankim ekojenite artışı ve hepatomegali varlığı gösterilebilir (11,12).

Hastalarda gerek hepatic glukojenoz ile NAFLD ayrımı, gerekse NAFLD'li hastalarda basit hepatosteatozis ile steatohepatit ve fibrozis ayrımı klinik, laboratuvar parametreleri ve USG ile güvenli olarak yapılamaz. Bu nedenle kesin tanı için histopatolojik inceleme amaçlı biyopsi yapılmalıdır (2,3). Ancak biyopsi riskli ve pahalı bir yöntemdir (11).

Literatürde kötü glisemik kontrollü tip 1 DM'li hastalarda saptanan karaciğer parankim ekojenite artışı, yüksek ALT düzeyi ve hepatomegalinin glisemik kontrol sağlandıktan sonra gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12-15).

Hepatik glukojenez ve NAFLD'de prognoz kesin olarak belirlenmemiştir (15). Prognoz ile ilgili çalışmalarda hepatik glukojenezin benign bir hastalık olduğu ve karaciğerde fibrozis gelişme riskinin düşük olduğu belirtilmiştir (3,15). Basit NAFLD'nin de seyrinin selim ve yavaş olduğu, mortalite üzerine etkisi olmadığı ancak NASH' nin siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açan kötü prognozlu, ilerleyici bir hastalık olduğu bildirilmiştir (11,15). Literatürde NASH gelişen çocuk hastaların % 50'sinde ilerleyici fibrozis geliştiği ve % 15'inde siroz görüldüğü belirtilmiştir (3,11,15).

Bu çalışmada Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda tip 1 DM tanısı ile izlediğimiz çocuk ve adölesan hastalarda klinik ve laboratuvar olarak karaciğer hastalığı bulgularının varlığı ve bu bulgularla diabet hastalığının klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve glisemik kontrolün etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diabetes Mellitus

#### 2.1.1.Tanım

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen, T hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan insülopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (16-22). Tip 1 DM, fiziksel ve ruhsal gelişim açısından önemli sonuçları olan çocukluk çağı ve adölesan döneminin en sık endokrin ve metabolik hastalığıdır (1).

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Son 40 yıl içinde ABD’de diyabetin sıklığı yaklaşık altı kat artmıştır (23). International Diabetes Federation (IDF)’nin, 128 ülkeden topladığı bilgilere dayanarak yayınladığı Diabetes Atlas 2000’e göre, kendi bölge ülkelerindeki diyabetli hasta sayısının 151 milyona (% 4,6) ulaştığı ve bunların da 4,9 milyonunun (% 0,09) tip 1 DM olduğu bildirilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM’nin görülme insidansında ve prevalansında dramatik değişikliklerin ve ülkeler arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermektedir (16,20,21,24-27).

Amerika’da tip 1 DM prevalansı 1,7–2,5/1000 iken, insidansının 15–17/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir (20,28). Bazı çalışmalarda tip 1 DM insidansının yıllık artış hızı % 3,4 olarak saptanmıştır (16,27).

Tip 1 DM’nin en sık görülme yaşı 5–7 yaş ve pubertenin başladığı 12-14 yaş grubudur. İlk zirve, okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, pubertedeki artış pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (1,16,22).

Yapılan çalışmalarda tip 1 DM’nin görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek beş yaş altına indiği bildirilmektedir (20,27,29,30). Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken, 16 yaş

civarındaki prevalansın 1/3360 olduğu saptanmıştır (16,22). Tip 1 DM'nin beş yaş altında görülme insidansının arttığı ve bu artışın 0–4 yaş arasında % 4,8-6,3 iken, 10–14 yaş arası % 2,1-2,4 olduğu rapor edilmiştir (27,31).

Artan tip 1 DM insidansının gerek ülkeler arasında ve gerekse ülke içinde bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu farklılıkta genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (20,21).

### **2.1.3.Etiyoloji**

Etyolojide genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (16,20,21,26,32-34).

#### **a.Genetik Faktörler**

Tip 1 DM insidansının giderek artması, diabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (21,27,30,35). Açık bir genetik geçişin olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM'de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (36). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktöriyel olduğu öne sürülmektedir (20,32). Tip 1 DM ile ilgili genler hem hastalığa yatkınlığı hem de hastalığa karşı korumayı sağlayabilir. Bu tip aktiviteler ile ilişkili birçok kromozomal lokus lokalize edilmiş olmakla birlikte çok az gerçek gen tanımlanabilmiştir (1). Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır (16,20).

İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde tip 1 DM gelişme riskinin % 30–50 olduğu bildirilmesine karşın, ayrı yumurta ikizlerinde risk % 6–10 ve ikiz kardeşi olmayanlarda risk % 6 olarak bildirilmektedir (20,25,37). Anne tip 1 diabetli ise çocuklarında diabet görülme riski % 2, baba diabet ise bu risk % 7 olarak saptanmıştır (20,37). Babanın tip 1 DM olmasının anneye göre çocuklarda tip 1 DM geliştirme riskini 1,8 kat artırdığı saptanmıştır (38). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de tip 1 DM gelişim oranının eşit olmaması genetik faktörlerin dışında çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu gösteren bir kanıttır (21,25).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu 'Human leukocyte antigen' (HLA) genleri, 6p21 kromozomda yer alan 'Major Histocompatibility Complex'ine (MHC) lokalize bölgelerdir (16,17,20,39). Bu bölgeler tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın % 45-60'ından sorumlu tutulmaktadır (20,40). Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogenezindeki fonksiyonları tam olarak anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken, HLADR3/DR4 pozitifliğinin tip 1 DM gelişimi için yatkınlılaştırıcı genler olduğu öne sürülmüştür (20,27,39,41). Beyaz ırkta DQ antijenindeki değişikliklerin de diabet gelişimini etkilediği ve HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğunun (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişim riskini 100 kat artırdığı saptanmıştır. Heterozigot (non ASP/ASP) yokluğunda tip 1 DM gelişim riskinin homozigot formuna göre daha az saptandığı bildirilse de, normal (ASP/ASP) olanlara göre riskin yüksek olduğu bildirilmiştir (16).

### **b.Otoimmünite**

Genetik ve çevresel faktörler pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (16,20,21). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş ilerleyen yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Ancak hücrel immün yanıtın tip 1 DM gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır (20). Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin % 80-90'ının haraplanması durumunda diabetin klinik bulgularının ortaya çıktığı bilinmektedir (1,16,17,20,25). Küçük yaş grubundaki diabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk üç yılda pankreatik beta hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubunda bu sürecin 10 yılda tamamlanabileceği öne sürülmektedir (16).

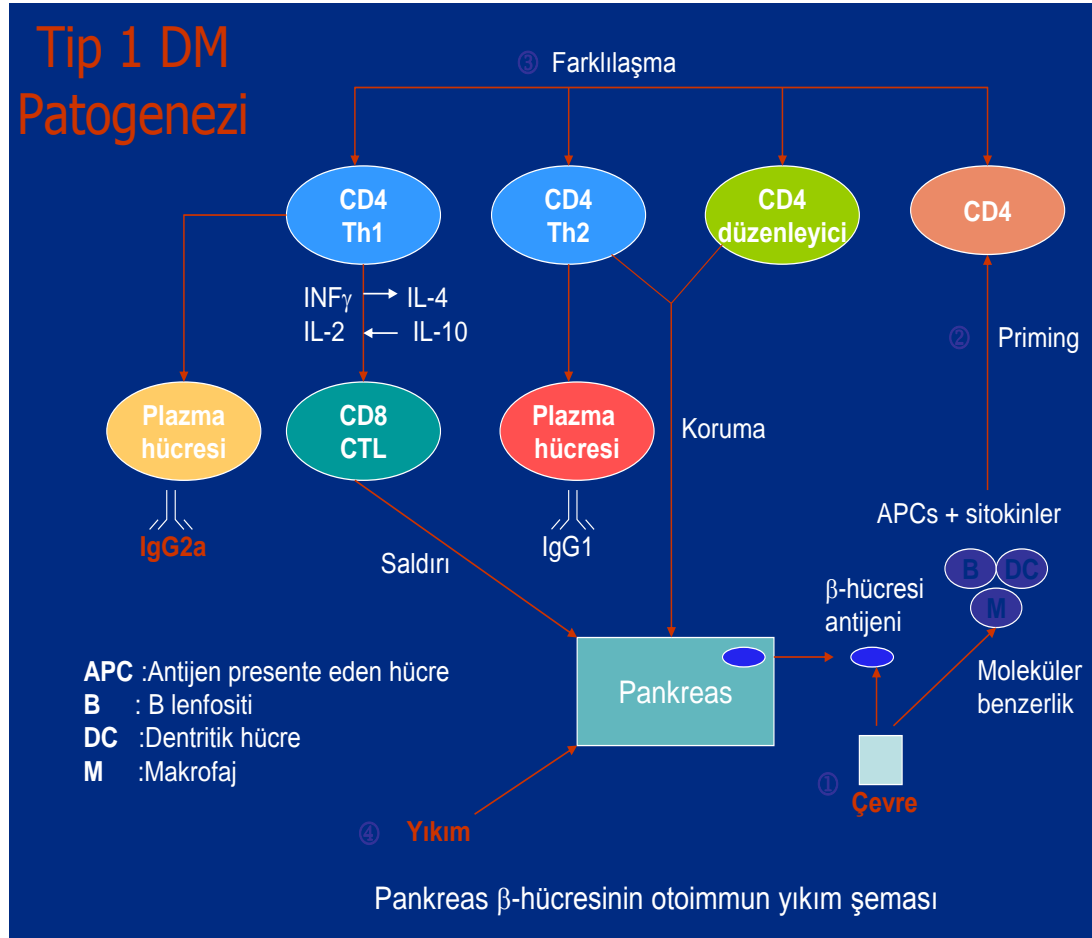
Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonundaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken, diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır. Tip 1 DM'li hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı sürelerinin de değişkenlik gösterebileceği bildirilmektedir. Tek antikor

pozitifliği olanlarda yıkım daha yavaş seyirli iken, çoklu antikor pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (16).

Tip 1 DM’li hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir;

- 1) Çevresel faktörlere maruziyet
- 2) T hücrelerinin uyarılması (priming)
- 3) T hücrelerinin farklılaşması
- 4) Beta hücrelerinin destrüksiyonu (1,16).

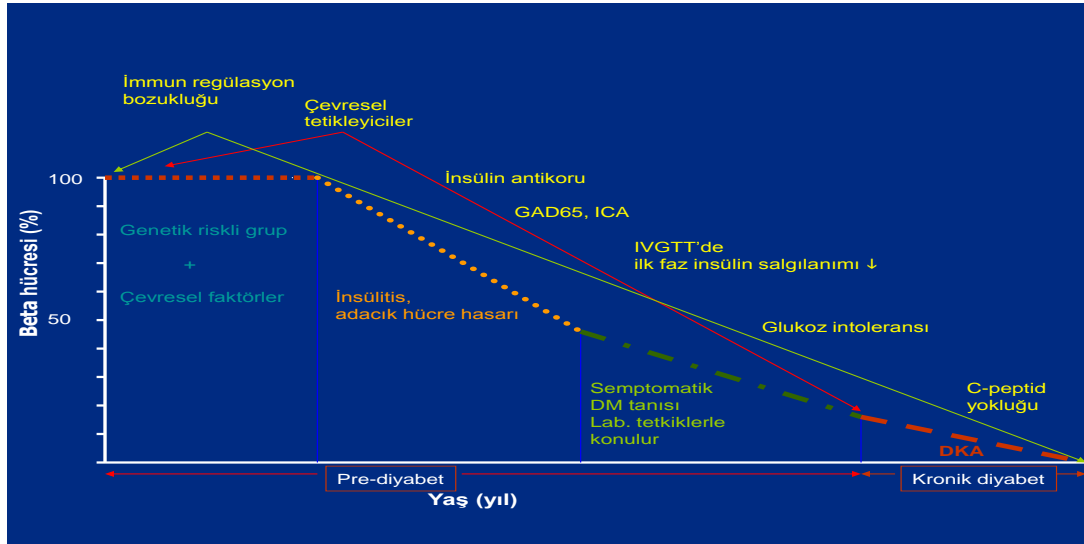
Pankreastaki bir hasar, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından alınan beta hücre antijenlerinin ve CD4 T hücrelerine sunulan epitoplara salınımına neden olur. ASH aktivasyonlarının tip ve evreleri, CD4 T hücre ateşlenmesinin gerçekleştiği sitokin çevre, otoreaktif T hücrelerini diabetojenik T helper-1 (Th-1), T helper-2 (Th-2) veya antijen spesifik regülatör T hücrelere doğru farklılaşmaya zorlar. Belirgin bir Th-1 otoimmün yanıtı, pankreatik beta hücrelerine atak yapan sitotoksik CD8 hücrelerinin artışına ve farklılaşmasına yol açarak, masif beta hücre antijen salınımı, epitop yayılımı ve pankreatik adacık hücrelerinin destrüksiyonuna neden olur (1).



Şekil 2.1. Pankreas beta hücresinin otoimmün yıkım şeması

Diabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları (ICA=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin otoantikorları (IAA=insüline Auto Antibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (20,21). Yeni tanı almış tip 1 DM'li hastada antikorlardan birinin pozitif olma oranı % 95 iken, iki antikorun pozitif saptanma oranının % 80, üç antikorunda pozitif saptanma oranının % 25 olduğu bildirilmektedir (21). Ancak bu antikorlardan hangisinin patogenezi aktif rol oynadığı bilinmemektedir. Süregelen beta hücre haraplanması pankreasın adacık hücrelerinden insülin sekresyonunun kademeli olarak azalmasına ve intravenöz glukoz tolerans testine (IVGTT) 1. faz insülin sekresyon cevabının ve takipte de oral glukoz tolerans testinin (OGTT) bozulmasına neden olmaktadır (20,21,26). Bu dönem gizli diabet dönemi olarak da ifade edilmektedir (20).

Yeni tanı tip 1 DM'li bir hastada GAD65A antikör pozitifliği % 60-80 oranında saptanırken, ICA'nın % 70, ICA512A'nın % 40-60, IAA'nın % 35-60 oranında pozitif saptanma olasılığının olduğu bulunmuştur (16,21,42-44).



Şekil 2.2. Tip 1 DM'de patogenez

### c.Çevresel faktörlerin rolü

Çevresel faktörler, tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmünitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmünitenin progresyonunda önemli rol oynamaktadırlar (20,26). Bilinen en önemli çevresel faktörler diyet, hijyen ve toksinlerdir. Tip 1 DM gelişimi, çevresel ve ırksal faktörlerin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Tip 1 DM yaz dönemi daha az epidemiler yaparken, kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemik sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (16,22,26).

Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür. Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmün sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması sonucu diyabet ile ilişkili semptomların daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (21,22). Viral ajanların otoimmüniteyi tetiklemesinin yanı sıra viral ajanların direkt olarak pankreasın beta hücrelerini harapladığı da öne sürülmektedir (21).

Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur ve konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme

sıklığının arttığı saptanmıştır (20,21,26). Enterovirüs ailesinden olan coxsackie B3 ve coxsackie B4'ün, citomegalovirus (CMV), rubella ve kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilirse de, bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etyolojik rolü halen bilinmemektedir (16,35,45-47).

Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteininin de ICA gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (16,20,21,48).

Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmüniteyi tetiklediği öne sürülmektedir (21,26).

Difteri-boğmaca-tetanoz ve hemophilus influenzae aşılmasının tip 1 DM insidansını artırdığı da rapor edilmiştir (16,26,49,50).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmüniteyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popülasyon dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu saptanırken, erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü v.s) riski artırdığı öne sürülmüştür (16,20,21,26,51-54).

Tip 1 DM gelişiminin immün modülatör etkisi olan vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür (20,55). Finlandiya'da vitamin D süplemantasyonunun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında vitamin D süplemantasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (19).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde haraplanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür (16,56).

#### **2.1.4.Patofizyoloji**

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik faaliyetlerin sağlanması için açlık ve tokluk

durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 DM'de hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki progresif kayıba bağlı olarak gelişen insülopeni sonucu yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülopeni gelişen olgularda karaciğerden glukojenolizis ve glukoneogenezis artarak açlık kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır (34). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olarak osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (20). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, TG ve FFA artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan FFA periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünlerinin periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması ketoasidoz durumunun gelişmesine neden olmaktadır (34).

### 2.1.5.Diabetin Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütüne göre sınıflama şöyledir (57) ;

#### ➤ Primer DM

- İnsüline bağımlı DM (Tip 1 DM)
- İnsüline bağımlı olmayan DM (Tip 2 DM)
  - Metabolik sendrom
  - MODY (Gençlerin erişkin tip diabeti)
  - LADA (Erişkinin latent otoimmün diabeti)
  - Malnütrisyonla ilişkili DM
    - Fibrokalküloz pankreatopati
    - Protein yetersizliğine bağlı DM

#### ➤ Sekonder DM

#### ➤ Gestasyonel DM

#### ➤ Bozulmuş glukoz toleransı



➤ Sınıflandırılmayanlar

American Diabetes Association (ADA) daha çok etyolojik ağırlıklı bir sınıflandırma yapmış ve terminolojide bazı değişiklikler önermiştir (58);

- Tip 1 DM (Beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği )
  - İmmünolojik
  - İdiopatik
- Tip 2 DM (İnsülin rezistansı veya insülin sekresyon defekti)
- Diğer Spesifik Tipler
  - Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
  - MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4alfa)
  - MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
  - MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1alfa)
  - MODY 4 (Kromozom 13, IPF-1)
  - MODY 5 (Kromozom 17, HNF 1Beta)
  - MODY 6 (Kromozom 2, Neuro D)
  - Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
  - Diğerleri
- İnsülin etkisinde genetik defektler
  - Tip A insülin rezistansı
  - Leprechaunism
  - Rabson–Mandenhall Sendromu
  - Lipoatrofik diabet
  - Diğerleri
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
  - Pankreatit
  - Travma/pankreatektomi
  - Neoplazi
  - Kistik fibrozis
  - Hemokromatoz
  - Fibrokalkülöz pankreatopati

- Pankreatik rezeksiyon
- Diğerleri
- Endokrinopatiler
  - Akromegali
  - Cushing Sendromu
  - Glukagonoma
  - Feokromasitoma
  - Hipertiroidi
  - Somatostatinoma
  - Aldosteronoma
  - Diğerleri
- İlaç ve kimyasal maddeler
  - Vakor
  - Pentamidin
  - Nikotik asit
  - Glukokortikoidler
  - Tiroid hormonu
  - Diazoksit
  - Beta adrenerjik agonistler
  - Tiazidler
  - Dilantin
  - Beta IFN (beta interferon)
  - Diğerleri
- İnfeksiyonlar
  - Konjenital Rubella
  - CMV
  - Diğerleri
- İmmün kaynaklı nadir diabet formları
  - Anti insülin reseptör antikoları
  - ‘Stiff-man’ Sendromu
  - Diğerleri

- Diabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar
  - Down Sendromu
  - Klinefelter Sendromu
  - Turner Sendromu
  - Wolfram Sendromu
  - Friedreich Ataksisi
  - Huntington Koresi
  - Laurence –Moon-Biedl Sendromu
  - Miyotonik Distrofi
  - Prader-Willi Sendromu
  - Porfiri
  - Diğerleri
- Gestasyonel DM
- Neonatal DM

#### **2.1.6.Klinik Bulgular**

Çocukluk çağı diabetinin klinik gidişi prediabet, diabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diabet evresi olarak dört evrede sınıflandırılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda diabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir (36). Serum glukozunun renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (16,17,20,36). Çocuk ve adölesan yaşlarda diabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (16,20,26,36). Diabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji semptomu çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeni ile sık görülmemektedir (26). Semptomların başlangıç döneminde artmış diyet alımına rağmen olgularda artan katabolizmanın etkisi ve idrarla glukozun kaybı nedeniyle kilo kaybı görülmektedir (20,26,34).

Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, solunum düzensizliği (kussmaul solunum), ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (16,26,34,36). Adölesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olduğu

bildirilmektedir (59). Pubertal dönemdeki kız olgularda mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvo-vajinit sık görülen bir semptomdur. Bunun dışında piyojenik deri enfeksiyonları ve kandidial enfeksiyonlar da görülebilmektedir (16,20,26,34). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apendisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere de maruz kalabilmektedirler. Diabet gelişimi tetiklenmiş, insülin rezervi azalmış olan olgularda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan karşıt hormonlar diabet semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni tanı tip 1 DM hastaların % 15-40'ı diabetik ketoasidoz (DKA) bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (16,20, 26). DKA'ya bağlı mortalitenin % 0,5 olduğu ve ölümlerin % 90'ının beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (20).

Yeni tanı tip 1 DM'li olguların % 30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacı 0,5 ünite/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede insülin tedavisinin geçici olarak kesilmesine ilişkin görüşler farklılık göstermektedir. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM'i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 ünite/kg/gün) inilmesi önerilmektedir. Balayı evresi ortalama 1-2 yıl sürmekte olup bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamıştır ve halen bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (34,36). Diabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diabet evresi başlamaktadır. Total diabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde DKA'nın ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (36).

### 2.1.7.Diabetin Tanısı (IDF 2011)

1. Diabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) ve  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) randomize plazma glukoz düzeyi (günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri)

2. Açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) (En az 8 saat tam açlık sonrası)

3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l)

4. HbA1c  $\geq 6,5$  (60,61).

### 2.1.8.Ayırıcı Tanı

Klinik bulgular, semptomların varlığında herhangi bir saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diabet tanısı koydurur (16,26,34). Ancak obez olgularda öncelikli olarak tip 2 DM düşünülmeli ve ayırd edilmelidir (16). Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olgularının % 24'ünün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir (25).

Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülöpato ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fanconi sendromu gibi tübülöpatoye neden olan patolojilerden ayırt edilmelidir (26,34). Ağır stres durumlarında hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde, 800 mg/dl üzerine çıkan kan şeker ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şeker düzeyleri nadiren 300–400 mg/dl'nin üzerine çıkmaktadır.

Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak da hiperglisemiler görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stres faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılması da önerilmektedir (26,34).

### 2.1.9.Diabetin Komplikasyonları

Tip 1 DM'de mortalite ve morbidite, akut metabolik bozulmadan ve retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve ekstremitelerde gangrenöz arteriyel obstrüksiyon ile sonuçlanan küçük ve büyük damarları etkileyen uzun dönem komplikasyonlardan kaynaklanır (1).

- ❖ Akut metabolik komplikasyonlar
  - Diabetik ketoasidoz
  - Laktik asidoz
  - Hipoglisemi
- ❖ Kronik Komplikasyonlar
  - Spesifik kronik komplikasyonlar
    - Diabetik retinopati
    - Diabetik nefropati
    - Diabetik nöropati
  - Nonspesifik kronik komplikasyonlar
    - İnfeksiyonlar
    - Makrovasküler hastalık
    - Koroner arter hastalığı
    - Serebrovasküler hastalık
    - Periferik arter hastalığı
    - Safra kesesi patolojileri
    - Palmar fasya kontraktürü

#### ❖ Akut Metabolik Komplikasyonlar

##### ➤ Diabetik Ketoasidoz

Ketogenez için FFA temin eden lipoliz, insülinin çok düşük seviyeleri ile engellenebildiğinden dolayı ketoasidozun oluşabilmesi için şiddetli insülin eksikliği olmalıdır. Ancak şiddetli insülin eksikliğinin yanında, kontroregüler hormonlar (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) ve dehidratasyon gibi diğer faktörler DKA'nın oluşumunda rol oynar. İnsülin seviyesinin azalması glukagon salgısında artmaya, glukagon da ketogenezin ve hepatik glukoz salımının artmasına neden olur. İlerleyici insülin eksikliği büyüme hormonu ve kortizol salgısında artmaya neden olur ve katabolik olaylar hızlanır. Şiddetlenen hiperglisemi, ozmotik

diürez ve dehidratasyona yol açar. Meydana gelen hipovolemi katekolamin salgısını artırır. Ayrıca hipovolemi nedeniyle doku perfüzyonu bozulur, böylece insülinin dokulara ulaşması azalır. İlerleyen dönemde dehidratasyon, renal perfüzyonu ve total glukozüriyi azaltır, hiperglisemi daha da şiddetlenir. Klinik hastalarda hafif dalgalıktan derin komaya kadar değişen bilinç bozuklukları, asidotik solunum, nefeste aseton kokusu, deri turgor tonusunda azalma, taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgular bulunur. Tedavide bozulmuş olan ana metabolizmanın düzenlenmesi için insülin, intravasküler volüm ve dolaşımın normale dönmesi için de sıvı verilir, bozulmuş elektrolit dengesi düzeltilir (62).

### ➤ **Hipoglisemi**

İnsülin enjekte edildikten hemen sonra absorbe edilir ve glukoz düzeyinden bağımsız olarak etki gösterir. Bu nedenle dengelenmemiş insülin hipoglisemi riski oluşturur. Glukoz düzeylerindeki dalgalanmalar, egzersiz, öğün ve ara öğünlerin geciktirilmesi hipoglisemi riskini artırmaktadır. Çocukta solukluk, terleme, anlama güçlüğü, sinirlilik, tremor ve taşikardi görülebilir. Glukoz düzeyleri daha da düşerse, serebral glukopeniye bağlı kişilik değişiklikleri, mental konfüzyon, nöbet, sensöriyal bozukluklar, fokal motor defisitler ve koma görülebilir. Küçük çocuklarda, ağır hipoglisemi bilişsel fonksiyonlarda kalıcı hasarlar ile sonuçlanabilir. Hipoglisemi tedavisinde, hasta ve aile tarafından reaksiyonun belirti ve bulgularının anlaşılması ve hipoglisemiye zemin hazırlayan durumların bilinmesi önemlidir. Aileler ve hastalar evde hipoglisemi durumlarında insülin dozlarını ayarlamayı öğrenmeli, acil glukoz kaynaklarını hazır bulundurmalı, çocuğun oral alamadığı durumlarda glukagon yapılması konusunda bilgilendirilmelidir (1).

### ❖ **Kronik Komplikasyonlar**

#### ➤ **Spesifik Kronik Komplikasyonlar**

##### ▪ **Diabetik Retinopati**

Diabetik retinopati; kapillerleri, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiopatidir. Prevelansı tip 1 DM'lilerde yüksek, insülin kullanmayan tip 2 DM'lilerde ise düşüktür. Diabet süresi diabetik retinopati gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Diabetik retinopati prevelansı diabet yaşı beş yıldan az tip 1 DM'lilerde % 2'dir. Diabet yaşı 15 yıl ve daha fazla olan tip 1 DM'lilerde diabetik retinopati prevelansı % 98'e yükselmektedir. Erken dönem olan

non proliferatif fazda görme etkilenmez. Eğer tedavi edilmezse, proliferatif retinopati gelişir. Bu faz hızlı ilerler ve görmeyi bozarak körlüğe neden olur. (1,62).

#### ▪ **Diabetik Nefropati**

Diabetik nefropati (DN) tip 1 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. DN son dönem böbrek hastalığının bilinen en sık nedenidir. Diabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile DN tanısı konur. DN bu hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Tip 1 DM'de proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları % 10 iken, proteinürisi olmayanlarda bu oran % 70 civarındadır (62). DN tanıdan 20 yıl sonra tip 1 DM'li hastaların % 20-30'unu etkilemektedir. Tip 1 DM'li hastaların % 30-40'ında DN'ye bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (1).

#### ▪ **Diabetik Nöropati**

Diabetik hastalardaki major morbitide nedenlerinden biridir. Hem periferik hem de otonom sinir sistemi tutulabilir. Diabetin süresiyle yakın ilişkilidir. Uzun süreli diabeti olan adölesanlarda periferik nöropatinin ilk bulguları ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda azalmış duyuşal sinir iletimi ile kendini gösteren motor sinir bozukluğu görülebilir. Uzun süreli diabeti olan ve kötü metabolik kontrollü adölesanlarda kalp hızı değişkenliği gibi otonom nöropati bulguları görülebilir (1). Nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın erken safhasında metabolik faktörlerin, daha ileri safhalarda ise vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı düşünölmektedir (62).

#### **2.1.10.Prognoz**

Tip 1 DM benign bir hastalıktır. Diabetik hastaların yaşam beklentisinin diabetik olmayan popölyasyona göre 10 yıl daha az olduğu hesaplanmıştır. Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalarda iyi bir metabolik kontrole rağmen hastalıkları puberte öncesinde başlayan diabetik ikizlerin pubertelerinin diabetik olmayan ikiz kardeşlerine göre geciktiği ve boylarının daha kısa kaldığı gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda bazı komplikasyonların insidansını ve şiddetini azaltmada metabolik kontrol paternindeki değişikliklerin önemli olduğu, bu nedenle prognozun metabolik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).



### 2.1.11. Tedavi

Tip 1 DM'li bireyler günlük mutlak ekzojen insülin gereksinimi, kendi kan glukoz kontrolünü takip etme gereksinimi ve diyetle aldığı besinlere dikkat etmesi gibi ciddi yaşam tarzı değişiklikleri ile karşı karşıya kalır (1).

Yeni tanıli tip 1 DM'li olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır (25). Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, DKA) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati v.s) minimuma indirmek olmalıdır (64).

Tip 1 DM'li olguların tedavi ve takibinde önemli olan basamaklar (20,64,65):

- 1) İnsülin tedavisi
- 2) Beslenme
- 3) Egzersiz
- 4) Glisemik kontrolün takibi
- 5) Hastalık durumlarında yaklaşım
- 6) Diabet konusunda ailenin eğitimi
- 7) Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
- 8) Diabetle ilişkili hastalıkların takibi
- 9) Diabet ile ilişkili komplikasyonların takibi, önlenmesi ve tedavisi

#### a.Tedavide İmmünoterapi

Tip 1 DM gelişiminin temelini otoimmünite oluşturması nedeniyle hastalığın erken döneminde pankreasın insülin üreten hücre rezervini korumak amacıyla siklosporin, azotiopirin, prednizolon, antitimosit globulin gibi immünsüpresif tedavi yöntemleri denenmiştir (26,66). Ancak bu tedavi yöntemlerinin uzun dönemdeki komplikasyonları (toksik ve immünsüpresif etkileri) ve tedavinin kesilmesi ile otoimmün haraplanmanın tekrar başlaması nedeniyle uzun dönem diabet tedavisinde başarılı olunamamıştır. Siklosporin tedavisi alan hastaların % 5-47'sinde renal hasarın geliştiği rapor edilmiştir (67).

### **b.Tedavide Beslenmenin Önemi**

Diabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diabetli hastaların beslenme düzenleri önemlidir. Diabetli bir hastaya nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyoekonomik durumu dikkate alınmalıdır (20,25,64). Her bir çocuğun diyeti çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir (16,25,34). Yaşına, boyuna ve ihtiyacına göre verilen kalori hastanın takiplerindeki büyüme ve gelişme ihtiyacına göre tekrar gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (25). Hastalara önerilen kalori alımı hastaların yaşlara göre belirlenmiş standart tablo verilerine göre veya vücut yüzeylerine göre hesaplanarak verilmelidir (20).

Genel olarak alınan total enerjinin % 60-70'inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan alınması önerilmektedir (25). Alınan kaloringin % 50-60'ını karbonhidratlar, % 30'unu yağlar, % 15-20'sini proteinler oluşturmalıdır (16,34,64). Alınan karbonhidratların da % 70'inin kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca da basit şeker gibi karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (32,37).

Diabetli hastalarda kan şekerlerinin hedef aralıkta seyretmesi açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Yağlardan elde edilen kaloringin % 10'unun doymamış yağ asitlerinden, % 10'undan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması ve diğer kısmının ise monosatüre yağlardan alınması önerilmektedir (16,34).

Alınması önerilen total kaloringin % 20'sinin sabah, % 20'sinin öğlen, % 30'unun akşam ana öğünlerde, geri kalan kaloringin % 30'unun ise ara öğünlere eşit olarak paylaşılması önerilirken, daha büyük çocuklarda sabah ile akşam alması gereken ara öğün alınmadığı takdirde öğünün öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir. Bunun dışında hastaların ara öğün alımları insülin rejimine ve hastanın özelliğine göre modifiye edilmelidir (16,34).

### c.İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM, ağır insülin eksikliği ile giden ve yaşamsal fonksiyonların sürdürebilmesi için insülin kullanımının zorunlu olduğu metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM tedavisindeki temel amaç, diabetik olmayan bireylerdeki gibi mümkün olduğunca stabil plazma insülin düzeyi sağlamaktır. Dünyada, şu an için tip 1 DM tedavisinde kabul edilmiş üniversal bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her tip 1 DM’li hastanın insülin tedavisi, hastaya ve aile yaşantısına göre düzenlenmelidir (25,33,34,64).

Tablo 2.1. İnsülin Tipleri

İnsülinler	Başlama	Pik	Süre
<b>Hızlı etkili insülinler</b>			
Lispro	15-30 dk.	30-90 dk.	3-5 saat
Aspart	15-30 dk.	30-90 dk.	3-5 saat
<b>Kısa etkili insülinler</b>			
Regüler	30-60 dk.	2-4 saat	6-8 saat
<b>Orta etkili insülinler</b>			
NPH	1-4 saat	5-10 saat	10-16 saat
Lente	3-4 saat	6-12 saat	12-18 saat
<b>Uzun etkili insülinler</b>			
Ultralente	1-4 saat	8-16 saat	18-22 saat
<b>Pik yapmayan uzun etkili insülinler</b>			
İnsülin Detemir	1-2 saat	Belirgin pik yok	20 saat
İnsülin Glargin	1-2 saat	Belirgin pik yok	20-24 saat

Tip 1 DM bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. DKA ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak

stabil, asidozu olmayan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi subkutan yoldur. Prepubertal çocukların total doz insülin ihtiyaçları 0,75 ünite/kg/gün iken, pubertal yaş grubundaki artan insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı 1,0-1,5 ünite/kg/gün'dür (25,64). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (insülin lispro, insülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (insülin detemir, insülin glargin) etkili insülinlerdir (64). Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile soluble insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şekere yüksekliklerini karşılayan analog insülinlere (insülin aspart, insülin lispro) bırakma eğilimi göstermiştir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir (68). İnsülin glargin, solubulitesi nötral pH'da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülinidir (69,70). İnsülin detemir, insüline 14 karbonlu orta zincirli yağ asidinin eklenmesi ile etkisi uzatılmış olan yeni kuşak bazal insülinidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağımlıdır (68).

İnsülin preparatlarının etkileri belirlenen farmakodinamik özelliklerine rağmen uygulanan doz miktarlarının yanı sıra kişiden kişiye de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle her hastanın insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yüksek dozda insülin alan hastalarda beklenen etki süresi uzun olabilirken, özellikle küçük çocuklarda uygulanan düşük dozdaki insülinlerin beklenen etki süreleri daha kısa olabilmektedir (64,68). İnsülin tedavisi konvansiyonel (split-mix) rejim ve intensif (bazal-bolus) tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir (34,64).

Konvansiyonel (Spit-mix) insülin tedavi rejimi kısa etkili soluble veya analog insülinlerin 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 başlanılmıştır (64).

### **2.1.12. Tip 1 DM'nin Karaciğer Üzerine Etkisi**

Tip 1 DM'li hastalarda insülin eksikliğinin karaciğer metabolizması üzerindeki etkileri karaciğer transaminazlarında yükselme, karaciğerde glikojen birikimine neden olan hepatik glukojenez, NAFLD ve bunlara bağlı olarak gelişen hepatomegali olarak bildirilmiştir (1,2).

### **2.1.13. Hepatik Glukojenez**

Hepatik glukojenezin özellikle kan glukozunun yüksek olduğu, yüksek doz insüline ihtiyaç duyulduğu ve tedavi amaçlı hızlı insülin infüzyonunun uygulandığı hastalarda gözlemlendiği gösterilmiştir (3). Kötü kontrollü tip 1 DM'li hiperglisemik hastalarda glukoz pasif diffüzyonla insülinden bağımsız olarak hepatositlere geçmektedir. Glukoz karaciğer hücre sitoplazmasında "glukokinaz" enzimi ile irreversible form olan glukoz-6P'a çevrilmiştir. Glukokinaz enzimi insülin ve glukoz kontrolü altında olan bir enzimdir. İnsülin ve kan glukoz artışı enzim aktivitesini artırmaktadır. Oluşan glukoz-6P "glikojen sentaz" enzimi ile glikojene çevrilmiştir. Aktif ve inaktif olmak üzere iki formu olan glikojen sentaz enzimi, "fosfataz" enzimi ile defosforile olarak aktif forma dönüşmektedir. Glikojen sentezinde anahtar rol oynayan fosfataz enziminin aktivitesi kan glukozu ve insülin tarafından artırılmaktadır (3). Bu mekanizma kan glukoz düzeyleri yüksek olan tip 1 DM'li hastalarda insülin tedavisi sonrası gelişen hepatik glukojenezdeki glikojen birikimini açıklamaktadır (3,15). Literatürde hepatik glukojenezin erişkinlerde görülen Mauriac's Sendromunun bir varyantı olabileceği belirtilmiştir (11). Mauriac Sendromu ilk kez 1930 yılında kötü kontrollü diabet hastalarında karaciğerde aşırı glikojen birikimine bağlı gelişen hepatomegalinin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun diğer komponentleri ise cücelik, cushingoid yüz görünümü, puberte gecikmesi ve hiperlipidemi olarak tanımlanmıştır (3,15). Hepatik glukojenezin kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulduğu için literatürde tip 1 DM'lilerde görülen hepatik glukojenez sıklığı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır (3). Prognoz ile ilgili çalışmalarda hepatik glukojenezin benign bir

hastalık olduğu ve karaciğerde fibrozis gelişme riskinin düşük olduğu belirtilmiştir (3,15).

#### **2.1.14.Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

NAFLD alkol tüketimi olmayan, viral, konjenital ve otoimmün hastalık parametrelerinin negatif olduğu bireylerde histolojik olarak karaciğerde yağ birikimi saptanan, genellikle benign bir durum olarak tanımlanan ve hastaların çoğunda saptanan hepatosteatozis ve/veya inflamasyon ile karakterize ve/veya fibrozisin eşlik ettiği; siroz ve hepatosellüler karsinoma ile sonuçlanabilen NASH'yi kapsayan geniş spektrumlu bir hastalıktır (71).

##### **a. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

NAFLD ilk tanımlanmasından sonra hem erişkin bireylerde hem de çocukluk çağında giderek daha iyi tanınmakta ve artan sıklıkta bildirilmektedir. Pediatrik NAFLD büyüyen bir problem olarak tanımlanmaktadır. Bugün batı ülkeleri'nde hem erişkin hem de çocukluk çağında NAFLD ve ilgili sorunların en sık gözlenen kronik karaciğer hastalığı olduğu bildirilmektedir (71). NAFLD, ilaç kullanımı, hızlı kilo verme, total parenteral nutrisyon, lipodistrofi ve dislipobetaproteinemi gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilir. Bu nedenle primer NAFLD, diğer sekonder nedenlerden ayrılmalıdır (71).

Az sayıda geniş popülasyon çalışması olduğundan ve güvenilir bir tarama yöntemi olmadığından toplumlarda gerçek NAFLD/NASH sıklığı bilinmemektedir. Çocuk yaş grubunda da çok az popülasyon çalışması vardır. Asya ve ABD'de çocuk ve adölesanlarda NAFLD sıklığı % 2,6-9,6 olarak bildirilmiştir (71). Literatürde tip 1 DM'li hastalarda da NAFLD görüldüğü ancak prevalansının çok yüksek olmadığı (% 4,4) belirtilmektedir (2).

NAFLD'nin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. NAFLD gelişmesinde çok çeşitli risk faktörlerinin birlikte rol oynadığı bildirilmektedir. Hepatosteatozis gelişiminde obezitenin ve IR'nin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (8). Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek çocuklarda ve erişkinlerde NAFLD prevalansının yüksek ve artmakta olduğu vurgulanmaktadır (71). İtalya'da yapılan bir popülasyon çalışmasında NAFLD sıklığı % 16,4 iken, obezlerde % 75,8'e çıkmıştır (8). VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan bireylerde NAFLD riskinin 4,6 kat arttığı saptanmıştır (8). Tip 1 DM'li

hastalarda da % 15-25 oranında obezite saptandığı ve bu hastalarda gelişen hepatosteatoziste obezitenin önemli rol aldığı belirtilmiştir (3).

NAFLD'li hastalarda ayrıca IR saptanmakta ve IR'nin erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da NAFLD gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan önemli patofizyolojik faktör olduğu bildirilmektedir (71). İnsülin hücre düzeyinde kendi reseptörüne bağlanınca; hücre içinde bir dizi sinyalizasyon ile yağ ve kas hücrelerine glukoz girişi, protein ve glikojen sentezi, büyüme ve mitogenezis gibi olaylar başlamaktadır. IR varlığında periferik glukoz kullanımı azalır ve karaciğerde glukoz yapımı inhibe olmaz. Kan glukoz düzeyi yükselir ve kompensatuvar hiperinsülinemi gelişir. Buna bağlı olarak karaciğere FFA girişi artar, de novo lipogenez ve stellat hücre aktivasyonu artarak karaciğerde yağ birikimi ve steatohepatit indüklenir (71). Bu mekanizmalar tip 1 DM'li obez hastalarda IR'ye bağlı NAFLD gelişimini açıklamaktadır.

Tip 1 DM ile NAFLD arasındaki ilişkide farklı mekanizmaların da olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Tip 1 DM'li hastalarda insülin eksikliğinde karaciğerden VLDL sekresyonu ve periferik yağ dokularından lipoliz yolu ile FFA konsantrasyonu artmaktadır. Bu hastalara tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin etkisi ile karaciğerde TG sentezi (de novo lipogenez) artarak yağ birikimi indüklenmektedir (9). İnsülin ayrıca karaciğerde yağ asit sentezini stimüle eden SREBP-1 gen transkripsiyonunu artırmaktadır. Shimomura ve ark. (10), tip 1 DM'li hastalarda insülin tedavisi sonrası SREBP-1 gen transkripsiyonunun artmasının karaciğer yağlanması katkıda bulunduğunu ve bunun DKA'da tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin sonrası görülen karaciğer yağlanmasının mekanizmalarından biri olabileceğini belirtmişlerdir.

### **b.Patogenez**

NAFLD gelişiminde 'çift darbe hipotezi' ileri sürülmektedir. Birinci darbe karaciğer hücresinde yağ birikiminin olmasıdır. Karaciğerde en fazla biriken lipid TG'dir ve TG birikimi IR ile yakın ilişkilidir. IR periferik yağ dokularından lipolizi artırarak karaciğere FFA girişini hızlandırır. Karaciğerde FFA artışı ve IR'li hastalardaki hiperinsülinemi karaciğer içinde yeni TG sentezine yol açar ve mitokondriyal FFA oksidasyonunu inhibe eder. Böylece hepatik TG birikimi; hepatik yağ girişi (uptake ve sentez) ve çıkışını (oksidasyon ve VLDL yoluyla hepatik lipid

transferinin azalması) değiştiren hepatik ve sistemik faktörler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. IR ile ilgili karaciğerde yağ artışı artırır bu mekanizmalardan başka diyetle alınan ekzojen FFA'nın da katkısı olduğu ileri sürülmektedir. Karbohidrattan, doymuş yağlardan zengin ve yüksek dansiteli fruktoz, sükröz içeren enerji yoğun gıdalarla beslenme hem hiperinsülinemiye yol açmakta hem de doymuş FFA kaynağı olarak rol oynamaktadır. NAFLD'li hastaların kontrollere göre yüksek oranda FFA içeren ve rafine karbohidrattan zengin diyetle beslendikleri gösterilmiştir. Bir araştırmada intrahepatik yağın % 60-80'ninin yağ dokusundan karaciğere gelen FFA kaynaklı olduğu, % 15'nin diyetteki FFA'lardan geldiğini ve geriye kalanının de novo lipogenez kaynaklı olduğunu göstermişlerdir (72).

NAFLD'li bazı hastalarda basit hepatosteatozis ve bunların bir kısmında NASH gelişmesinin nedeni bilinmemekte ve araştırılmaktadır. Çift darbe hipotezine göre yağ birikimi olduktan sonra özellikle oksidatif stres ve anormal sitokin sentezi gibi başka faktörler; karaciğerde inflamasyon, fibrozis ve siroz gelişimine yol açarlar ve sonunda klinik olarak NASH gelişir. Lipid sentezini, taşınmasını, depolanmasını ve karaciğerden çıkışı etkileyen, sitokin salınımını düzenleyen, oksidatif stresi belirleyen ve endotoksin cevabını etkileyen genlerin ve bazı gen polimorfizmlerinin karaciğerde lipid birikimi ve NASH gelişiminde rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. Ayrıca bu klinik farklılıkta bazı çevresel faktörlerin de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bu çevresel faktörler; fizik aktivite, diyet, diyetle yüksek oranda satüre yağ asitlerinin alımı, vitamin C ve E gibi antioksidanların, protein ve çinko alımının diyetle az alınması ve ince barsakta bakteriyel over growth olarak sayılmaktadır (71,72).

### **c.Klinik**

Çoğu NAFLD hastası klinik olarak asemptomatiktir. Ailede NAFLD öyküsü varlığı dikkat çekmelidir. Bazı hastalarda massif yağ depolanmasına sekonder hepatomegali saptanabilir. Eğer karaciğer çok büyükse abdominal hassasiyet ve karın ağrısına neden olabilir. Muayenede jeneralize obezite saptanabilir (71).



#### **d.Tanı**

NAFLD tanısı için karaciğerde steatozis yapan diğer nedenler (viral hepatit, Wilson, otoimmün hepatit vb.) ekarte edilmelidir. Alkol tüketiminin olmaması gerekir.

Halen NAFLD tanısı serum ALT düzeylerinin yüksek olması ve USG ile karaciğerde steatozis saptanması ile konmaktadır. Genel olarak tesadüfen USG ile hepatosteatozis saptanır. Laboratuvar bulguları tanı koymada yönlendirici değildir, tanıyı desteklerler.

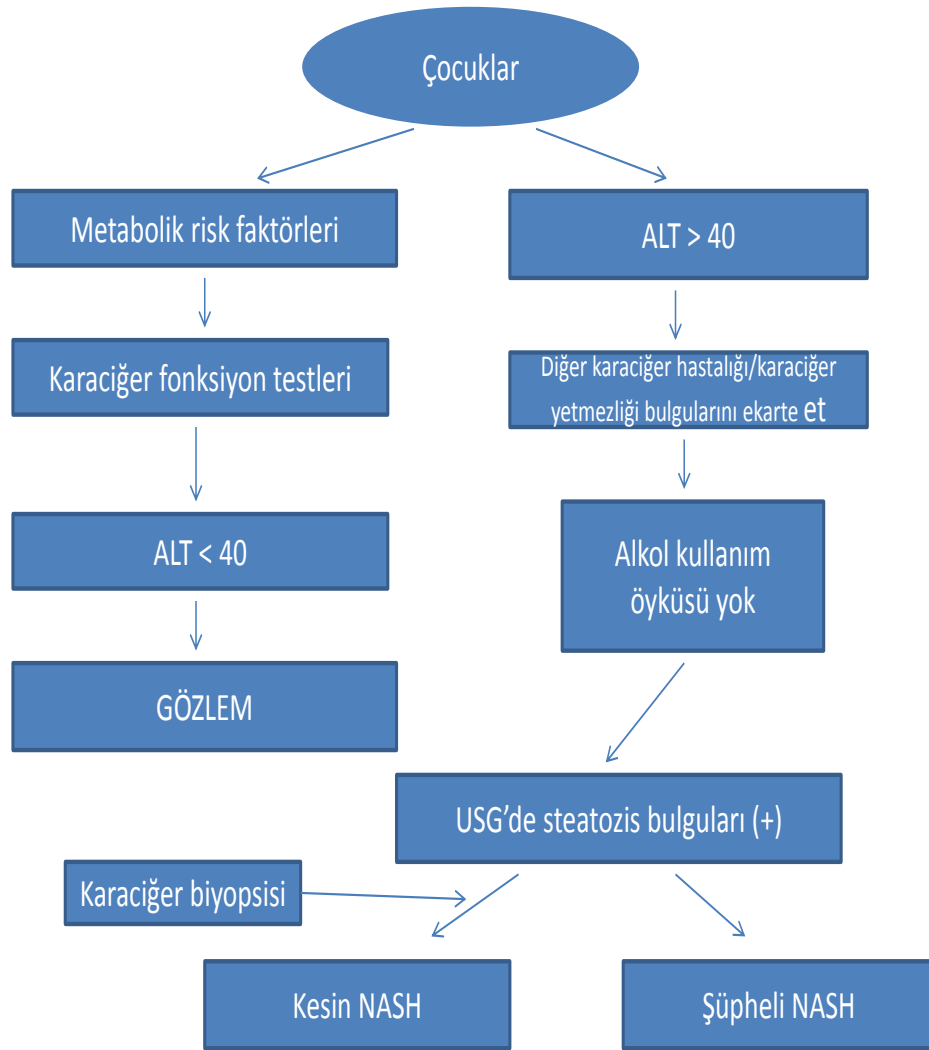
NASH'de ALT düzeyi daha belirgin olmak üzere karaciğer enzimleri yükselir. AST ve ALT düzey yüksekliği NASH için ön belirteçtir. ALT düzeyi normal aralığın hafif üzerinde bulunabilir veya normalin 10 katına kadar yükselebilir. Ancak sıklıkla ALT düzeyleri normaldir (71). Çocuklarda NAFLD ve NASH tanısına yaklaşım Şekil 2.3'de gösterilmiştir (71).

Hastalarda gerek hepatik glukojenoz ile NAFLD ayrımı, gerekse NAFLD'li hastalarda basit hepatosteatozis ile NASH ve fibrozis ayrımı klinik, laboratuvar parametreleri ve USG görüntüleme ile güvenli olarak yapılamaz. Erişkinlerde % 60-94 sensitivite ve % 73-93 spesifite ile USG ile hepatosteatozis saptanabilir. Ancak çocuklarda USG'nin NAFLD tanısını koymadaki doğruluk derecesi henüz belirlenmemiştir. USG'de karaciğer parankim ekojenitesi sağ böbrek ve dalak ekojenitesi ile karşılaştırılarak semikantitatif olarak değerlendirilir ve derecelendirilir (71). USG'de ekojenik karaciğer büyük olasılıkla NAFLD düşündürse de, kesin tanı için histopatolojik inceleme amaçlı biyopsi yapılmalıdır.

Biyopsi, NAFLD, NASH ve hepatik glukojenoz ayrımında altın standarttır. Ancak biyopsi riskli ve pahalıdır (2,3,71,73).

NAFLD tanısı için biyopsi yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır ve kesin endikasyonlar belirlenmemiştir. Bu hastalara biyopsi yapmak için önerilen aday kriterler; küçük yaş (<10 yaş), hepatosplenomegali, çok yüksek ALT veya AST düzeyleri, ileri düzeyde IR, spesifik olmayan otoantikörlerin saptanması, biyokimyasal araştırmalarda Wilson hastalığı saptanmamışsa, eşlik eden kronik viral hepatit veya alfa 1-antitripsin eksikliği, hipotalamik hastalık gibi diğer morbiditeler, ailede ağır NAFLD öyküsü varlığı ve tedavi planı yapabilmek için olarak sıralanmaktadır (71,74).

NAFLD'de portal/periportal değişiklikler (inflamasyon ve fibrozis) ve hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimleri, inflamasyon ve perisellüler fibrozis gibi lobuler değişiklikler gözlenirken, hepatik glukojenozda ise hücre sitoplazmasında glikojen birikimine bağlı olarak balonlaşma, çekirdek ve organellerde perifere itilme ve bazı hepatositlerin çekirdek ve mitokondrisinde glikojen birikimine bağlı inklüzyonlar gözlenmektedir. Ayrıca Periodic Acid-Schiff boyama (PAS) ile pozitif glikojen birikimi saptanırken, Hematoxylin-Eosin (HE) boyama ile hepatositlerde diffüz solukluk ile karakterize glikojen birikimi saptanmaktadır (2,3). Steatohepatitisin histolojik özellikleri; hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan, köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişen geniş bir spektrumu kapsamaktadır (71).



Şekil 2.3.Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında önerilen yaklaşım

#### e.Klinik Seyir ve Prognoz

Basit NAFLD'nin seyri benign ve yavaştır. Mortalite üzerine etkisi yoktur. Ancak NASH, siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açan kötü prognozlu, progresif bir hastalıktır. Literatürde NASH gelişen çocuk hastaların % 50'sinde ilerleyici fibrozis geliştiği ve % 15'inde siroz görüldüğü belirtilmiştir (3,15).

#### f.Önleme ve Tedavi

Bugün itibarıyla NAFLD'nin etkili bir tedavisi yoktur. Obezite en önemli risk faktörü olduğundan NAFLD'yi önlemede ve tedavisinde öncelikle yaşam tarzı

değişiklikleri önerilmektedir. Sağlıklı, dengeli bir diyet ile birlikte düzenli egzersiz programları başlatılmalıdır. Kilo kaybı ile VKİ’de gelişen çok küçük değişikliklerde bile serum ALT düzeylerinin normale geldiği, hepatosteatozis olan karaciğerde infiltrasyon ve nekro-inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. Ancak kilo kaybı ile karaciğerde gelişen fibroziste gerileme gösterilememiştir. Bazı ilaçlar NAFLD tedavisinde uygulanmaktadır. Vitamin E, ursodeolik asit, metformin ve lipid düşürücü ajanlar tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Ancak farmakolojik tedaviler konusunda yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu ilaçların kullanımının yaşam tarzı etkinliklerine pek bir üstünlükleri olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (71).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Grubu ve Yöntem

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri servislerinde ve Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde tip 1 DM tanısı ile izlenen ve kaydı bulunan çocuk ve adölesan hastaların hepsi çalışmaya dahil edildi. 18 yaş üzerinde olanlar ve kaydı bulunmasına rağmen takipten çıkan hastalar çalışmaya alınamadı.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 5 Kasım 2010 tarih ve 2010/274 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocuklar ve aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi, ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

Yeni tanı alan tip 1 DM'li hastalar tedavi başlangıcının 3. ayında çalışmaya dahil edildi. Hastaların öyküleri alındı. Öyküde diabetes tanısı ile izlem süresi, almakta olduğu insülin dozu ve tipi, başka bir hastalık varlığı ve ek ilaç kullanma öyküsü sorgulandı.

Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyal (TA) değerleri, hepatomegali varlığı ve puberteleri değerlendirildi. TA değerleri yaşa ve cinse göre hazırlanmış değerleri ile kıyaslanarak TA  $\geq 95$ . persantil (p) olanlar hipertansiyon olarak değerlendirildi (74). Hastaların pubertal gelişimleri Tanner evrelemesi'ne göre değerlendirildi.

Hastaların vücut ağırlığı (VA) ve boyları ölçüldü. Boy ölçümü, ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası (Seca, Germany) ile, VA, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günlük standardizasyonu yapılan baskül (Seca, Germany) ile ölçüldü. VA ve boy persantilleri belirlenmesinde Türk Çocukları için hazırlanmış yaşa ve cinse uygun büyüme eğrileri kullanıldı (75). VKİ, VA/boy<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı. Elde edilen değer yaşa ve cinse uygun VKİ eğrileri ile kıyaslanarak VKİ  $\geq 95$ p olanlar obez olarak değerlendirildi (76).

Hastaların açlık venöz kan örneklerinde kan glukoz düzeyi, eş zamanlı hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri; ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), lipid profili; total kolesterol, TG, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C) çalışıldı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında glukoz, HDL-C, LDL-C, total kolesterol, TG düzeyleri Roche Modüler cihazı ile enzimatik

kalorimetrik yöntemiyle; ALT, AST, GGT, ALP düzeyleri Roche Modüler cihazı ile ultraviyole yöntemiyle; HbA1c düzeyi Roche Modüler cihazı türbidimetrik yöntemiyle ölçüldü.

Hastaların uzun dönem glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c düzeyi; < % 7,5 iyi metabolik kontrol, % 7,5-9 arası orta derecede metabolik kontrol ve > % 9 kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi (22). TG ve HDL-C düzeyleri yaşa ve cinse uygun lipid referans değerleri ile kıyaslandı (77). TG değerinin >95p olması hipertrigliseridemi, HDL-C düzeyinin <10p olması HDL-C düşüklüğü olarak değerlendirildi. AST ve ALT yüksekliği için sınır değer  $\geq 40$  U/L olarak alındı (1).

Hastalarımıza hastanemiz radyoloji bölümünde radyoloji uzmanı tarafından Toshiba marka Aplio 80/S model USG cihazı ile 3,5 mega hertz konveks prob kullanılarak hepatobilier USG yapıldı. USG'de karaciğer parankim ekojenitesi sağ böbrek ve dalak ekojenitesi ile karşılaştırılarak semikantitatif olarak değerlendirilip derecelendirildi (71). Hepatosteatoz saptanan hastaların derecelendirilmesi Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1.USG ile hepatosteatozis derecelendirilmesi

Derece	Tanım	Bulgular
<b>Normal</b>	Normal ekojenite	Böbrek ile karaciğer izoekoik ve hepatosteatozis yok.
<b>1. Derece</b>	Hafif hepatosteatozis	Hafif, diffüz hiperekojenik karaciğer parankimi var, diyafragma ve intrahepatik damarlar normal görünümde veya karaciğer ekosu böbreğe göre hafif artmış.
<b>2. Derece</b>	Orta derece hepato steatozis	Diyafragma ve intrahepatik damarlarda görüntülenmede hafif yetersizlik ile beraber olan karaciğer parankim ekosunda diffüz, orta derecede artış var.
<b>3. Derece</b>	Ağır hepatosteatozis	İnce ekoda ağır artış, intrahepatik damarların, diyafragma ve karaciğerin arka ve sağ lobunun zayıf görüntülenmesi veya hiç görülememesi, böbrek ekosu ile karaciğer ekosu arasında büyük farklılık var.

USG’de hepatosteatoz saptanan tüm hastalarda viral hepatit belirteçleri çalışıldı. ALT düzeyi yüksek saptanan hastalar ALT düzey yüksekliğine neden olabilecek enfeksiyon ya da ilaç alımı gibi nedenler ekarte edilmek amaçlı iki hafta sonra kontrole çağırıldı. ALT düzey yüksekliği devam eden hastalarda etyolojiye yönelik viral hepatit belirteçleri olarak hepatit B yüzey antijen (HbsAg), hepatit C virüs antikor (antiHCV), otoimmün hepatit parametreleri olarak anti düz kas antikor (ASMA), anti nükleer antikor (ANA), liver kidney microsomal antibody (LKM), liver soluble antijen ve çöliak hastalığı parametreleri olarak (Doku transglutaminaz Ig A, total Ig A) çalışıldı. Hastalar takibe alındı. ALT düzeyleri yüksek seyreden, hepatomegalisi olan ve USG’de karaciğer parankiminde ekojenite saptanan hastalar

pediatrik gastroenteroloji bilim dalı ile konsulte edildi. Gerekli hastalara karaciğer biyopsisi yapılması planlandı.

### **3.2.İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı (SPSS, Chicago, IL, Versiyon 16) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Karşılaştırmalar için independent samples T-test, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri; korelasyonlar için Pearson ve Spearman Korelasyon analizleri kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama  $\pm$  standart deviyasyon (SD), normal dağılıma uymayan veriler median (min-max) ve frekanslar (n) olarak gösterildi.  $P<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı tarafından tip 1 DM tanısı ile izlenen, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 93 kız, 95 erkek toplam 188 çocuk ve adölesan çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubunun özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm çalışma grubunun özellikleri (n= 188)

Kız/Erkek (n)	93/95
Prepubertal/Pubertal (n)	84/104
Yaş (ay)	142 (22–216)
VA (kg)	44 (13–96)
Boy (cm)	146 (89–189)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	19 (12–43)
Günlük insülin dozu (ünite/kg/gün)	0,9 (0,7–1,1)
Yoğun/Konvansiyonel insülin tedavi (n)	126/62
Hastalık süresi (ay)	49 (3–162)
HbA1c (%)	8 (4–18)
Glukoz (mg/dl)	189 (30–717)
AST (U/L)	24 (11–174)
ALT (U/L)	18 (4–137)
GGT (U/L)	14 (3–246)
ALP (U/L)	549 (54–1313)
Total kolesterol (mg/dl)	163 (6–419)
HDL-C (mg/dl)	57 ± 14
LDL-C (mg/dl)	93 (45–215)
TG (mg/dl)	107 (25–2120)
USG’de hepatosteatosis (+/-) (n) (%)	45/143 (24/76)
Hepatomegali (+/-) (n) (%)	4/184 (2/98)
Mikroalbuminüri (+/-) (n) (%)	11/177 (5/95)
ALT ≥40 / ALT <40 (n) (%)	10/178 (5/95)
İyi / orta / kötü glisemik kontrol (n)	79/42/67

Hastaların ortalama HbA1c düzeyi % 8 idi. Hastaların % 58'inde (109 hasta) HbA1c düzeyi >7,5 idi. Dört hastada hepatomegali saptandı.

USG ile hastaların % 24'ünde (45 hasta) hepatosteatozis tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların USG sonuçlarına göre dağılımı

	<b>n (%)</b>
<b>Hepatosteatozis (+)</b>	45 (% 24)
<b>Hepatosteatozis (-)</b>	143 (% 76)
<b>Toplam</b>	188 (% 100)

USG ile hepatosteatozis saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. USG ile hepatosteatozis tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri

	<b>Hepatosteatozis (+)</b> (n= 45 )	<b>Hepatosteatozis (-)</b> (n= 143 )	<b>p</b>
<b>Kız/Erkek (n)</b>	26/19	67/76	p>0,05
<b>Prepubertal/pubertal (n)</b>	19/26	65/78	p>0,05
<b>Yaş (ay)</b>	142 (25-216)	142 (22-216)	p>0,05
<b>VA (kg)</b>	48 (14-96)	43 (13-82)	p>0,05
<b>Boy (cm)</b>	145 (89-182)	146 (91-189)	p>0,05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21 (12-43)	19 (12-29)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>HbA1c (%)</b>	9 (5-17)	8 (4-18)	p>0,05
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	198 (69-539)	186 (30-717)	p>0,05
<b>İnsülin dozu (ünite/kg/gün)</b>	0,9 (0,7-1,07)	0,9 (0,71-1,1)	p>0,05
<b>AST (U/L)</b>	29 (11-144)	23 (12-174)	p>0,05
<b>ALT (U/L)</b>	26 (10-109 )	16 (4-137)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>GGT (U/L)</b>	19 (4-220)	13 (3-246)	p>0,05
<b>ALP (U/L)</b>	559 (84-1235)	546 (54-1313)	p>0,05
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	166 (6-419)	162 (81-278)	p>0,05
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	55 ± 17	58 ± 13	p>0,05
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	94 (45-215)	92 (50-197)	p>0,05
<b>TG (mg/dl)</b>	165 (25-2120)	90 (29-296)	p>0,05
<b>Hepatomegali (n) (%)</b>	2 (4,4)	2 (1,3)	p>0,05
<b>ALT ≥40 (n) (%)</b>	7 (15)	3 (2)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>İyi / orta / kötü glisemik kontrol (n)</b>	15/10/20	64/32/47	p>0,05

Çalışmamızda hepatosteatozis saptanan tüm hastalarımızda viral hepatit belirteçleri çalışıldı ve hiçbir hastada pozitif değer saptanmadı.

Hepatosteatozisi olanlarda; olmayanlara göre VKİ ve ALT düzeyleri daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) (Tablo 4.3).

USG ile hepatosteatozis saptananlarda steatozisin derecesi ve sıklığı Tablo 4.4'te görülmektedir.

Tablo 4.4. USG ile saptanan hepatosteatozisin derecesine göre dağılım

	<b>Hepatosteatozis (+)</b> <b>(n= 45 )</b>
<b>1. Derece</b>	42 (% 93)
<b>2. Derece</b>	2 (% 4 )
<b>3. Derece</b>	1 (% 3 )

Hastaların ALT düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların ALT düzeylerine göre dağılımı

	<b>n (%)</b>
<b>ALT <math>\geq</math>40</b>	10 (% 5)
<b>ALT &lt;40</b>	178 (% 95)
<b>Toplam</b>	188 (% 100)

10 hastada (% 5) ALT  $\geq$ 40 idi (Tablo 4.5).

Yüksek ALT düzeyi olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. ALT  $\geq$ 40 ve ALT <40 olan hastaların özellikleri

	<b>ALT <math>\geq</math>40 (n= 10)</b>	<b>ALT &lt;40 (n= 178)</b>	<b>p</b>
<b>Kız/Erkek (n)</b>	4/6	89/89	p>0,05
<b>Prepubertal/pubertal (n)</b>	4/6	80/98	p>0,05
<b>Yaş (ay)</b>	159 (72-215)	142 (22-216)	p>0,05
<b>VA (kg)</b>	60 (21-96)	42 (13-115)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Boy (cm)</b>	153 (120-181)	150 (89-189)	p>0,05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24 (14 -34)	18 (12-43)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>HbA1c (%)</b>	9 (6-13)	8 (4-18)	p>0,05
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	188 (117-455)	59 (30-717)	p>0,05
<b>İnsülin dozu (ünite/kg/gün)</b>	0,8 (0,58-0,92)	0,9 (0,72-1,1)	p>0,05
<b>AST (U/L)</b>	82 (43-174)	21 (11-41)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>GGT (U/L)</b>	65 (12-246)	11 (3-126)	p>0,05
<b>ALP (U/L)</b>	437 (125-755)	556 (54-1313)	p>0,05
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	164 (101-245)	158 (6-419)	p>0,05
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	49 ( 16-79)	58 (11-96)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	94 (45-123)	90 ( 49-215)	p>0,05
<b>TG (mg/dl)</b>	213 (67-834)	75 (25-2120)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Hepatomegali (n) (%)</b>	3 (30)	1 (0,5)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Hepatosteatozis (n) (%)</b>	7 (70)	38 (21)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>İyi / orta / kötü glisemik kontrol (n)</b>	2/3/5	77/39/62	p>0,05

Yüksek ALT düzeyi olanlarda, olmayanlara göre hepatosteatozis sıklığı daha yüksek idi (p<0,001). Yüksek ALT düzeyi olanlarda, olmayanlara göre VA, VKİ, AST ve TG düzeyleri daha yüksek, HDL-C düzeyi daha düşük saptandı (VA ve VKİ

için  $p<0,05$ , AST ve TG için  $p<0,001$ , HDL-C için  $p<0,01$ ) (Tablo 4.6). ALT düzeyi yüksek olan on hastanın yedisinde hepatosteatozis mevcuttu.

ALT düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanan ve kontrol takiplerinde ALT düzey yüksekliği devam eden hastalarda etyolojiye yönelik çalışılan viral hepatit belirteçleri (HbsAg, antiHCV), otoimmün hepatit parametreleri (ASMA, ANA, LKM, Liver soluble antijen) ve çöliak hastalığı parametreleri (Doku transglutaminaz Ig A, total Ig A) hastaların hiçbirisinde pozitif bulunmadı.

Hepatomegalisi olan dört hastanın üçünde yüksek ALT düzeyi saptanırken, ikisinde hepatosteatozis saptandı.

Çalışmamızda USG ile 3. derece hepatosteatoz saptanan, ALT düzey yüksekliği olan ve kontrol takiplerinde ALT yüksekliği devam eden bir hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve hepatik glukojenoz tespit edildi.

Hastalarımızın cinsiyete göre araştırma sonuçları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Çalışmada araştırılan parametrelerin cinse göre dağılımı

	<b>Kız (n= 93)</b>	<b>Erkek (n= 95)</b>	<b>p</b>
<b>Prepubertal/pubertal (n)</b>	39/54	45/50	p>0,05
<b>Yaş (Ay)</b>	145 (28-216)	149 (22-216)	p>0,05
<b>VA (kg)</b>	43 (13-94)	42 (13-115)	p>0,05
<b>Boy (cm)</b>	150 (91-177)	155 (89-189)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19 (12-43)	18 (12-36)	p>0,05
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	164 (30-454)	154 (70-717)	p>0,05
<b>İnsülin dozu (ünite/kg/gün)</b>	0,9(0,77-1,1)	0,85 (0,7-1,1)	p>0,05
<b>AST (U/L)</b>	20 (11-144)	22 (14-174)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>ALT (U/L)</b>	14 (4-109)	15 (6-137)	p>0,05
<b>GGT (U/L)</b>	88 (31-290)	90 (20-200)	p>0,05
<b>ALP (U/L)</b>	537 (87-850)	654 (98-199)	p>0,05
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	157 (93-419)	158 (6-278)	p>0,05
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	56 (11-96)	57 (20-95)	p>0,05
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	89 (49-215)	91 (45-200)	p>0,05
<b>TG (mg/dl)</b>	79 (31-2120)	72 (25-834)	p>0,05
<b>USG'de hepatosteatozis (n) (%)</b>	26 (27)	19 (20)	p>0,05
<b>Hepatomegali (n) (%)</b>	1 (1)	3 (3)	p>0,05
<b>ALT ≥40 (n) (%)</b>	4 (4)	6 (6)	p>0,05
<b>İyi / orta / kötü glisemik kontrol (n)</b>	37/19/37	42/23/30	p>0,05

Kızlar ve erkekler arasında karşılaştırma yapıldığında erkeklerde istatistiksel olarak boy daha uzun, AST düzeyleri daha yüksek idi (p<0,05). Diğer parametreler için cinse göre farklılık saptanmadı (p>0,05). USG ile kız çocukların % 27'sinde,

erkek çocukların ise % 20'sinde hepatosteatozis saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak farklı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

Çalışmamızda 19 hastada obezite saptandı. Obezitesi olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Obezitesi olan ve olmayan hastaların özellikleri

	<b>Obezite (+)</b> <b>(n=19)</b>	<b>Obezite (-)</b> <b>(n= 169)</b>	<b>p</b>
<b>Hepatosteatozis</b> <b>(n) (%)</b>	9 (47)	36 (21)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>ALT ≥40</b> <b>(n) (%)</b>	5 (26)	5 (2)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Hepatomegali (n)</b> <b>(%)</b>	3 (15)	1 (0,5)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Hipertrigliseridemi</b> <b>(n) (%)</b>	8 (42)	26 (15)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>İnsülin dozu</b> <b>(ünite/kg/gün)</b>	0,9 (0,72-1,1)	0,8 (0,6-1,1)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>HbA1c (%)</b>	7,9 (5,3-16)	7,8 (4-18)	$p>0,05$

Obez olanlarda, olmayanlara göre yüksek ALT düzeyi, hepatosteatozis, hipertrigliseridemi sıklıkları ve günlük kullanılan insülin dozu daha yüksek olarak saptandı (hepatosteatozis, hipertrigliseridemi ve insülin dozu için  $p<0,05$ , ALT için  $p<0,01$ ) (Tablo 4.8). Obez olanlarla olmayanlar arasında HbA1c düzeyi açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

34 hastada hipertrigliseridemi saptandı. Hipertrigliseridemisi olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.



Tablo 4.9. Hipertrigliseridemi olan ve olmayan hastaların özellikleri

	<b>Hipertrigliseridemi (+) (n= 34)</b>	<b>Hipertrigliseridemi (-) (n= 154)</b>	<b>p</b>
<b>Hepatosteatozis (n) (%)</b>	11 (32)	34 (22)	p>0,05
<b>ALT ≥40 (n) (%)</b>	5 (14)	5 (3)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Hepatomegali (n) (%)</b>	3 (8)	1 (0,5)	<b>p&lt;0,05</b>

Hipertrigliseridemi olanlar ile olmayanlar arasında hepatosteatozis sıklığı açısından farklılık saptanmadı (p>0,05). Hipertrigliseridemi olanlarda, olmayanlara göre yüksek ALT düzeyi sıklığı daha yüksek tespit edildi (p<0,05) (Tablo 4.9)

Çalışmamızda dokuz hastada HDL-C düşüklüğü saptandı. HDL-C düşüklüğü olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. HDL-C düşüklüğü olan ve olmayan hastaların özellikleri

	<b>HDL-C düzeyi düşük (n= 9)</b>	<b>HDL-C düzeyi normal (n= 179)</b>	<b>p</b>
<b>Hepatosteatozis (n) (%)</b>	5 (55)	40 (22)	p>0,05
<b>ALT ≥40 (n) (%)</b>	3 (33)	7 (3)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Hepatomegali (n) (%)</b>	2 (22)	2 (1)	<b>p&lt;0,05</b>

HDL-C düzeyi düşük olanlarda, olmayanlara göre yüksek ALT düzey sıklığı daha yüksek saptanırken, hepatosteatozis sıklığı açısından fark saptanmadı (p>0,05).

Korelasyon analizinde TG ile VA (r=0,2, p<0,001), VKİ (r=0,4, p<0,001), HbA1c (r=0,3, p<0,05), ALT düzeyleri (sırasıyla r=0,2, p<0,05) arasında pozitif korelasyon saptandı.

HDL-C ile VKİ (r=- 0,3, p<0,05), TG ve ALT düzeyleri ( sırasıyla r=- 0,2, p<0,05 ve r=-0,5 p<0,01) arasında negatif korelasyon saptandı.

VKİ ile ALT ve total kolesterol düzeyleri (sırasıyla r=0,1, p<0,01 ve r=0,1, p<0,01) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Kullanılan günlük insülin dozu ile VKİ ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

HbA1c düzeyi ile total kolesterol ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ), TG ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) ve LDL-C düzeyleri ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

AST ile ALT düzeyleri ( $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Glukoz düzeyi ile total kolesterol ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ), LDL-C ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) ve TG düzeyleri ( $r=0,1$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Total kolesterol düzeyi ile LDL-C ve TG düzeyleri ( sırasıyla  $r=0,6$ ,  $p<0,001$  ve  $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

## 5.TARTIŞMA

Tip 1 DM’de insülin eksikliğinin karaciğer metabolizması üzerindeki etkileri karaciğer transaminazlarında yükselme, hepatik glukojenoz, NAFLD ve bunlara bağlı olarak gelişen hepatomegali olarak bildirilmiştir (1,2).

Çalışmamızda tip 1 DM’li çocuk ve adölesanlarda USG ile karaciğer parankim ekojenitesi araştırılmıştır. Hastalarımızın % 24’ünde (45 hasta) USG ile karaciğer parankim ekojenitesinde artış saptanmıştır. 10 hastada (% 5) yüksek ALT düzeyi ve dört hastada hepatomegali saptanmıştır. USG ile ekojenik karaciğer saptanması büyük olasılıkla NAFLD’yi düşürdüremektedir (2). Tip 1 DM’li hastalarda USG ile saptanan ekojenik karaciğerin diğer bir nedeni de hepatik glukojenozdur (2,3). Tip 1 DM’li hastalarda ayrıca yüksek ALT düzeyi ve/veya hepatomegalinin de hepatik glukojenoz ya da NAFLD sonucu görülebileceği bildirilmiştir (2,15). Ancak tip 1 DM’li hastalarda görülen gerek hepatik glukojenoz ile NAFLD ayrımının, gerekse NAFLD’li hastalarda basit hepatosteatozis ile NASH ve fibrozis ayrımının klinik, laboratuvar parametreleri ve USG ile güvenli olarak yapılamayacağı, kesin tanı için mutlaka biyopsi gerekliliği vurgulanmaktadır (2,3,71).

Çalışmamızda saptanan karaciğer ekojenite artışı radyoloji uzmanları tarafından hepatosteatoz lehine alınmış ve hepatosteatozis derecelendirilmesi yapılmıştır. USG ile 3. derece hepatosteatoz saptanan, ALT düzey yüksekliği olan ve kontrol takiplerinde ALT yüksekliği devam eden bir hastamıza karaciğer biyopsisi yapılmış ve hepatik glukojenoz tespit edilmiştir.

Takaike ve ark.(9) tip 1 DM’li 50 hastanın 13’ünde yüksek ALT düzeyi saptamışlardır. ALT düzeyi yüksek olan üç hastada USG ile karaciğer parankiminde ekojenite artışı saptanmış ve bu durumun karaciğerde yağ depolanmasına bağlı olabileceğini; ancak bu hastalara biyopsi yapılmadığı için transaminaz yüksekliğine ve USG’de saptanan karaciğer parankiminde ekojenite artışına neden olabilecek hepatik glukojenozun da tam olarak dışlanamayacağını belirtmişlerdir.

Tip 1 DM’li hastalarda NAFLD prevalansının çok yüksek olmadığı belirtilmektedir (3). El Karaksy ve ark. (2)’nin 692 tip 1 DM’li çocuk hastada yaptığı çalışmada 31 hastada (% 4,4) USG’de karaciğerde parankim ekojenitesinde artış saptanmış ve bu hastalar NAFLD lehine değerlendirilmiştir.

NAFLD spektrumunda hepatosteatozis, basit karaciğer yağlanması olarak kabul edilmektedir. NASH ise ilerleyici karaciğer hastalığı olup; histolojik bulgular; hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişmektedir (71). Basit hepatosteatozis genellikle asemptomatik seyrederken, yüksek ALT düzeyi daha çok NASH bulgusu olarak düşünülmektedir (71).

Obez çocuklarda ve erişkinlerde NAFLD prevalansının yüksek ve giderek artmakta olduğu vurgulanmaktadır (71). İtalya'da yapılan bir popülasyon çalışmasında NAFLD sıklığı % 16,4 iken, obezlerde % 75,8'e çıkmıştır (8). VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan bireylerde NAFLD riskinin 4,6 kat arttığı saptanmıştır (8). Schwimmer ve ark. (78), biyopsi ile NAFLD tanısı koydukları 43 çocuğun % 88'inin obez olduğunu göstermişlerdir. Papandreou ve ark. (79), obez çocukların % 41,8'inde USG ile hepatosteatozis saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise obez çocuklarda karaciğer yağlanma sıklığı araştırılmış ve obez çocukların % 46,9'unda USG ile hepatosteatozis saptamışlardır (80). Çalışmamızda tüm grupta hepatosteatoz oranı % 24 iken, obezitesi olan hastalarımızın % 47'sinde hepatosteatozis tespit edilmiştir.

Literatürde tip 1 DM'li hastalarda % 15-25 oranında obezite saptandığı ve hepatosteatozis gelişiminde obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (81). Çalışmamızda 19 hastada (% 10) obezite saptanmıştır. Obez olan hastalarımızda olmayanlara göre ALT düzeyleri ve hepatosteatozis sıklığı daha yüksek tespit edilmiştir.

Literatürde obezitenin sık görüldüğü tip 2 DM'li hastalarda NAFLD prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada tip 2 DM'li çocuklarda NAFLD sıklığı % 50 oranında saptanmıştır (3).

Çalışmamızda hepatosteatozis saptadığımız hastalarda, hepatosteatozisi olmayanlara göre VKİ düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu hepatosteatozisin obezitenin derecesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastalarımızda kullanılan günlük insülin dozu ile VKİ'leri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Günlük insülin kullanım dozu arttıkça hastaların VKİ'lerinin arttığı gözlenmiştir. İnsülin kullanımının hastalarda anlamlı derecede kilo artışına neden olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (82,83). Literatürde insülin tedavisi sırasında gözlenen kilo alımının muhtemel nedenleri olarak, hastanın diyetle uyumsuzluğu (fazla ve düzensiz yeme) nedeniyle yüksek doz insülin kullanması, tedavi sırasında oluşabilen

hipoglisemi ataklarının besin alımını artırması, insülinin iştah açıcı etkisi ve yine insülinin anabolizan etkisi sıralanmaktadır. De Boer ve ark.'nın (82) çalışmasında, insülin başlanan hasta grubu bir yıl boyunca izlenmiş, hastalarda ortalama 0,8 +/- 0,5 kg kilo artışı saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise insülin kullanan diabetli hastaların bir yıllık izlemi sonucunda % 52'sinde kilo alımının olduğu gösterilmiştir (83). VKİ arttıkça, özellikle obezite durumunda periferik IR'deki artma nedeni ile kısır döngü oluşur. Böylece istenilen tedavi hedeflerine ulaşabilmek için yine insülin dozlarını yüksek tutmak gerekir. Çalışmamızda da obezitesi olan hastalarda, olmayanlara göre günlük kullanılan insülin dozu yüksek saptanmıştır. Bu durum bize büyümekte ve gelişmekte olan tip 1 DM'li hastalarda beslenme düzeninin ve glisemik kontrolün ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Tip 1 DM'li hastalara önerilen günlük kalori, hastaların yaşlarına göre belirlenmiş standart tablo verilerine göre veya vücut yüzeylerine göre hesaplanarak verilmelidir (20). Çalışmamızda boy yaşına uygun kalori hesaplanarak verilmesine rağmen hastalarımızın glisemik kontrollerinin kötü olduğu ve diyetle uyumlarının iyi olmadığı saptanmıştır.

IR'nin NAFLD gelişiminde önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (71). IR varlığında periferik glukoz kullanımı azalır, kan glukoz düzeyi yükselir ve kompensatuar hiperinsülinemi gelişir. Buna bağlı olarak karaciğere FFA girişi artar, de novo lipogenez ve stellat hücre aktivasyonu artarak karaciğerde yağ birikimi ve steatohepatit gelişimi aktive edilir (71). Bu mekanizma tip 1 DM'li obez hastalarda gelişen IR'ye bağlı hepatosteatozisi açıklarken, aynı zamanda IR'nin temel patofizyolojik bozukluk olduğu tip 2 DM'li hastalarda görülen steatozis gelişimini de açıklamaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın IR durumu değerlendirilmemiştir.

Tip 1 DM'li hastalarda görülen hepatik glukojenez ya da NAFLD'nin patogeneğinde, hastaların özellikle hiperglisemi dönemleri sonrası tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülinin, vücut yağ depolarını artırması yanında karaciğerde glikojen ya da yağ birikiminde rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bu hastalarda insülin eksikliği olduğundan karaciğerden VLDL sekresyonu ve periferik yağ dokularından lipoliz yolu ile serum FFA konsantrasyonu artmaktadır. Tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin etkisi ile karaciğerde TG sentezi (de novo lipogenez) artarak yağ birikimi indüklenmektedir (9). İnsülin ayrıca karaciğerde yağ

asidi sentezini uyaran “SREBP-1 gen” transkripsiyonunu artırmaktadır (10). Shimomura ve ark. (10), tip 1 DM’li hastalarda insülin tedavisi sonrası SREBP-1 gen transkripsiyonunun artmasının karaciğer yağlanmasına katkıda bulunduğunu ve bunun DKA’da tedavi amaçlı verilen yüksek doz insülin sonrası görülen karaciğer yağlanmasına yol açan mekanizmalardan biri olabileceğini belirtmişlerdir. Tüm bu çalışmalar, tip 1 DM’li hastaların tedavisinde kullanılan insülinin NAFLD gelişmesinde rol oynadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızda hepatosteatozisi olanlar ile hepatosteatozisi olmayanlar arasında günlük kullanılan insülin dozu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç insülin kullanımının hepatosteatozis gelişimine katkıda bulunmadığını ayırt ettirmektedir.

Mauriac Sendromu ilk kez 1930 yılında kötü kontrollü diabet hastalarında karaciğerde aşırı glikojen birikimine bağlı gelişen hepatomegalinin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır (15). Tip 1 DM’li hastalarda karaciğer ekojenite artışının diğer bir nedeni olan hepatik glukojenezun erişkinlerde görülen Mauriac’s Sendromunun bir varyantı olabileceği bildirilmiştir (11). Bu sendromun diğer komponentleri ise cücelik, cushingoid yüz görünümü, puberte gecikmesi ve hiperlipidemi olarak tanımlanmıştır (3,15).

Kötü kontrollü tip 1 DM’li hiperglisemik hastalarda glukoz insülin den bağımsız olarak pasif difüzyonla hepatositlere geçmektedir. Glukoz karaciğer hücre sitoplazmasında “glukokinaz” enzimi ile geri dönüşümsüz olarak glukoz-6P’a çevrilmektedir. Glukokinaz enzimi insülin ve glukoz kontrolü altında olan bir enzimdir. İnsülin ve kan glukoz artışı enzim aktivitesini artırmaktadır. Oluşan glukoz-6P “glikojen sentaz” enzimi ile glikojene çevrilmektedir. Aktif ve inaktif olmak üzere iki formu olan glikojen sentaz enzimi, “fosfataz” enzimi ile defosforile olarak aktif forma dönüşmektedir. Glikojen sentezinde anahtar rol oynayan fosfataz enziminin aktivitesi kan glukozu ve insülin tarafından artırılmaktadır (3). Bu mekanizmalar kan glukoz düzeyleri yüksek olan tip 1 DM’li hastalarda insülin tedavisi sonrası gelişen hepatik glukojenezdaki glikojen birikimini açıklamaktadır (3,15).

Hepatik glukojenezun kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulduğu için literatürde tip 1 DM’lilerde görülen hepatik glukojenez sıklığı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır (3). Chatila ve ark. (3), kötü glisemik

kontrollü, hepatomegalisi olan, serum ALT düzeyleri yüksek saptanan, takiplerinde ALT düzey yüksekliği devam eden ve çalışılan viral ve otoimmün hepatit markerları negatif olan sekiz tip 1 DM'li adölesan hastaya karaciğer biyopsisi yapmışlardır. Hepsinde hepatik glukojenoz saptamışlardır. Brand ve ark.(11), tip 1 DM tanısı ile izlenen, kötü glisemik kontrolü ve tekrarlayan ketoasidoz atakları öyküsü olan, hepatomegali saptanan ve ALT düzeyleri yüksek olan bir vakanın karaciğer biyopsisinde hepatik glukojenoz saptamışlardır. Tonbenson ve ark. (12), karın ağrısı şikayeti olan, hepatomegali ve ALT düzey yüksekliği saptanan glisemik kontrolü kötü olan 14 tip 1 DM'li çocuk hastanın karaciğer biyopsilerinde; bir hastada hafif derecede hepatosteatozis, bir hastada orta derecede steatohepatitis ve diğer on iki hastada hepatik glukojenoz saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da ALT düzeyi yüksek seyreden, USG'de karaciğer parankim ekojenitesinde 3. derece artış saptanan ve kötü glisemik kontrolü olan bir hastamıza karaciğer biyopsisi yapılmış ve bu hastamızda karaciğerde glikojen birikimi saptanmıştır.

Tip 2 DM'li hastalarda da hepatik glukojenozun görüldüğü gösterilmiştir. Obez olan tip 2 DM'li hastalarda görülen karaciğer metabolizması bozukluklarının daha çok hepatosteatozise sekonder olduğu belirtilse de, obezitesi olmayan tip 2 DM'li hastalarda hepatosteatozisin nadir de olsa görüldüğü, bu hastalarda hepatomegalinin steatozisten çok hepatik glukojenozla bağlı olduğu gösterilmiştir (84-86). Hepatik glukojenozun tip 2 DM'li adölesanlarda özellikle intravenöz insülin tedavisinin uygulandığı ketoasidoz dönemlerinde ya da insülin ihtiyaçlarının arttığı hiperglisemi dönemlerinde görüldüğü gösterilmiştir (87,88).

Tip 1 DM'li hastalarda görülen hepatik glukojenoz ve NAFLD'nin prognozu ve tedavisi hakkında literatürde yeterli çalışma yoktur. Hepatik glukojenozun benign bir hastalık olduğu ve karaciğerde fibrozis gelişme riskinin düşük olduğu, buna karşılık steatohepatit gelişen hastalarda ise % 50'sinde ilerleyici fibrozis geliştiği ve % 15'inde siroz görüldüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (3,15).

Gerek hepatik glukojenozun, gerekse basit hepatosteatozisin tip 1 DM'li hastalarda glisemik kontrolün sağlanması ile gerilediği de bildirilmektedir (2). Yine bu hastaların glisemik kontrolü sağlandıktan sonra mevcut olan hepatomegali ve ALT düzey yüksekliğinin de gerilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14).

El-Karaksy ve ark. (2), 692 tip 1 DM'li çocuk hastanın 27'sinde (% 3,9) ALT düzeyi yüksekliği, 13'ünde (% 1,9) hepatomegali, 31'inde (% 4,4) USG'de karaciğer parankiminde ekojenite artışı saptamışlardır. Yüksek ALT düzeyi saptanan hastaların % 40'ında kötü glisemik kontrol ( $HbA1c > \% 9$ ) tespit etmişlerdir. Bu hastalarda glisemik kontrol sağlanıp dört hafta sonra yapılan kontrollerde yüksek ALT düzeyi saptanan 27 hastanın 16'sında ALT düzeyinin normale döndüğü ve hepatomegali saptanan 13 hastanın 10'unda hepatomegalinin küçüldüğü saptanmıştır.

Hudacko ve ark. (14), tip 1 DM'li ve çok sayıda DKA atağı geçiren, HbA1c düzeyi % 13,3 olan, yüksek ALT düzeyi saptanan, hepatomegalisi olan bir hastanın karaciğer biyopsisinde hepatositlerde yoğun glikojen birikimi saptamışlardır. Bu hastanın glisemik kontrolü sağlandıktan beş ay sonraki kontrolünde hepatomegalisinin olmadığı ve ALT düzeyinin normale döndüğü gözlenmiştir.

Munns ve ark. (15), tip 1 DM'li hastalarda glisemik kontrolün ALT düzeyi yüksekliği ve hepatomegali gelişiminde önemini gösteren iki vaka bildirmişlerdir. Birinci vakada; 13 yaşında, beş yıldır tip 1 DM tanısı ile izlenen, glisemik kontrolü kötü olan, ALT düzeyi yüksek olan, hepatomegalisi saptanan ve biyopsisinde hepatositlerde glikojen birikimi ve makroveziküler hepatosteatozisi olan hastanın glisemik kontrolü sağlandıktan yaklaşık dört hafta sonra hepatomegalisinin saptanmadığı ve ALT düzeyinin normale döndüğü gözlenmiştir. İkinci vakada ise 17 yaşında, 11 yıldır tip 1 DM tanısı ile takipte olan, altı kez DKA tablosunda hastaneye başvuran, hepatomegalisi olan ve ALT düzeyi yüksek seyreden, biyopsisinde mikroveziküler yağ birikimi ve periportal alanlarda glikojen birikimi saptanan hastanın glisemik kontrolü sağlandıktan iki hafta sonra hepatomegalisinin saptanmadığı ve ALT düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir.

Hastalarımızın % 42'sinde (49 hasta) iyi glisemik kontrol, % 58'inde (109 hasta) kötü glisemik kontrol saptanmıştır. Çalışmamızda iyi ve kötü glisemik kontrolü olan hastalar arasında ALT düzeyi yüksekliği ve hepatosteatoz sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

ALT düzeyleri, NAFLD'li hastalarda karaciğer parankim hasarının; steatohepatitisin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (71). Çalışmamızda 10 hastada (% 5) yüksek ALT düzeyi saptanmıştır. Hepatosteatozisi olanların 7'sinde



yüksek ALT düzeyi saptanırken, ALT düzeyi yüksek olanların 7'sinde hepatosteatozis ve hepatomegalisi olan dört hastanın üçünde yüksek ALT düzeyi saptanmıştır. Yüksek ALT düzeyi olan hastaların erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ile geçmekte oldukları gösterilmiştir (4). ALT düzeyleri yüksek olan hastalar yakından takip edilmelidir. Bu nedenle çalışmamızda USG'de ekojenik karaciğer saptanan, ALT düzeyleri yüksek seyreden ve hepatomegalisi olan hastaların hepsi pediatrik gastroenteroloji bilim dalı ile konsulte edilmiştir. ALT düzeyi yüksek olan hastalar, yüksek ALT düzeyine neden olabilecek enfeksiyon, viral hepatit ya da ilaç alımı gibi nedenler ekarte edilmek amaçlı iki hafta sonra kontrole çağrılmıştır. Yüksek ALT düzeyi devam eden hastaların hiçbirinde etyolojiye yönelik çalışılan viral hepatit belirteçleri (HbsAg, antiHCV), otoimmün hepatit parametreleri (ASMA, ANA, LKM, Liver soluble antijen) ve çöliak hastalığı parametreleri (Doku transglutaminaz Ig A, total Ig A) pozitif bulunmamıştır. Bu hastalar klinik takibe alınmıştır.

Araştırmamızda yüksek ALT düzeyi olan hastalarda, olmayanlara göre VA, VKİ ve TG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Takaike ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada da çalışmamızla benzer bir sonuç bulunmuştur. Tip 1 DM'li 50 hastanın 13'ünde karaciğer transaminazlarında yükseklik saptamışlardır. ALT düzeyleri normal olan ve yüksek olan iki grup karşılaştırıldığında; yüksek ALT düzeyi olan hastalarda, olmayanlara göre TG düzeylerinin anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir.

Manco ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (89), NAFLD tanısı ile izlenen hastaların çoğunda hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü ile karakterize dislipidemi olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda hipertrigliseridemi olan hastalarda, olmayanlara göre ALT düzeyleri daha yüksek saptanırken, hepatosteatozisi olan hastalarla olmayanlar arasında TG yüksekliği açısından fark saptanmamıştır. Literatürde obez çocuklarda yapılan bir çalışmada da hipertrigiseridemi olan hastalarla hipertrigliseridemi olmayanlar arasında hepatosteatoz sıklığı açısından farklılık saptanmamış ve çalışmamızla benzer sonuç bulunmuştur (71). Çalışmamızda HDL-C düzeyleri düşük olan hastalarda, olmayanlara göre hepatosteatozis sıklığı açısından fark saptanmazken, ALT düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda USG'de hepatosteatozisi olan ancak ALT düzey yüksekliği saptanmayan hastalarımız basit hepatosteatozis olarak değerlendirilerek, pediatrik gastroenteroloji bilim dalı ile konsulte edilmiş ve takibe alınmıştır. USG ile karaciğer parankiminde ekojenite saptanan, evre 3 hepatosteatoz olarak değerlendirilen, ALT düzeyinde yükseklik olan ve kontrol takiplerinde ALT yüksekliği devam eden bir hastamıza ise pediatrik gastroenteroloji bilim dalı tarafından karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Biyopside hepatik glukojenoz tespit edilmiştir.

Hastalarımızın USG ile ekojenite artışı hepatosteatozis lehine değerlendirilmiştir. Hepatosteatozis ve hepatik glukojenoz ayrımı kesin olarak biyopsi ile yapılabilmektedir. Çalışmamızda ise sadece bir hastaya biyopsi yapılmıştır. Bu durumun çalışmamıza sınırlılık getirdiği kanaatindeyiz. Ancak tüm sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde hepatosteatozisin obezite ile ilişkili olduğunun saptanması bu hastalarda yaptığımız değerlendirmenin doğru olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda tip 1 DM'li çocuk ve adölesanlarda yüksek oranda NAFLD saptanmıştır. 10 hastada yüksek ALT düzeyi saptanmıştır. Hastalarımızın % 58'inde kötü glisemik kontrol olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda iyi ve kötü glisemik kontrolü olan hastalar arasında ALT düzey yüksekliği ve hepatosteatoz sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

19 hastada (% 10) obezite saptanmış, obezitesi olan hastalarımızın ise % 47'sinde hepatosteatozis saptanmıştır. Hepatosteatozisli hastalarda, VKİ'nin hepatosteatozisi olmayanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca VKİ'si yüksek olan hastalarda, olmayanlara göre ALT düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu ALT düzey yüksekliği ve hepatosteatozis gelişiminde obezitenin önemli bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir.

Ayrıca VKİ'si yüksek olan hastalarımızda günlük insülin kullanım dozunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum anabolizan etkisi olan insülinin günlük yüksek doz insülin kullanan hastalarda VKİ'yi artırdığının bir göstergesidir. Çalışmamızda iyi ve kötü glisemik kontrolü olan hastalar arasında ALT düzey yüksekliği ve hepatosteatoz sıklığı açısından fark saptanmazken; gerek hepatosteatozis saptanan, gerekse yüksek ALT düzeyi saptanan hastalarda VKİ'nin anlamlı oranda yüksek saptanması; obezitenin ve VKİ'nin karaciğer fonksiyonları ve

yapısını etkilemede glisemik kontrolden daha önemli bir faktör olduğunu, tip 1 DM’li hastalarda dengeli beslenme ve diyetle uyumun önemini göstermektedir. Hepatosteatozisi ve yüksek ALT düzeyi olan tip 1 DM’li bu çocuklar erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ile geçmektedirler. Bu nedenle tip 1 DM’li bu hastalarda büyüme gelişmenin sağlanması, komplikasyonların önlenmesi yanında hepatosteatozis gelişiminin önlenmesi açısından diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya uygun vakalarda farmakolojik tedavi planlarının yapılması ve düzenli takibi gereklidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalı tarafından tip 1 DM tanısı ile izlenen, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 93 kız, 95 erkek toplam 188 çocuk ve adölesan çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların 84'ü prepubertal, 104'ü pubertal dönemde idi.
3. Ortalama HbA1c düzeyi % 8 (4-18) idi. Hastaların % 58'inde (109 hasta) orta ve kötü glisemik kontrol, % 42'sinde iyi glisemik kontrol saptandı.
4. USG ile hastaların % 24'ünde (45 hasta) hepatosteatozis saptandı.
5. Hepatosteatozis saptadığımız tüm hastalarda viral hepatit belirteçleri çalışıldı ve hiçbir hastada pozitif değer saptanmadı.
6. Hepatosteatozisi olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak VKİ ve ALT düzeyleri daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ).
7. Hepatosteatozisi olanlar ile olmayanlar arasında TG, HDL-C, HbA1c düzeyleri farklı değildi ( $p>0,05$ ).
8. Hepatosteatozis saptanan hastaların % 93'ünde (42 hasta) hafif derecede hepatosteatozis saptandı.
9. Hastaların dördünde hepatomegali saptandı. Hepatomegalisi olan dört hastanın üçünde ALT düzey yüksekliği saptanırken, ikisinde hepatosteatozis saptandı.
10. Yüksek ALT düzeyi ( $ALT \geq 40$ ) 10 hastada (%5) saptandı.
11. Yüksek ALT düzeyi olanlarda, olmayanlara göre hepatosteatozis sıklıkları yüksek olarak saptandı ( $p<0,001$ ).
12. ALT düzeyi yüksek olanlarda, olmayanlara göre VA, VKİ, AST ve TG düzeyleri daha yüksek saptandı ( VA ve VKİ için  $p<0,05$ , AST ve TG için  $p<0,001$ ).
13. ALT düzeyi yüksek olanlarla olmayanlar arasında HbA1c düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
14. ALT düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanan ve kontrol takiplerinde ALT düzey yüksekliği devam eden hastalarda etyolojiye yönelik çalışılan viral hepatit belirteçleri (HbsAg, antiHCV), otoimmün hepatit parametreleri (ASMA, ANA, LKM, Liver soluble antijen) ve çöliak hastalığı parametreleri (Doku transglutaminaz Ig A, total Ig A) hastaların hiçbirisinde pozitif bulunmadı.

15. Hepatosteatozis sıklığı kızlar ve erkeklerde farklı değildi (kızlarda % 27, erkeklerde % 20  $p>0,05$ ).

16. Erkeklerde istatistiksel olarak boy daha uzun, AST düzeyleri daha yüksek idi ( $p<0,05$ ). Diğer parametreler için cinse göre farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

17. Çalışmamızda USG'de karaciğer parankiminde ekojenite artışı saptanan ve ALT düzeyleri yüksek olan bir hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve hepatik glukojenoz saptandı.

18. Çalışmamızda hastaların % 10'unda (19 hasta) obezite saptandı.

19. Çalışmamızda obezitesi olanlarda, olmayanlara göre ALT düzey yüksekliği, hepatosteatozis ve hipertrigliseridemi sıklıkları daha yüksek saptandı (hepatosteatozis ve hipertrigliseridemi için  $p<0,05$ , ALT düzeyi için  $p<0,01$ ).

20. Obez hastaların % 47'sinde hepatosteatozis saptandı.

21. Obez olan hastalarda, olmayanlara göre günlük kullanılan insülin dozu daha yüksek saptanırken ( $p<0,05$ ), HbA1c düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

22. 34 hastada (% 18) hipertrigliseridemi saptandı. Hipertrigliseridemisi olanlar ile olmayanlar arasında hepatosteatozis sıklığı açısından farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ), hipertrigliseridemisi olanlarda ALT düzeyleri daha yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ).

23. Çalışmamızda dokuz hastada HDL-C düşüklüğü saptandı. HDL-C düzeyi düşük olan hastalarda, olmayanlara göre ALT düzeyleri daha yüksek saptandı ( $p<0,01$ ).

24. Korelasyon analizinde TG ile VA ( $r=0,2$ ,  $p<0,001$ ), VKİ ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), HbA1c ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ), ALT düzeyleri (sırasıyla  $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

25. HDL-C ile VKİ ( $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ), TG ve ALT düzeyleri (sırasıyla  $r=-0,2$ ,  $p<0,05$  ve  $r=-0,5$ ,  $p<0,01$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

26. VKİ ile ALT ve total kolesterol düzeyleri (sırasıyla  $r=0,1$ ,  $p<0,01$  ve  $r=0,1$ ,  $p<0,01$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

27. Kullanılan günlük insülin dozu ile VKİ ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

28. HbA1c düzeyi ile total kolesterol (  $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ), TG ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) ve LDL-C düzeyleri ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

29. AST ile ALT düzeyleri ( $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

30. Glukoz düzeyi ile total kolesterol ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ), LDL-C ( $r=0,2$ ,  $p<0,01$ ) ve TG düzeyleri ( $r=0,1$ ,  $p<0,05$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

31. Total kolesterol düzeyi ile LDL-C ve TG düzeyleri ( sırasıyla  $r=0,6$ ,  $p<0,001$  ve  $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Wyatt D. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2007; 1947-72.
2. El-Karaksy HM, Anwar G Esmar G et al. Prevalance of hepatic abnormalities in a cohort of Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2010; 11: 462-70.
3. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine* 1996; 75: 327-33.
4. Roberts EA. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *Journal of Hepatology* 2007; 46: 1133-42.
5. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 615-25.
6. Tilg H, Moschen AR. Insülin resistance, inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008; 19: 371-9.
7. Papandreu D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 409-15.
8. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18: 1089-104.
9. Takaike H, Uchigata Y, Iwasaki N, Iwamoto Y. Transient elevation of liver transaminase after starting insulin therapy for diabetic ketosis or ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes type diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 64: 27-32.
10. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *The Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 30028-32.
11. Brand M, Elving L, Drenth JP, Krieken JH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009; 67: 394-6.

12. Tonbenson M, Chen YY, Brunt E et al. Glycogenic hepatopathy: an under recognized hepatic complication of diabetes mellitus. *The American Journal of Surgical Pathology* 2006; 30: 508-13.
13. Tomihira M, Kawasaki E, Nakajia H et al. Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in a patient with type 1 diabetes: genetic analysis of the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 65: 175-82.
14. Hudacko RM, Manoukian AV, Manoukian AV, Schneider SH, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2008; 22: 329-30.
15. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenesis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *Journal of Paediatrics Child Health* 2000; 36: 449-52.
16. Abacı A. Tip 1 diabetli adölesanlarda insülin pompa uygulamasının klinik ve metabolik parametreler üzerine etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir, 2007.
17. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 341-2.
18. Altıparmak MA, Apaydın S. Diabetes Mellitus. In: Yenigün M, Altuntaş Y editors. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2001: 637-96.
19. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-58.
20. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatric Clinics North of America* 2005; 52: 1553-78.
21. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of insulin-dependent diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 22: 411-26.
22. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors. *Pediatric Endokrinoloji*, 1. Baskı. Kayseri Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 415-55.



23. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults. 1997. *American Journal Preventive Medicine* 2006; 30: 371-7.
24. Satman I, Yılmaz T, Şengul A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
25. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd, 2005; 10: 436-91.
26. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F editor. *Pediatric Endocrinology*. New York (USA): Marcel Dekker, 2003; 611-51.
27. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000; 355: 873-6.
28. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-26.
29. LaPorte RE, Matsushima M and Chang YF. Prevalence and incidence of insulin dependent diabetes. Bethesda (MD): National Institutes of Health. 1995; 37-46.
30. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-403.
31. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 3: 3-8.
32. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 403-10.
33. Escobar O, Becker DJ, Drash AL. Manangement of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F editor. *Pediatric Endocrinology*. New York (USA): Marcel Dekker, 2003; 653-67.

34. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A editor. *Pediatric Endocrinology*. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science, Philadelphia, 2002; 323-66.
35. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2004; 20: 429-37.
36. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence <http://www.ispad.org/>. 2000.
37. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2002; 2: 347-53.
38. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia* 1998; 41: 1151-6.
39. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. Best Practice and research. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 15: 279-91.
40. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metabolism Reviews* 1998; 14: 111-28.
41. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; 89: 6257-65.
42. Schatz D, Krischer J, Horne G et al. Islet cell antibodies predict insulin dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *The Journal of Clinical Investigation* 1994; 93: 2403-7.
43. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *Journal of Autoimmunity* 1997; 10: 257-60.
44. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus associated autoimmunity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002; 31: 391-410.
45. Winter WE, Haris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. *Clinical Diabetes* 2002; 20: 183-91.

46. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Reviews of Infection Disease* 1985; 1: 170-6.
47. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 652-7.
48. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1319-24.
49. Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *The Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 699-705.
50. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA et al. Childhood vaccinations, vaccination timing and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: 12.
51. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988;37: 1625-32.
52. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 288-95.
53. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-9.
54. Pietropaolo M, Castano L, Babu S et al. Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes associated autoantigen. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 359-71.
55. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
56. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *The American Journal of the Medical Sciences* 1989; 297: 174-5.

57. Alberti KGM, Zimmet PZ. For the World Health Organization Consultation, Definition, Diagnosis and Classification of DM provisional report of WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-53.
58. The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl.1): 5-10.
59. Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 101-7.
60. American Diabetes Association Position Statement 2007 Diagnosis and Classification of DM. *Diabetes Care* 2007; 30: 42-7.
61. Global International Diabetes Federation (IDF) 2011 Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. *Pediatric Diabetes* 2011; 12 (Suppl.15): 1-152.
62. Eşenli H. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında sensorinöral işitme kaybı. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa, 2011.
63. Yenigün M. Diyabetik nefropati, metabolik yönleriyle diyabetes mellitus ve hipertansiyon. Mart Matbaası s.296, İstanbul, 1997.
64. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427-49.
65. Wolfsdorf JJ. Improving diabetes control in adolescents. *Diabetes Care* 1999; 22: 1767-8.
66. Aly T, Devendra D, Eisenbarth GS. Immunotherapeutic approaches to prevent, ameliorate, and cure type 1 diabetes. *American Journal of Therapeutics* 2005; 12: 481-90.
67. Lipton R, LaPorte RE, Becker DJ et al. Cyclosporin therapy for prevention and cure of IDDM. Epidemiological perspective of benefits and risks. *Diabetes Care* 1990; 13: 776-84.
68. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 706-17.
69. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2006; 8: 26-30.

70. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. *Journal of Postgraduate Medicine* 2005; 51: 68-71.
71. Kirel B. Pediatrik endokrinolojiye başvuran obez çocuk ve adölesanlarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin resistansı ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.
72. Donnelly KL, Smith CI, Schwanzenberg SJ, Jessurun J, Bold MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 1343-51.
73. Nobili V, Manco M, Clampalini P et al. Metformin use in children with non-alcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 1168-76.
74. Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004; 4: 53-62.
75. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Baş F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1635-41.
76. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 195-8.
77. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004; 445-67.
78. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Pediatrics* 2003; 143: 500-5.
79. Papandreou D, Rousso I, Malindretos P et al. Are saturated fatty acids and insulin resistance associated with fatty liver in obese children? *Clinical Nutrition* 2008; 27: 233-40.

80. Semiz S, Bican M, Sabir N, Semiz E. Çocukluk çağı obezitesinde karaciğer yağlanması vücut yağı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi. Milli pediatri kongresi Fin-Türk pediatri günleri 2006 Antalya.  
<http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-217.html>.
81. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 1-2.
82. De Boer H, Keizer J, Verschoor L. Glisemic control without weight gain in insulin requiring type 2 DM one year results of the GAME regimen. *Obesity and Metabolism* 2006; 8: 524-30.
83. Demirel M. İnsülin tedavisi başlanan diabet hastalarında kilo değişimi ve bunu etkileyen parametrelerin irdelenmesi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Şefliği Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
84. Reinberg MH, Lipson M. The association of Laennec's cirrhosis with diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1950; 33: 1195-201.
85. Araki E, Kahn CR, Shichiri M. Structure and regulation of the insulin receptor substrate-1 (IRS-1). In: Sakamoto N, Alberti KGMM, Hotta N editors. *Pathogenesis and Treatment of NIDDM and its Related Problems*. Elsevier Science B.V. 1994: 243-9.
86. Wasastjerna C, Reissell P, Karjalainen J, Ekelund P. Fatty liver in diabetes. *Acta Medica Scandinavica* 1972; 191: 225-8.
87. Middleton GD, Hockaday TDR. Glycogen-Laden hepatomegaly in diabetes. *Diabetologia* 1965; 1: 116-20.
88. Morrison EYSA, Mckanzie K. The Mauriac syndrome. *The West Indian Medical Journal* 1989; 38: 180-2.
89. Manco M, Bottazzo G, De Vito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Journal of American College of Nutrition* 2008; 27: 667-76.

