

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP I DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN KARDEŞLERİNDE
DİABET GELİŞİMİNİN ERKEN DÖNEMDE SAPTANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Suzan Şimşek

Trabzon-2005

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP I DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN KARDEŞLERİNDE
DİABET GELİŞİMİNİN ERKEN DÖNEMDE SAPTANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Suzan Şimşek

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN

Trabzon-2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus: Tanım.....	3
2.2. Sınıflama.....	3
2.3. Tip 1 DM-Alt Grupları.....	4
2.4. Tip 1 DM-Epidemiyoloji.....	4
2.4.1. Tip 1 DM-İnsidans.....	4
2.4.2. İnsidansı Etkileyen Faktörler.....	5
2.5. Tip 1 DM-Etyoloji ve Patogenez.....	6
2.5.1. Genetik Yatkınlık.....	7
2.5.2. Otoimmünite.....	9
2.5.2.1. T Hücreli İmmünite.....	9
2.5.2.2. B Hücreli İmmünite.....	10
2.5.3. Çevresel Faktörler.....	12
2.5.3.1. Viruslar.....	13
2.5.3.2. Beslenme.....	13
2.6. Tip 1 DM'un Dönemleri.....	14
2.7. Tip 1 DM Önlenebilir mi?.....	16
3. MATERYAL ve METOD.....	19
3.1. Çalışma Grubu Ve Amacı.....	19
3.2. Çalışma Planı.....	19
3.3. Biyokimyasal Yöntemler ve Araştırma Kitleri.....	21
3.4. Çalışmanın Sınırlamaları.....	21
3.5. Çalışma Etiği.....	21
3.6. İstatistiksel Yöntemler.....	22

4. BULGULAR	23
4.1. Tip 1 DM'lu Hastaların Özellikleri.....	23
4.2. Tip1 DM'lu Hastaların Kardeşlerinde Yapılan İşlemler	24
4.3. İVGTT Pozitif Vakaların Tip 1 DM'lu Kardeşleri.....	30
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	40
7. TÜRÇE ÖZET.....	42
8. İNGİLİZCE ÖZET	44
9. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

DM	: Diabetes mellitus
ADA	: Amerikan Diabet Birliği
IDDM	: İnsüline bağımlı diabetes mellitus
NIDDM	: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
MODY	: Çocukların erişkin tipi diabeti
LADA	: Latent otoimmün diabetes mellitus
MHC	: Mayor Histokompatibiliti Kompleks (Doku Grubu)
HLA	: Human lökosit antijen
ICA	: Adacık hücresi antikoru
IAA	: Anti insülin antikor
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
IVGTT	: İntravenöz glukoz tolerans testi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
FPIR	: İlk faz insülin salgılanımı
BB Sıçanı	: Bio-breeding sıçanı
NOD Sıçanı	: Non-obez diabetik sıçan
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
P(ADPR)P	: Poliadenozin difosfat ribot polimeraz
DPT	: Diabet prevensiyon trial (Diabetten korunma çalışması)
SD	: Standart deviasyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), bulaşıcı hastalıklar dışında dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biridir (1, 2) . Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, DM görülme oranı ülkeden ülkeye % 2 - % 5 arasında değişmektedir (3). Bu oran, etnik gruplara göre de değişmektedir. Malta'da, Pima'lı yerlilerde ve Arizona'lılarda çok yüksektir. Greonland ve Alaska'da ise hem az görülmekte hem de hafif seyretmektedir. DM'un ülkemizde görülme oranı % 1 - % 2 arasındadır (4, 5). Bu oran gelişmekte olan ülkelerde saptanan oranlarla benzerlik göstermektedir. Dünyada ve Türkiye'de DM ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, toplumda erken dönemde tespit edilemeyen, asemptomatik kalan hasta popülasyonunun büyüklüğünü göstermesi açısından oldukça önemlidir(3). Enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi bu gruptaki hastalıklarda da etkin bir korumanın, hastalıktan etkilenen kişilerin tek tek tedavisinden daha ucuz ve verimli olacağı bilinmektedir.

DM; kan şekeri yükselmesi ile sınırlı olmayıp retina, böbrekler ve periferik sinirlerde ilerleyici lezyonlara, koroner, serebral ve alt ekstremitelere ait arterlerde ağır ateroskleroza ve damarsal sorunlara yol açan kronik, karmaşık bir hastalıktır (6, 7). Yaygınlığı ve klinik gidişi göz önüne alındığında, yol açtığı komplikasyonlar, erken ölümler, para ve işgücü kayıpları nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Bu kadar yaygın ve maliyeti yüksek bir sağlık sorunu olmasının yanı sıra, değişen çevresel faktörlerin etkisiyle görülme sıklığının son yıllarda şaşırtıcı derecede artmakta olması da endişe yaratmaktadır.

Günümüzde DM ile ilgili çabalarımız, daha çok hastalığın ve komplikasyonlarının uygun tedavisine yöneliktir; etkin bir primer korunma ise esas hedef olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için her şeyden önce hastalığın nedenlerinin ve risk faktörlerinin iyi tanımlanması gerekir. Ancak bunların engellenmesi yoluyla hastalığa yakalananların sayısı azaltılabilir. Bu nedenlerin ve risk faktörlerinin tanımlanması için bazı laboratuvar araştırmaları ile birlikte epidemiyolojik araştırmalar yararlı ve yol gösterici bilgiler sağlamaktadır.

Bir başka çalışılması gereken konu da; hastalığın henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan tanınması ve bu tür vakalarda DM'un ortaya çıkmasını engelleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygın bir şekilde kullanıma sunulmasıdır.

Bu çalışmada, Tip 1 DM'lu hastalarımızın prelinik dönemdeki kardeşlerini saptamayı amaçladık. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde prelinik DM riskini araştırdık. Prelinik DM tespiti durumunda vakalara tedavi başlayıp, aşikar DM gelişimini engellemeyi amaçladık.

Prelinik DM ile ilgili bir çalışma ülkemizde henüz yapılmamış olup, bizim çalışmamız bu konuyla ilgili ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus: Tanım

DM; insülin eksikliğinin ya da rezistansının neden olduğu kronik hiperglisemiye verilen isimdir. Daha çok bir karbonhidrat metabolizma hastalığı olarak bilinmekle birlikte protein ve yağ metabolizmasını da etkileyen bir hastalıktır (8).

2.2. Sınıflama

Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta etyolojik sınıflama

Tip 1 DM (IDDM)

Otoimmün (Tip 1A)

İdiopatik (Tip 1B)

Tip 2 DM (NIDDM)

Bozulmuş Glukoz Toleransı

Gestasyonel DM

Diğer Spesifik Tipler

Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt (MODY 1, 2, 3)

İnsülin fonksiyonunda genetik defekt

Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreas kanseri, kistik fibrozis, pankreatit)

Endokrinopatiler (Cushing sendromu gibi)

İlaç veya kimyasal ajana bağlı (steroid gibi)

Enfeksiyon (Rubella, Coxaki, CMV gibi)

Diğer genetik sendromlar

IDDM: İnsüline bağımlı DM (insülin dependent DM)

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan DM (noninsülin dependent DM)

MODY: Çocukların erişkindekine benzer diabeti

Amerikan Diabet Birliği (American Diabetes Association: ADA'nın 1997'deki sınıflaması) tarafından yapılan ve günümüzde kullanılmakta olan sınıflama Tablo 1' de sunulmuştur (10).

Daha önceki sınıflamalarda tip 1 ve tip 2 DM ayırımında daha çok patogenetik mekanizmalar kullanılmaktayken 1980'li yıllardan sonra bu deyimlerin insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ile eş anlamlı kullanılması kabul edildi. Erişkinlerde 1980'den itibaren latent otoimmün DM (LADA) tanımlanmış olup 1990'dan sonra ise LADA ya da tip 1.5 DM ismi kullanılmaya başlamıştır (11,12).

2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus (IDDM)-Alt Grupları

Tip 1 DM şiddetli insülin eksikliği ile karakterize bir metabolik hastalıktır (7). Bu nedenle sürekli olarak egzojen insülin alımı gereklidir. Hastalık çoğunlukla çocukluk çağında başlar, ancak bütün yaş gruplarında da tanımlanmıştır. Tip 1 DM ; pankreastaki beta hücre adalarının, immün mekanizmalarla tahribatı sonucu ortaya çıkar (Tip 1A) (7). Belirgin tip 1 DM'u olan hastaların bazılarında otoimmüniteyi destekleyen bir kanıt bulunamamış, beta hücre yıkımının nedeni aydınlatılamamıştır (7, 16-19). Bu idiopatik sınıf (Tip 1B), beta hücre yıkımının nedenlerinin bilindiği; ilaç alımı, kimyasal ajanlar, viruslar, mitokondrial gen defektleri, pankreatektomi, abdomene iyonize radyasyon gibi durumlardan ayrı bir yerde tutulmalıdır.

- Tip 1 DM 1. Otoimmün (Tip 1A) DM
2. İdiopatik (Tip 1B) DM
3. Diğerleri şeklinde üç gruba ayrılabilir.

2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus-Epidemiyoloji

2.4.1. İnsidans

Tip 1 DM genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetik çekmesiyle başlayan otoimmün beta hücre inflamasyonu sonucu gelişmektedir. Hastalığın görülme sıklığının ülkelere göre değişkenlik göstermesi ve son yıllarda küçük yaştaki çocuklardaki insidansın daha fazla artması dikkatleri epidemiyoloji-etyoloji ilişkisine yöneltmiştir.

Epidemiyolojik araştırmalar hem hastalığın sıklığı ve bu sıklığın yıllara göre değişkenliği konusunda bilgi vermekte hem de Tip 1 DM etyolojisi ile ilgili olayların tanımlanmasında katkıda bulunmaktadır.

Hastalığın sıklığı ve seyri ırklara, ülkelere, bölgelere ve yaşa göre farklıdır. Ülkeler ve bölgeler arasında Tip 1 DM insidansı bakımından 20-60 kata ulaşan farklılıklar bulunmaktadır (22, 23). Dünya Sağlık Örgütü DIAMOND Proje Grubu'nun verilerine göre Tip 1 DM insidansı Asya, Okyanusya ve Güney Amerika'da düşük; Avrupa'da ise yüksektir (14, 15, 24). En düşük DM insidansı Kore, Meksika ve Japonya'dan, en yüksek insidans ise Finlandiya'dan bildirilmektedir (14, 25-28). Amerika'da DM prevalansı okul çağı çocuklarında 1000'de 1.9 düzeyindedir. İnsidans Finlandiya'da 100.000'de 40 civarında iken Japonya'da 100.000'de 1 civarındadır.

Ülkemizde çocukluk çağında Tip 1 DM insidansını gösteren veriler yakın zamanda Ulusal Diabet Programı Çocukluk Çağı Diabeti Grubu'nca 1996'dan itibaren başlatılan çalışmalar çerçevesinde elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre ülkemizde 18 yaş altındaki çocuklarda Tip 1 DM insidansı 100.000'de 2.52 olarak bulunmuştur (29). Bu çalışmada elde edilen insidans rakamı Avrupa ülkelerine göre oldukça düşüktür. Bin dokuz yüz doksan yedi yılında yapılan kronik hastalıklar epidemiyolojisi araştırmasında (Ro-Codec) 0-16 yaş grubundaki 46813 çocuktan 19'unda diabet saptanmış ve çocukluk çağında DM sıklığı 1000'de 0.40 olarak bulunmuştur (30). Türkiye'de son yıllarda yapılmış sınırlı çalışmalar, insidansın yüksek olmadığı ve komşu ülkelere (Yunanistan'da yılda 100.000'de 4.5) benzer olduğu izlenimini vermektedir.

2.4.2. İnsidansı Etkileyen Faktörler

Tip 1 DM iki yaş grubunda pik yapar. Birincisi 5-7 yaş grubu ikincisi puberte dönemidir (7, 13, 31, 33). Birinci pik döneminden okula başlama ve toplu halde yaşamaya bağılı olarak enfeksiyon ajanları ile temas artımı sorumlu tutulmaktadır. Tip 1 DM'un peripubertal dönemde sık görülmesi çocuğun yeni bir endokrinolojik yapılanma dönemine girmesine (başta büyüme hormonu olmak üzere anti-insülin hormonların artması) ve artan stres yoğunluğuna bağlanmaktadır. Artan anti-insülin hormonların ve stresin otoimmün harabiyeti hızlandırdığı düşünülmektedir. Tip 1 DM'un infant döneminde de giderek artan sıklıkta görülebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur (35).

İnsidans bakımından kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Sosyoekonomik durumun hastalıkla ilişkisi bulunamamıştır.

Tip 1 DM insidansı yıllık ortalama sıcaklığın düşük olduğu (Ekvator'dan uzak) bölgelerde yüksektir (35). Bunun tek istisnası Sardinya Adası'dır. Benzer şekilde Tip 1 DM insidansı ve Tip 1 DM'lu çocukların ketoasidoz tablosu ile başvurma oranı kış aylarında artmaktadır. Tip 1 DM sıklığı ile iklim arasındaki bu ilişki yaşam şekli farklılıkları yanında esas olarak viral enfeksiyonların epidemiyolojisi ile açıklanmaktadır. Bunların yanında kış aylarında güneşli saat süresindeki azalma ile (D vitaminin muhtemel koruyucu etkisi nedeniyle) (1, 36) Tip 1 DM sıklığı artmaktadır (37).

2.5. Tip 1 Diabetes Mellitus-Etyoloji ve Patogenez

Bu hastalığın klinik bulgularının başlamasının nedeni insülin sekresyonundaki ani düşüştür. Normal insanlarda, beslenme sonrası insülin sekresyonu nöral, hormonal ve kan şekereğine bağlı mekanizmalarla ayarlanmaktadır. İnsülin salgılanması postprandial anabolik fazda artar, açlık halinde yani katabolik fazda azalır. Ancak her zaman minimal, bazal seviyede insülin salınımı mevcuttur. İnsülin sekresyonundaki progressif yetmezlik başlangıçta, postprandial hiperglisemi tablosu ile ortaya çıkar. Daha sonra şiddetli insülin yetmezliği ile aşırı endojen glukoz üretimi ve açlık hiperglisemisi görülür. İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein, yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük olduğunda depolardan substratların mobilizasyonu (glikojenoliz, lipoliz, proteoliz) artar, dokuların glukozu alması bozulur ve kan şekeri yükselir. Başlangıçta plazma bazal insülin seviyesi normal bulunabilir. Ancak insülin üretimi zamanla azaldığından yemeklerden sonra insülin sekresyonu artışı giderek azalıp ortadan kalkar. Bu süre birkaç aydan birkaç yıla kadar değişebilir. Bu hastalarda semptomatik Tip 1 DM gelişiminden önceki insülin sekresyon rezervi normalin % 20'sinden daha azdır. Plazmada Glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD65) ve insülin antikoru gibi birçok immün kökenli moleküller saptanabilir.

Tip 1A DM'a neden olan beta hücre harabiyetinin biyolojik temelleri son zamanlarda yapılan araştırmalarla büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu araştırmalar, beta hücre harabiyetinin genetik yatkınlık zemininde oluşan otoimmün bir inflamasyona bağlı olduğunu göstermektedir (38-40).

Tip 1 DM kliniği ani olarak başlamakla birlikte hastalığın gelişim aşamaları bu kadar hızlı değildir.

Etyopatogenez:

1. Genetik yatkınlık
2. Otoimmünite (T cell otoimmünite)
3. Uzun süreli insülinitis göstergeleri (B cell otoimmünite-Otoantikorlar)
4. Çevresel tetikleyici faktörler:

2.5.1. Genetik Yatkınlık

Tip 1 DM günümüzde genetik olarak programlanmış bir otoimmün hastalık olarak nitelendirilmektedir (35). HLA grupları ile Tip 1 DM arasındaki ilişkinin bulunması, Tip 1 DM genetiği ile ilgili önemli bir aşama olmuştur. Aile bireylerinde Tip 1 DM olması ve bazı riskli HLA antijenlerinin bulunması hastalığın oluşumu açısından çok önemlidir.

Diabetin oluşumunda yalnızca HLA markırlarını genetik olarak olarak suçlamak yanlış olur (41-43). Tip 1 DM hastalarının % 90-95 civarı HLA DR3/DR4 taşıırken % 5-10'u ise ne HLA DR3 ne de HLA DR4 antijenlerine sahip değildirler.

Tip 1 DM'lu kişilerin birinci derece yakınlarında DM gelişme riski 1/20'dir (7). Anne Tip 1 DM'lu olduğunda çocuklarında DM ortaya çıkma ihtimali % 2-3 iken, baba Tip 1 DM'lu olduğunda bu risk % 4-6'ya çıkmaktadır (44, 45). Bu farkın nedeni bilinmemektedir. Hem anne, hem de baba DM'lu ise çocuklarında risk % 2-5'tir. Tip 1 DM etyolojisinde genetik faktörlerin rolü ile ilgili en önemli kanıt monozigotik ikizlerden birinde DM olduğunda diğerinde % 30-50 arasında DM gelişme riski olmasıdır (7). Tip 1 DM hastalığı olan bir kişinin kardeşleri için bu risk % 6'dır.

HLA yani doku antijenleri bilindiği gibi tüm hücrelerimizde üzerinde bulunan antijenlerdir ve doku tipini belirlerler. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alırlar (7, 35, 41, 46). Major Histocompatibility Complex (MHC) I ve II olarak bilinirler. Sınıf I antijenler HLA-A, B, C serileridir. Sınıf II antijenler HLA DR, DQ ve DP serileridir. HLA Klas I molekülleri dimerik proteinler olup tüm çekirdekli hücreler ve trombositlerin yüzeylerinde bulunurlar. Fonksiyonları antijenik peptidleri sitotoksik ve supresör T lenfositlerine sunmaktır. HLA Sınıf II molekülleri de dimerik yapıda olup immün

kompetan hücrelerde monosit, makrofaj, lenfositler ve dendritik hücrelerin üzerinde yer alırlar. Bu moleküller antijenik peptidleri yardımcı T lenfositlerine sunarlar.

Tip 1 DM'a genetik yatkınlık sağlayan HLA tipleri Sınıf II olanlardır. Ancak HLA tiplerinin DM'a genetik yatkınlığın ancak % 40-60'ından sorumlu olduğu ve 15 ayrı kromozomda tanımlanan HLA dışı pek çok genin de patogeneze rolü olduğu bilinmektedir (1, 41, 42, 47, 48).

Sınıf II HLA tiplerinden olan DR3 ve DR4 tip 1 DM'un klasik genetik göstergeleridir. Normal popülasyonda bu HLA gruplarına % 30-35 oranında rastlanırken tip 1 DM'luların % 90-95'inde rastlanır. Buna göre bu HLA gruplarına sahip kişilerin % 20-30'unda tip 1 DM gelişir.

HLA DR3/DR4 antijenlerinden birine sahip bireyde tip 1 DM gelişme riski 2-3 kat artmıştır. Buna karşın ikisinin birden bulunması durumunda bu risk 7-10 kat artmıştır. Riskli HLA grubuna sahip bir bireyin kardeşinde de tip 1 DM var ise hastalık gelişme riski % 12-20'ye kadar çıkar. DM'li hasta ve yakınlarında hastalığın görülme oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diabetik hasta ve yakınlık derecesine göre IDDM gelişme riski

Diabetik hasta ile yakınlık derecesi	Risk (%)
Genel popülasyon	0.4
Kardeş	6
Anne	5
Diabetik babanın çocuğu	6.1
Diabetik babanın annesi	2
Diabetik anne ve babanın çocuğu	30
Tek yumurta ikizi	30-50
Çift yumurta ikizi	5

Son yıllarda HLA antijen tipleri kadar HLA protein zincirindeki amino asit dizilimlerinin de DM geliştirme riski açısından önemli olduğu anlaşıldı. HLA DQ molekülünün beta zincirinde 57. pozisyondaki amino asit olan aspartik asitin homozigot yokluğunun Tip 1 DM riskini yaklaşık 100 kat artırdığı saptanmıştır (49, 51-53). Heterozigotlarda ise bu risk önemsiz derecede artmıştır. Bir toplumda Tip 1 DM insidansı o toplumda aspartik asit taşımayan allellerin gen frekansı ile orantılıdır. Bunun yanı sıra

DQB geninin 52. pozisyonundaki amino asit olan arjinin de Tip 1 DM'a yatkınlık sağlar. DQB'nin 52. ve 57. pozisyonları HLA molekülünün kritik lokalizasyonlarıdır. Bu lokuslardaki değişiklikler, T lenfositlerine antijen sunumunu engelleyerek veya kolaylaştırarak otoimmün olayı uyarırlar. Özellikle DQW8'de 57. pozisyonda aspartik asidin varlığı otoimmünite duyarlılığını çok önemli ölçüde azaltır. Farklı topluluklarda (Çin, Zenci Amerikalı'lar, Norveç'liler, Sardinya'lılar) HLA DQ'nun bu özelliği ile Tip 1 DM insidansı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmasına karşın Fransa ile Finlandiya arasındaki insidans farklılığı bu şekilde açıklanamamaktadır. Yakın zamanlarda DQ A1 ve DQ B1 genlerinin belli kombinasyonlarının Tip 1 DM'a duyarlılık ve direnç yönünden önemli olduğu bildirilmektedir. Hastaların % 10-20'sinde ise Tip 1 DM'a duyarlılık yaratan bir gen veya gen kombinasyonu bulunmamaktadır.

Tip 1 DM; Hashimoto tiroidit, pernisyöz anemi, Addison hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Bazı HLA tipleri (HLA B8, HLA BW15, HLA DR3, HLA DR4, HLA DQW8) hem tip 1 DM'da hem de birlikte bulunduğu diğer otoimmün hastalıklarda sıklıkla bulunabilir. HLA DR2 ve HLA DR7 pozitifliği ise tip 1 DM gelişim riskini azaltmaktadır (7).

2.5.2. Otoimmünite

2.5.2.1. T Hücreli İmmünite

Pankreatik beta hücrelerinde fonksiyonel yetmezliğe neden olan mekanizma, pankreatik adacıkların otoimmün yıkımıyla ilgili gibi görünmektedir (16, 40). Uzun süredir tip 1 DM'un Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve pernisyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir (9). Burada 'otoimmün endokrinopati' kavramı karşımıza çıkar.

Tip 1 DM'un gelişimi altı döneme ayrılarak incelenmektedir. İkinci dönem otoimmün yanıtın gözlemlendiği insülinitis dönemidir (7, 41). İnsülinitis döneminde muhtemelen çevresel bir tetikleyici faktörün etkisiyle otoimmünite başlamakta, önce T hücre aktivitesi ile beta hücre zedelenmesi olmakta daha sonra bu zedelenmenin etkisiyle devreye humoral immun cevap girmektedir (14, 41, 54-56).

Tip 1 DM'u olan hastalarda pankreasın en sık görülen histolojik görünümü insülin salgısını yapan beta hücrelerinin yok olmasıdır. Bunun tersine glukagon (alfa hücreleri),

somatostatin (delta hücreleri) veya pankreatik polipeptid (pankreatik polipeptid hücreleri) salgılayan adacık hücreleri korunur. Normalde pankreas adacıklarının % 70'i beta hücrelerinden oluşur. Kronik DM'lu hastalarda bu oran iyice azalır. Pankreasta interstisyel fibrozis ve ekzokrin atrofi görülür. Tip 1 DM'un başlangıcında veya hastalık ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra pek çok adacıkta beta hücresi azalır. Kalan hücrelerin nükleusları genişler, değişik derecelerde granülsüz beta hücreleri oluşur. Meydana gelen bu kronik infiltrasyona insülinitis denir (41). Bu iltihabi infiltrasyonu en çok CD8 (sitotoksik T hücreleri) hücreleri yapar ve daha az oranda olmak üzere CD4 (Helper T hücreleri) hücreleri, B lenfositler, makrofajlar ve natural killer hücreleri de katılır. MHC antijenleri immün cevabın düzenlenmesi ve otoimmüniteye predispozisyon oluşumunda önemlidir. HLA Sınıf I molekülleri (A, B, C) sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. Sınıf II molekülleri (DP, DQ, DR) ise T helper lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. DR3 ve DR4 gibi Klas II antijenlerin varlığı adacık beta hücrelerindeki antijenlerin T helper lenfositlere sunumunu sağlayarak otoimmün harabiyeti ilerletebilir. Bunun aksine HLA DR2 ve DR7 molekülünün varlığı beta hücre otoantijenlerinin T lenfositlerine sunumunu engelleyerek otoimmün yıkıma karşı koruyucu rol oynar (7).

Viruslar ve diğer çevresel ajanlar beta hücreleri üzerinde normalde bulunmayan aberan HLA Klas II antijenlerinin ekspresyonuna neden olan sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna ve bunun sonucu beta hücre harabiyetine neden olabilirler.

2.5.2.2. B Hücreli İmmünite

Daha önce de bahsedildiği gibi, tetik çekici bir faktör ile otoimmünite başlamakta, önce T lenfositlerinin etkisiyle beta hücresi zedelenmekte daha sonra da bu zedelenmenin etkisiyle devreye B lenfositleri girmekte ve humoral yanıt oluşmaktadır. Yani humoral yanıt daha çok beta hücresinin yıkımı ile açığa çıkan antijenik yapılara karşı oluşmaktadır.

Pankreatik beta hücrelerine karşı humoral antikorlar ilk kez 1974'de Bottazzo ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (57). Daha sonra Tip 1 DM'lu hastaların çoğunun tanı anında veya prediabet döneminde adacık hücresi antikorlarına (ICA) sahip olduğu gösterilmiştir (57-69). Yeni tanı alan Tip 1 DM'lu hastaların % 18'inde insülin otoantikorlarının (IAA) olduğu 1983'de rapor edilmiştir (7, 60), daha sonra ise bu antikorların saptanma sıklığının yaşla ters orantılı olduğu ve 5 yaşından önce Tip 1 DM tanısı alan çocuklarda % 80 pozitif olduğu gösterilmiştir (35, 48, 61, 62). Bin dokuz yüz

seksenli yıllarda adacık hücrelerinin 64000 molekül ağırlığındaki bir proteinine karşı saptanan otoantikörlerin 1990'dan sonra Glutamik asid dekarboksilaz enzimine karşı olduğu (Anti GAD antikörler) gösterilmiş ve bu enzimin prelinik ve klinik dönemde otoantikör gelişimi için major bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (7, 16, 48, 63).

Yeni tanı almış Tip 1 DM'lu hastaların % 80-90'ında ICA, % 80'inde anti GAD, % 30-40'ında ise IAA pozitifliği saptanmıştır (35). Pankreastaki yıkım ilerledikçe yani hastalık süresi uzadıkça antikör düzeyleri düşmektedir.

Yakın zamanda bir dizi adacık otoantikörü daha bulunmuştur (GLUT II otoantikörleri (2, 7), DNA topoizomeraz otoantikörü (7, 66), aromatik-L-amino asit dekarboksilaz antikörü (7, 67), IA-2 trozin fosfataz antikörü (7, 68, 69) gibi. Tip 1 DM ile ilgili daha birçok otoantikör ise keşfedilme aşamasındadır (7, 70, 71). Ama Tip 1 DM için en önemli olanlar ise ICA, IAA, anti GAD'dır (7).

Adacık Hücre Antikörü: Bütün adacık hücre tipleriyle reaksiyona girebilen poliklonal otoantikörlerdir (7). Tip 1 DM'da selektif olarak beta hücresi yıkımı olduğundan ICA büyük olasılıkla immün olay sırasında sekonder olarak eksprese olan bir antijene karşı oluşmaktadır. Bununla birlikte ICA Tip 1 DM riskini belirlemede en çok kullanılan belirteçtir (13). ICA'ları, tıpkı diğer adacık otoantikörleri gibi beta hücre destrüksiyonunda etyolojik rol oynamazlar, ancak beta hücre otoimmünesinin önemli göstergeçleridir (7). Tip 1 DM'un başlangıcında beyaz ırkın % 70'i veya daha fazlası ICA pozitifdir (7, 72). Afro-Amerikalı'ların yalnızca % 40'ı diabet başlangıcında ICA pozitifdir (7). Bu durum ise insüline bağımlı diabeti olan Afro-Amerikalı'ların önemli bir kısmının nonotoimmün diabet grubuna girdiğini düşündürmektedir (7, 73). Hastalık ortaya çıktıktan sonra ICA yıllar içinde negatifleşir, öyle ki tanı sonrası 10. yılda, tip 1 DM'luların ancak % 5-10'u ICA pozitifler, bu durum muhtemelen beta hücre kitlesinin giderek azalması ile ilgilidir (7). ICA'nun genel popülasyondaki sıklığı düşüktür (7).

Anti İnsülin Antikör: İlk bulunan, adacık otoantijeni ve beta hücre spesifik otoantijeni insülin olmuştur (7, 35, 39, 58, 60). IAA hem endojen insüline, hem de dışardan verilen eksojen insüline karşı oluşabilmektedir. Bu nedenle IAA, eksojen insülin uygulanmasından önce tespit edilmelidir. Çünkü eksojen insülin tedavisinden 5-7 gün sonra insülin antikörleri artacaktır (7). İmmunopresipitasyon analiz yöntemi, spontan antikörlerle, insülin tedavisi sonrası gelişen antikörleri ayıramamaktadır (7).

HLA DR4 taşıyıcısı bireylerde IAA oluşumu daha sık karşımıza çıkmaktadır (7, 75). Tip 1 DM başlangıcında çocukların % 35-60'ı IAA pozitifdir (7). IAA otoimmün tiroid hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta müspet bulunmuştur. Graves hastalığında % 13-44, haşimato tiroiditinde % 16-23, addison hastalığında % 40, kronik hepatitte % 36, pernisiyöz anemide % 40, sistemik lupus eritematozusta % 29, romatoid artritte % 25 IAA pozitifliği bildirilmektedir (7).

Antikor pozitifliği yaş ile ters orantılı olup gençlerde daha yüksek oranlarda bulunmaktadır (7).

Glutamik Asid Dekarboksilaz Antikoru: GAD ne beta hücresi, ne de adacık hücresine spesifik bir yapıdır (58, 77). Esas olarak sinir sisteminde üretilen bir antijendir. Testisler, overler, adrenaller, hipofiz, tiroid ve böbrek GAD üreten diğer dokulardır (7). Tip 1 DM tanısı sonrası GADA kalıcılığı, ICA'ya göre daha uzun sürer (7, 78). Bu antikorlar inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA) biyosentezinde rol oynayan bir enzim olan GAD'a karşı oluşur. GAD'ın; 65.000 Dalton (GAD65) ve 67.000 Dalton (GAD67) olmak üzere iki tipi vardır. Tip 1 DM'da oluşan antikorlar esas olarak GAD 65'e karşıdır.

Erişkin yaşta tip 2 DM tanısı alıp da aşırı kilosu ve insülin rezistansı olmayan hastalar vardır (11, 78-81). Bunlar tip 2 DM'lu hastaların % 15-20 kadarını oluşturur. Bu hastalarda başta GADA olmak üzere antikor pozitifliği saptanır. LADA veya tip 1.5 DM isimleriyle tanınır (7).

2.5.3. Çevresel Faktörler

Tip 1 DM etyolojisi ile ilişki kurulan ve çevresel olarak nitelenen faktörler beta hücre yıkımında oynadıkları role göre iki grupta toplanmaktadır (82, 83, 89).

1. Beta hücre harabiyetini başlatanlar: Viral enfeksiyonlar, inek sütü proteini, nitrozaminler (41).

2. Beta hücre harabiyetini hızlandıranlar ve presipite edenler: Sık enfeksiyon geçirme, soğuk iklim, hızlı büyüme, strese neden olan yaşam olayları (35).

2.5.3.1. Viruslar

Tetikleyici faktörler arasında viral enfeksiyonlar da önemli bir yere sahiptir (7). Kabakulak, rubella ve coxaki B4 epidemilerinin ardından Tip 1 DM insidansında artış izlenmiştir. CMV enfeksiyonu ile DM gelişimi arasındaki ilişki de bilinmektedir (47).

Viruslar çeşitli yollarla etki gösterebilirler (1). Direkt olarak beta hücre yıkımı yaparak, beta hücrelerinde yavaş virus enfeksiyonu şeklinde yerleşerek veya immun yanıtı tetikleyerek etkili olabilirler. Olasılıklardan bir diğeri de viruslar ve beta hücrelerindeki antijenlerin (GAD gibi) ortak olarak bulunmasıdır.

2.5.3.2. Beslenme

Hayvan deneylerinde yaşamın ilk aylarında inek sütü verilmesi ile DM gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş ve otoimmün reaksiyonu uyaran antijen olarak sığır (bovin) serum albümini sorumlu tutulmuştur (47). İnek sütünün protein komponentlerinden beta kazein de tip 1 DM ile ilgili gibi gözükmemektedir (52, 84). Anne sütü alan infantlarda DM insidansı daha düşük bulunmuştur. Bu konuyla ilgili yapılan TRIGR (Genetik risklilerde Tip 1 DM' u azaltma çalışması) çalışmasında 10 yaş öncesi tip 1 DM geliştirme riski yüksek olanlarda, yaşamın en az ilk 6 ayı boyunca inek sütü verilmeyerek Tip 1 DM riski düşürülmeye çalışılmıştır (47).

Bebeklik döneminde beslenme ile Tip 1 DM arasındaki ilişkiye ilk kez 1984'de İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarla dikkat çekilmiştir (83, 85). Özellikle yaşamın erken dönemlerinde gözlenen DM'da beslenme çok önemlidir. Bu konuda Amerikan Pediatri Akademisi 1994 yılında bir rapor yayınlayarak Tip 1 DM aile öyküsü olan çocuklarda ilk bir yılda inek sütü veya inek sütü içeren proteinlerin verilmemesini önermiştir (85).

Tip 1 DM ile ilgili bir diğer risk faktörü de nitrozaminler veya nitritlerdir (1, 7, 47, 88-90). Genellikle hazır besinlerin uzun ömürlü olması için katkı maddesi olarak kullanılan bu maddelerin hücrelerdeki nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) içeriğini azaltarak toksik bir rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (34, 82, 83).

2.6. Tip 1 DM'un Dönemleri

Tip 1 DM'lu bir çocukta klinik DM bulgularının ortaya çıktığı anda beta hücrelerinin % 80-90'nın harap olduğu kabul edilmektedir (41, 92, 93). Kişinin DM'a yatkın olmasını sağlayan genetik şekillenmeden klinik bulguların ortaya çıkışına kadar geçen dönem Tip 1 DM ile ilgili patofizyolojik olayların olup bittiği uzun bir süreci kapsamakta ve prediabet olarak isimlendirilmektedir (13, 98). Son yıllarda araştırmacıların dikkati bu döneme yönelmiş, hem beta hücre harabiyet süreci hem de DM'un önlenmesi konusunda yeni bilgiler elde edilmiştir (94, 95).

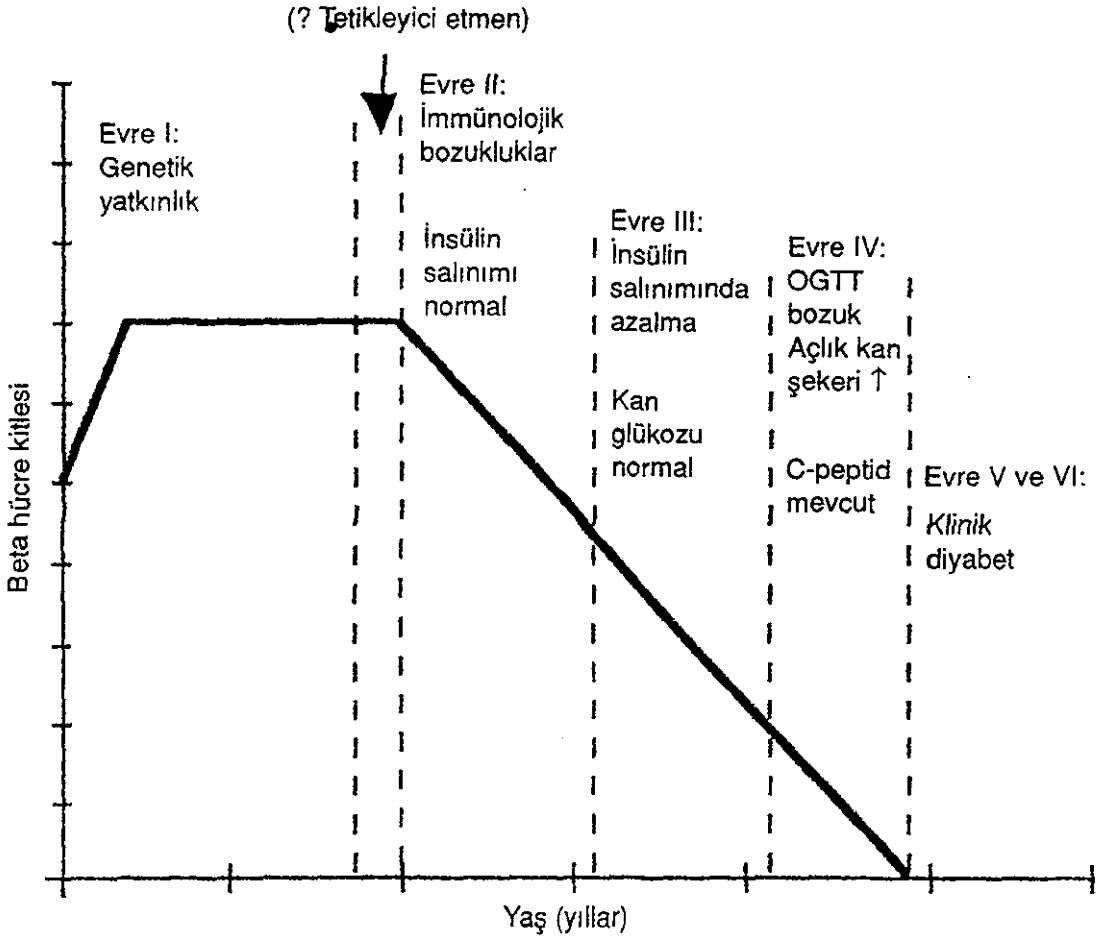
Tip 1 DM altı döneme ayrılarak incelenmektedir. Tip 1 DM'un gelişim evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir (7, 96).

Evre 1: Genetik Yatkınlık: Tip 1 DM'a genetik yatkınlıktan HLA genleri sorumludur (35, 46). Daha önce de belirtildiği gibi belli HLA genotipleri tip 1 DM'a yatkınlık bakımından daha yüksek risk oluşturmaktadır. Bu dönemde henüz otoimmün inflamasyona ait bulgu yoktur ve beta hücrelerinde zedelenme başlamamıştır. Bazı yazarlar bu dönemi erken prediabet dönemi olarak isimlendirmektedir (13, 97, 98).

Evre 2: Otoimmünite: Tetik çekici bazı olaylar sonucunda otoimmün olay başlamakta, önce T lenfosit sonra da B lenfositlerinin etkisiyle klinik DM bulgularının gözlenmesine kadar giden beta hücre hasarı başlamış olmaktadır. Bu dönemin karakteristik bulgusu insülinitis ve hümorale antikorlardır (7, 14, 41, 54-56).

Evre 3: Metabolik Defekt Dönemi: Bu dönemin temel özelliği beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasıdır. Bu dönemde yapılan intravenöz glukoz tolerans testinde (İVGTT) ilk faz insülin salgılanmasında (FPIR) yetersizlik saptanır (7). FPIR'da düşüklük saptanan kişilerde 5 yıl içinde DM gelişme riski % 50, 10 yıl içinde ise % 90 civarındadır (99).

Evre 4: Glukoz İntoleransı: Bu dönemde yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) yanıt bozulmuştur, açlık glukozu yükselmiştir (açlık glukozu > 110 mg/dl, 2. saatte glukoz > 140mg/dl), ancak henüz DM için tanısal ölçütler olan açlık glukoz > 126 mg/dl, 2. saat glukozu > 200 mg/dl düzeyine ulaşmamıştır.



Şekil 1. IDDM gelişiminde evreler

Evre 5: Klinik Diabet: Pankreas beta hücresinin % 80-90'ının harap olmasıyla klinik DM bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalarda halen C-peptid yanıtıyla gösterildiği gibi beta hücre rezervi tümüyle kaybolmamıştır (11). Bu dönem kendi içinde erken klinik dönem, remisyon ve relaps olmak üzere üç döneme ayrılmaktadır (100). Erken klinik dönemde insülin ihtiyacı 1 IU/kg/gün veya daha üzerindedir. Hastaların 2/3'ünde insülin ihtiyacı 0.5 IU/kg/gün'ün altına düşer ve bu hastalar parsiyel remisyonla girmiş sayılır. Az sayıda hasta (% 2 kadar) dışardan verilen insüline gerek kalmadan glukoz metabolizmasını kendi insülin salgısı ile normal olarak sürdürebilir. Bu durum tam remisyon olarak isimlendirilir. Remisyonun kesin nedeni bilinmemekle birlikte dışardan verilen insülin nedeniyle dinlenen hasta beta hücrelerinin tekrar metabolik olarak normale dönmesi, kan şekerinin düşmesi ile birlikte insülin direncinin azalması ve dolayısıyla vücudun insülin ihtiyacının azalması ve son olarak otoimmün aktivitenin azalması gibi faktörler üzerinde

durulmaktadır (100). Remisyonu hemen daima relaps izlemekte ve hastalar daha sonra total DM dönemine girmektedir.

Evre 6: Total Diabet Dönemi: Bu dönem pankreas beta hücrelerinin hiç insülin salgılamadığı dönemdir. Beta hücre kitlesi tamamen harap olduğu için C-peptid seviyesi ölçülemez. Antikor titreleri giderek azalarak sonunda kaybolur.

2.7. Tip 1 Diabetes Mellitus Önlenebilir mi?

Günümüzde, özellikle insan insülininin yaygın olarak kullanılması, gelişen DM izleme ve tedavi olanakları sayesinde Tip 1 DM akut ölümcül bir hastalıktan ziyade kronik ve uygun koşullar sağlandığında hastanın normal yaşamını sürdürmesine olanak tanıyan bir hastalığa dönmüştür. Hastalık ortaya çıktığında otoimmün mekanizma ile beta hücrelerinin yaklaşık % 90'ı yok edilmiş durumdadır (41, 92, 93). Kalan hücrelerin % 10'u da gerek yüksek kan şekerinin toksik etkisi (glukoz toksisitesi) ve gerekse de immun olay sırasında ortaya çıkan bazı sitokinlerin etkisiyle fonksiyon bozukluğu gösterir. Bu aşamada insülin tedavisinin başlaması ile hem glukoz toksisitesinin ortadan kaldırılması ve yine insülinin tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile immunsupresif etki göstermesi sonucu sınırlı sayıdaki beta hücresinde fonksiyon bozukluğu ortadan kalkar (41, 100). Bu remisyonun uzatılması veya süreklilik kazandırılması ve hatta Tip 1 DM klinik olarak ortaya çıkmadan önce önlenmesi son yıllarda büyük bir araştırmacı grubunun hayali olmuş ve bu konuda bir çok çalışma başlatılmıştır (7, 11).

Tip 1 DM'un etyopatolojisi ve prediabetik dönemdeki gelişimini insan çalışmalarında izlemek etik sebeplerden dolayı çok zordur. Bu nedenle bu konudaki bilgilerin çoğu hayvan deneylerinden elde edilmiştir (11, 101, 102). Tip 1 DM modeli iki hayvan türünde incelenebilmektedir; BB (bio-breeding) faresi ve NOD (non-obese diabetic) faresi. Bu iki hayvan modelinde de otoimmün mekanizma ile insülitis, beta hücre hasarı ve klinik olarak insüline bağımlı DM gelişmektedir. Bu hayvan modellerinin insan tip 1 DM'u ile ne ölçüde benzer ya da farklı oldukları çok tartışmalıdır. Bu hayvanlarda DM gelişimi pek çok girişimle önlenebilmekte fakat yalnızca çok etkili ve az toksik olanlar insan deneyleri biçimine dönüşebilmektedir (11, 14, 101-104).

İnsanda tip 1 DM'un doğal gelişiminin çok uzun bir süreç olduğu ve klinik olarak hastalığın başlamasından yıllar hatta onyıllar önce beta hücre yıkımının başladığı artık

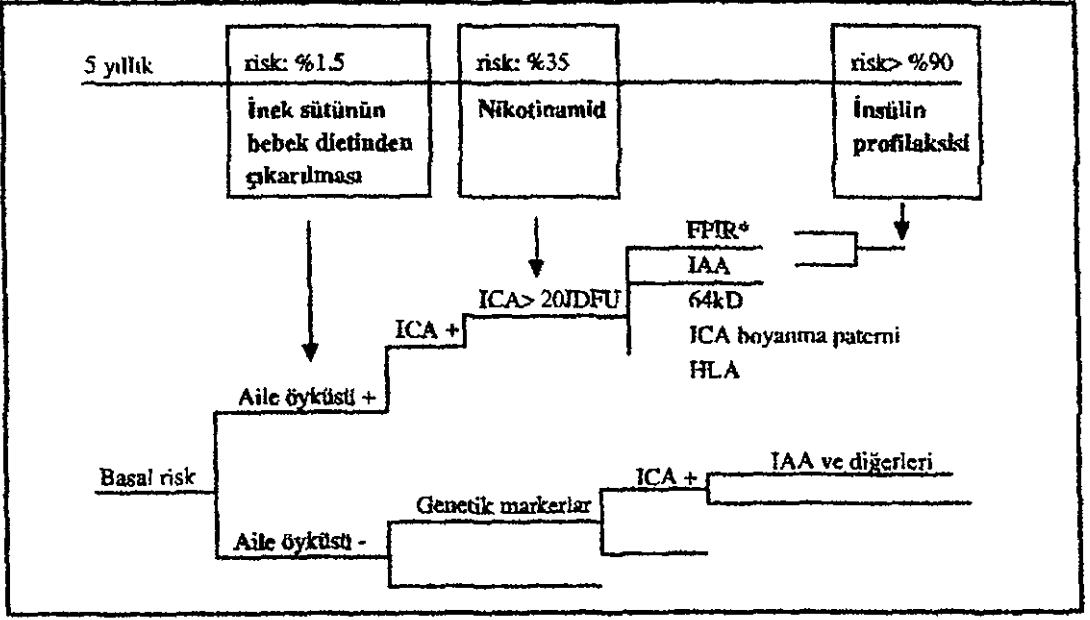
kesin olarak kabul edilmektedir (35). Pek çok insanda pankreas adacıklarına karşı otoimmün reaksiyon saptanabilmekle beraber bunların ancak az bir bölümünde tip 1 DM oluşmaktadır. Adacık antikorları Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda 15 yaşın altında okul çocuklarında % 2-4 oranında pozitif bulunmaktadır. Oysa tip 1 DM prevalansı çok daha düşüktür. Adacık antikorları varlığı ancak ailede tip 1 DM öyküsü olanlarda anlamlıdır.

Tip 1 DM için artmış riskin göstergeleri immün belirteçler olan bazı antikorlardır. Bunların en önemlileri ICA, IAA ve GADA'dur. ICA sadece beta hücrelerine değil adacıktaki tüm hücrelere karşı oluşan bir antikordur. IAA ise beta hücrelerine özgüdür (58). GAD ise beta hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde bulunan bir enzimdir (58, 77) ve tip 1 DM oluşumunu başlatan antijen olabileceği düşünülmektedir.

Tip 1 DM'lu bir çocuğun birinci derece akrabalarında tip 1 DM gelişme riski diğer insanlara oranla 20 kat artmıştır. Son yapılan çalışmalarda tip 1 DM'lu hastaların birinci derece yakınlarında otoantikor pozitifliğinin risk tayinindeki önemi üzerinde durulmaktadır (35). Genel olarak ICA pozitif akrabalarda 5 yıl içinde tip 1 DM gelişme riski % 25, ICA ile birlikte IAA pozitif ise bu risk % 50'ye yükselmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 755 tip 1 DM'lu çocuğun kardeşlerinde otoantikorların DM gelişimini öngörme bakımından değerlendirilmesi yapılmıştır (105).

ICA titresi, ICA boyanma özellikleri, beraberinde IAA ve diğer otoantikorların bulunması ve özellikle IVGTT'de PFIR'da bozukluk olması artmış risk göstergeleridir. Bu risk faktörlerinin birbirleriyle etkileşiminin yer aldığı algoritim Şekil 2'de gösterilmiştir.

Bu algoritimde hangi insanlarda Tip 1 DM riskinin ne ölçüde artmış olduğu ve hangi insanlarda hangi metodlarla koruma uygulanabileceği konusunda düşünce zinciri gösterilmektedir. Örneğin sadece aile öyküsü (birinci derece akrabalık) olanlarda 5 yılda Tip 1 DM gelişme riski % 1.5, aile öyküsü ve 20 JDF ünitesi üzerinde ICA pozitifliği olanlarda % 35 ve bu ikisiyle birlikte IAA ve PFIR'da bozukluk olan bireylerde % 90'dır (58, 105, 106). Böylece daha az artmış risk olan çok daha fazla sayıdaki insana daha az agresif, çok artmış risk taşıyan az sayıdaki insana agresif koruyucu girişimler yapılabilir. Aile öyküsü olmadan ICA pozitifliğinin ne ölçüde belirleyici olduğu kesin olarak bilinmemektedir.



* FPIR: Birinci faz insülin salınımında bozulma

Şekil 2. Tip I Diabet'tan koruyan girişimler için kullanılan algoritma

Yapılan çalışmalar kimlerde DM çıkacağını belirleme konusunda hayli başarılı olmuştur. Ancak bu hastalarda klinik DM ortaya çıkmasını engelleme konusunda aynı başarının gösterildiğini söyleyebilmek henüz çok zordur.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü'nde takip ve tedavi edilmekte olan tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde 1 Ocak 2003 ile 1 Temmuz 2004 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. Çalışma Grubu ve Amacı

Çalışmada, tip 1 DM gelişimi açısından riskli bir grup olan tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde DM gelişim insidansı araştırıldı. Ülkemizde çocuklarda tip 1 DM insidansı 100.000'de 2,5 olup bu oran, Avrupa ülkelerine göre oldukça düşüktür (29). DM insidansı yüksek olan toplumlarda bile prediabet araştırmalarının normal popülasyonda yapılması, maliyeti yüksek olduğundan önerilmemekte ve bu çalışmalar tip 1 DM'lu hastaların ailelerinde yapılmaktadır. Bu çalışma, ülkemizde prediabet araştırılması yapılan ilk çalışmadır ve önerildiği gibi tip 1 DM'lu hastaların ailelerinde yapılmış olup, normal popülasyondan kontrol grubu alınmamıştır.

3.2. Çalışma Planı

Tip 1 DM'lu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. DIDMOAD sendromlu, sekonder DM'lu ve tip 2 DM'lu hastaların dosyaları çalışma dışı bırakılarak, otoimmün tip 1 DM'li hasta dosyaları çalışma grubunu oluşturmak üzere incelendi. Dosya kayıtlarından ev adresi, telefon numarası, DM başlama yaşı, DM süresi, yaş, cinsiyet, hastalığa ait komplikasyon ve ilave otoimmün bir hastalık gelişimi kaydedildi.

Dosyası incelenen 75 tip 1 DM'lu hastanın ailesine ulaşıldı ve ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Hasta ailelerinden 54'ü (% 72) çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmayı kabul eden ailelerin toplam 115 çocuğundan, 89 tanesi (% 77) çalışmaya alındı.

Diğer 26 kardeş yaşının büyük ya da çok küçük olması, yerleşim yerinin uzaklığı ve çocuk tetkik için ikna edilemediğinden çalışmaya alınamadı.

Tablo 3. Çalışma aşamaları

	Vaka grubu (n)	Yapılan işlem
1. Aşama	Tip I DM'lu hastaların kardeşleri (n: 89 kişi)	Antikor tayini (GADA, ICA, IAA)
2. Aşama	GADA (+) kardeşler (n: 48 kişi)	C-peptit düzeyi, HbA1C, Açlık kan şekeri
3. Aşama	C-peptit \leq 2 ng/ml olanlar (n: 14 kişi)	İVGTT
4. Aşama	İVGTT'de insülin eksikliği olanlar (n: 6 kişi)	Tedavi başlanması

1. Aşama: Hastaneye başvuran tüm ailelere çalışma hakkında tekrar bilgi verildi. Hastaneye gelen kardeşlerden intravenöz yolla biyokimya tüpüne 3 cc kan alındı. Alınan kanlar santrifüje edilip serumları ayrıldı. Serum örnekleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışma için ayrılmış olan dolapta -80 C° 'de saklandı ve tüm serumlar aynı anda çalışıldı. Toplanan serum örneklerinde Anti GAD, Anti ICA, Anti IAA antikorları çalışıldı.

2. Aşama: Antikor pozitifliği saptanan vakalar tekrar hastaneye davet edildi. Ailelere çalışmanın devamı hakkında bilgi verildi. Çalışmanın devamına katılmayı kabul eden çocuklarda beta hücre rezervini değerlendirmek amacıyla 12 saat açlığı takiben sabah C-peptit, AKŞ ve HbA1C düzeyleri ölçüldü.

3. Aşama: Antikor pozitifliği olan tüm vakalarda İVGTT yapılmak istenmiş ama etik sebeplerden dolayı yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda C-peptit için bir cut off değeri belirtilmediği için rastlantısal olarak 2 ng/mL değeri sınır alınmıştır. C-peptit düzeyi 2 ng/mL' nin altında olanlar, çalışmanın devamına katılmaları için tekrar arandı ve kabul eden çocuklara İVGTT yapıldı. Test aynı araştırmacı tarafından, 8-10 saat açlık sonrası, sabah 08.00-10.00 arasında yapıldı. Test yapılacak kişilerin kilosu tartılıp her iki koldan damar yolu açıldı. Bir koldan test için kan alınıp, diğer koldan dekstroz infüzyonu yapıldı. İnfüzyondan 10 ve 5 dakika önce kan alınıp diğer koldan 0.5 g/kg (maksimum 35 g) % 20'lik dekstroz 3 dakikada infüzyon yapıldı. İnfüzyon sonrası 1-3-5-10. dakikalarda kan alındı. Tüm kan örnekleri santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serum örneklerinde kan şekeri ve insülin bakıldı. Test sonuçları bir endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

İnsülin değerlerinde kademeli olarak düşme olması ya da 1. ve 3. dakika insülin değerleri toplamının 65 ng/mL' nin altında olması, beta hücre rezervi azalmış (pozitif sonuç) olarak kabul edildi (7).

4. Aşama: Antikor pozitifliği saptanan ve beta hücre rezervi azalmış olarak bulunan çocuklar ve ailelerine ulaşıp tekrar hastaneye çağrıldı. Ailelere prediabet hakkında bilgi verildi ve koruyucu tedavi başlanması önerildi. Kabul eden vakalara koruyucu olarak tedavi başlanıp, aşikar tip 1 DM gelişimi engellenmeye çalışıldı.

3.3. Biyokimyasal Yöntemler ve Araştırma Kitleri

GADA (Anti-GAD65 RIA) Radioimmunoassay yöntemi ile, ICA (Isletest-ICA) ve IAA (AIA-100) ELİSA yöntemi ile araştırıldı. IAA ve ICA pozitif ve negatif olarak, GADA ise cut off değeri 9.5 U/l olarak belirlenip bu değer in altındakiler negatif, üzerindeki ler pozitif olarak kabul edildi.

Kan şekeri Glucose-GOD-PAP yöntemi ile, C-peptit ve insülin kemiluminesans yöntemi ile, HbA1C IFCC'e göre standardize edilmiş yöntem ile çalışıldı.

3.4. Çalışmanın Sınırlamaları

Çalışma başlangıcında tüm vakalardan HLA DR3 ve HLA DR4 bakılması planlandı. Ancak HLA kitleri için kaynak bulunamadığından çalışılmadı. Kardeşlerde HLA gruplarının çalışılmamış olması çalışmamızın eksik yönüdür. Bir başka eksik yön de çalışmanın tüm aşamalarında vaka kaybının olmasıdır. Burada genellikle çocukların tetkik yaptırma konusundaki korkuları rol oynadı.

3.5. Çalışma Etiği

Çalışma, Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir ve çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan tüm vakaların ailelerinden imzalı onay formu alınmıştır.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Veriler normal dağılıma uyduğu için student t testi kullanıldı.

Sayımla elde edilen verilerin analizleri ki kare testi ile yapıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler ise sayı (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2003 ile 1 Temmuz 2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü'nde takip ve tedavisi devam etmekte olan 54 tip 1 DM'lu hastanın 89 kardeşi alındı. Vakaların 43'ü (% 48) kız, 46'sı (% 52) erkek idi ve ortalama yaşları 132.29 ± 65.93 (13-300) ay idi.

4.1. Tip 1 DM'lu Hastaların Özellikleri

Kardeşi çalışmaya dahil edilen tip 1 DM'lu hastaların özellikleri Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4. Tip 1 DM'lu hastaların özellikleri

	Vaka (n:54)
Yaş (ay)	140.55 ± 54.67 (24-300) ay
Cinsiyet (E/K)	27/27
DM başlama yaşı (ay)	100.35 ± 47.94 (11-184) ay
DM süresi (ay)	40.38 ± 37.70 (9-204) ay
Otoimmünite:	
Antitiroit antikor pozitifliği	7
LAA pozitifliği	10
Mikroanjyopatik komplikasyon:	
Mikroalbuminüri	6
Retinopati	0
Nöropati	2
Kardiyovasküler sistem komplikasyonu	0

Kardeşleri çalışmaya alınan 54 tip 1 DM'lu hastanın 27 tanesi (% 50) kız, 27 tanesi (% 50) ise erkekti. Hastaların kronolojik yaşları ortalama 140.55 ± 54.67 ay, tip 1 DM başlama yaşı ortalama 100.35 ± 47.94 ay, tip 1 DM süresi ortalama 40.38 ± 37.70 ay bulundu.

Tüm hastalar hastanemiz Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü'nde ilk tanı anında ve tanıyı takip eden dönemde yılda bir kez anti insülin, anti tiroid antikoları ve herhangi bir komplikasyon gelişimi açısından izlenmekteydi. Hastalardan 10'unda (5 kız, 5 erkek) tanı konulduğu IAA pozitifliği mevcuttu. Antitiroid antikoları ise tanıda negatif olup, 3 hastada (2 kız, 1 erkek) takip eden dönemde pozitiflik saptandı. Ötiroidik olan bu 3 hastaya tedavi başlandı. Yine 3 hastada (2 erkek, 1 kız), antikoları negatif olmakla birlikte hipotiroidi, bir hastada (kız), hipertiroidi saptandı ve tedavi başlandı.

Hastaların 6'sında (5 erkek, 1 kız) mikroalbüminüri, 2'sinde (1 kız, 1 erkek) polinöropati saptandı. Mikroalbüminürisi olan hastalara anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü, polinöropatisi olan hastalara B6 vitamini başlandı.

Antikor pozitif ve negatif olan vakaların tip 1 DM'lu kardeşleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında yaş,cinsiyet, tip 1 DM başlama yaşı, tip 1 DM süresi ve otoimmunité açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak komplikasyon gelişimi açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olup, komplikasyon gelişimi antikor negatif vakaların tip 1 DM'lu kardeşlerinde daha yüksekti (% 70.8).

4.2. Tip 1 DM'lu Hastaların Kardeşlerinde Yapılan İşlemler

1. Aşama

Çalışma grubunda, örnek toplama işlemi bittikten sonra alınan serum örneklerinde GADA, IAA, ICA antikoları çalışıldı. IAA ve ICA tüm vakalarda negatif olarak bulundu (% 0). GADA ise 48 (% 53.9) vakada pozitif olarak saptandı. GADA pozitif ve negatif vakalar tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5. Çalışma grubunda GADA dağılımı (n: 89)

	GADA pozitif	GADA negatif
K (43)	28 (%31)	15 (%17)
E (46)	20 (%23)	26 (%29)

GADA pozitifliği kız çocuklarda erkek çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0.04$).

2. Aşama

Antikor pozitifliği saptanan 48 vakanın 36 tanesi (%75) çalışmanın devamına katılmayı kabul etti. İkinci aşamaya dahil edilen 36 çocuktan açlık kan şekeri (AKŞ), C-peptit ve HbA1C değerleri bakıldı. Sonuçlar Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Antikor pozitif olan 36 vakanın biyokimyasal özellikleri

AKŞ(mg/dl)	HbA1C (%)	C-peptit(ng/mL)
87.91 ± 10.31	4.71 ± 0.30	2.46 ± 1.17
(66-107)	(4-5.2)	(0.85-5.9)

İki vakanın (% 5) AKŞ değeri 70 mg/dl'nin altında (66 ve 69 mg/dl), 34 (% 95) vakanın AKŞ değeri 70-126 mg/dl idi. Hiçbir vakada hiperglisemi saptanmadı. AKŞ 66 mg/dl olan vakanın HbA1C değeri % 4.1 L, C-peptit değeri ise 3.3 ng/mL idi. AKŞ 69 mg/dl olan vakanın HbA1C değeri % 4.6 L, C-peptit 1.4 ng/mL idi. HbA1C tüm çocuklarda normal olarak saptandı.

C-peptit değeri $2\text{ng/mL} <$ ve $\leq 2\text{ng/mL}$ olan vakalar yaş, cinsiyet, AKŞ ve HbA1C açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Tablo 7. C-peptit $\leq 2\text{ng/mL}$ ve $>2\text{ng/mL}$ olan vakaların biyokimyasal yönden karşılaştırılması (ortalama ± SD)

	HbA1C(%)	KŞ(mg/dl)
C-peptit $\leq 2\text{ng/mL}$ (n: 13)	4.66 ± 0.28	87.23 ± 9.31
C-peptit $> 2\text{ng/mL}$ (n:23)	4.74 ± 0.31	88.30 ± 11.02
P değeri	0.52	0.69

3.Aşama

Anti GAD pozitif olan çocuklardan 13'ünün (% 27) C-peptit değeri 2ng/mL 'nin altında idi. Üçüncü aşamaya dahil edilen 13 vakaya (% 27) İVGTT yapıldı. Testlerden

7'sinin sonucu normal olarak değerlendirildi. Test sonucunda insülin eksikliği saptanması pozitif sonuç, saptanmaması negatif sonuç olarak kabul edildi.

Tablo 8. İVGTT'de insülin eksikliği saptanan vakaların biyokimyasal özellikleri

Vaka	Yaş(yıl)	Cins	AKŞ(mg/dl)	HbA1C(% L)	C- Peptit(ng/mL)
1.vaka	3	kız	93	4.7	0.85
2.vaka	4	erkek	88	4.3	1.8
3.vaka	8	erkek	74	5	1.7
4.vaka	9	erkek	85	5	1.0
5.vaka	10	erkek	69	4.6	1.4
6.vaka	8	kız	93	4.6	1.3

Test sonucu pozitif olan 6 (% 6) çocuktan birinin 1. ve 3. dakika insülin değerleri toplamı 60 ng/mL olup, vakaya 6 ay sonra tekrar test yapılması planlandı. Diğer 5 vakanın ise 1. ve 3. dakikadaki insülin değerleri toplamı 65 ng/mL'nin altında idi. Yine bu 5 vakadan 1 tanesinin bazal insülin düzeyi 2 ng/mL idi.

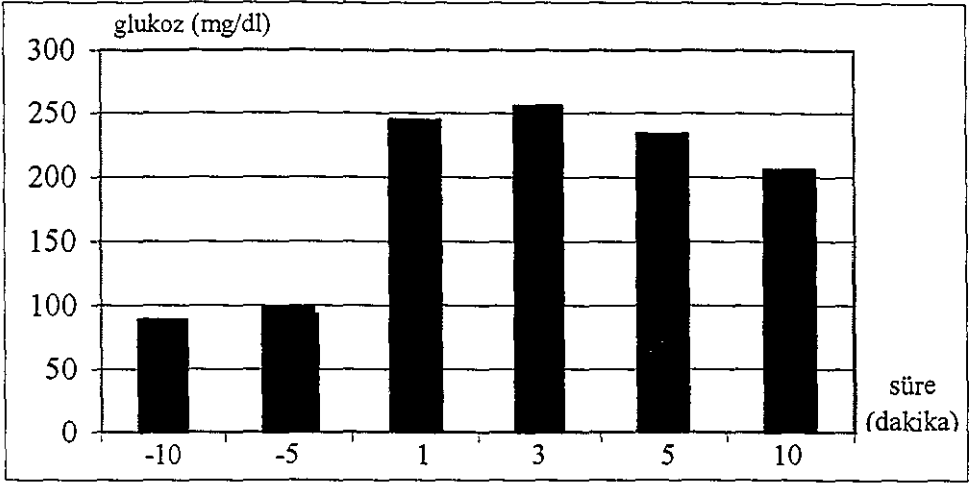
İVGTT sonucu pozitif ve negatif olan vakalar arasında yaş, AKŞ ve HbA1C açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak bu iki grup arasında cinsiyet açısından farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 9. İVGTT sonucu pozitif ve negatif olan vakaların karşılaştırılması

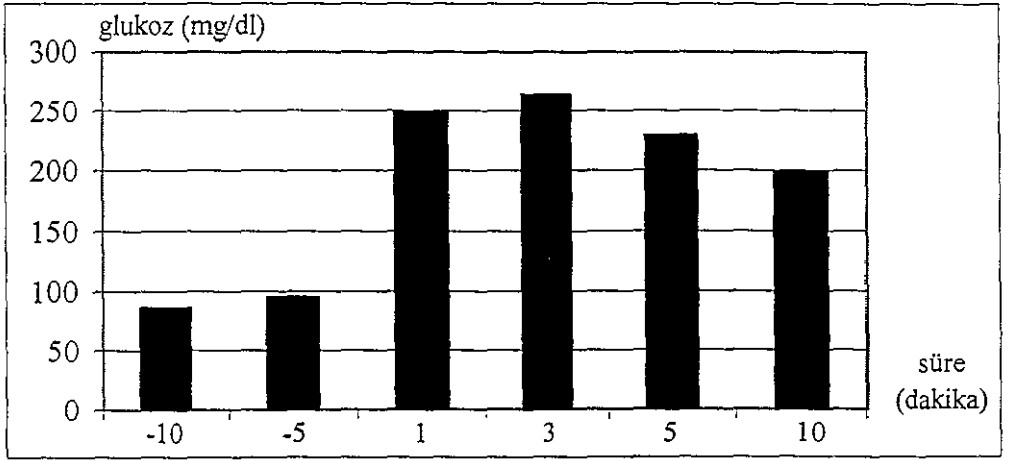
	Pozitif vakalar	Negatif vakalar	P değeri
Yaş (ay)	84.00 ± 33.94	188.57 ± 61.86	0.86
Cins (K/E)	2/4	2/5	0.04
Kan şekeri	83.67 ± 10.03	90.29 ± 8.12	0.76
HbA1C	4.70 ± 0.27	4.64 ± 0.32	0.46
C-peptit	1.34 ± 0.37	1.44 ± 0.21	0.04

İVGTT sonucu pozitif ve negatif olan vakalar kan şekeri ve insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kan şekeri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$) ama insülin düzeyleri açısından istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$). İVGTT pozitif olan vakalarda testin tüm aşamalarında insülin düzeyleri test

sonucu negatif olan vakalardan düşük olarak gözlemlendi. Pozitif ve negatif İVGTT sonuçları Grafik 1, 4'de, test sonuçları Grafik 5, 6'da gösterildi.

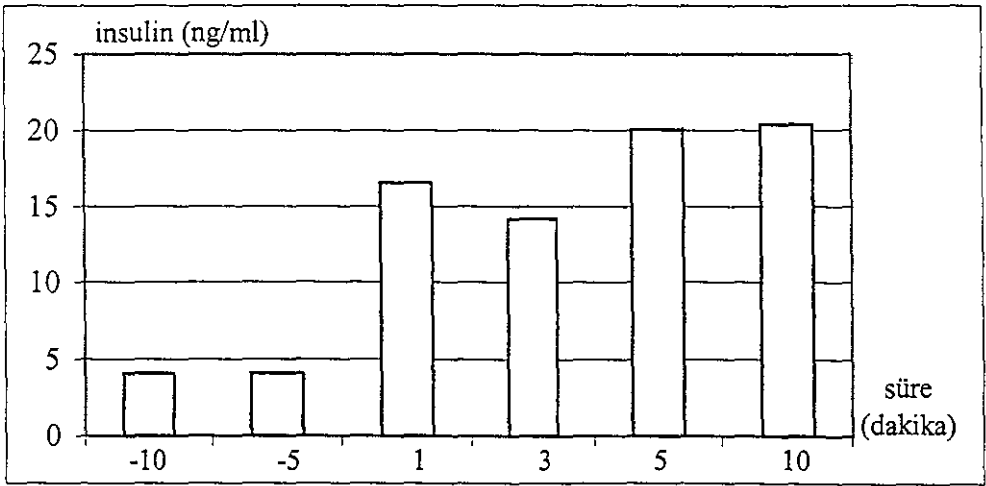


Grafik 1. İVGTT sonucu pozitif olan vakaların kan şekeri değerlerinin test dakikalarına göre değişimi

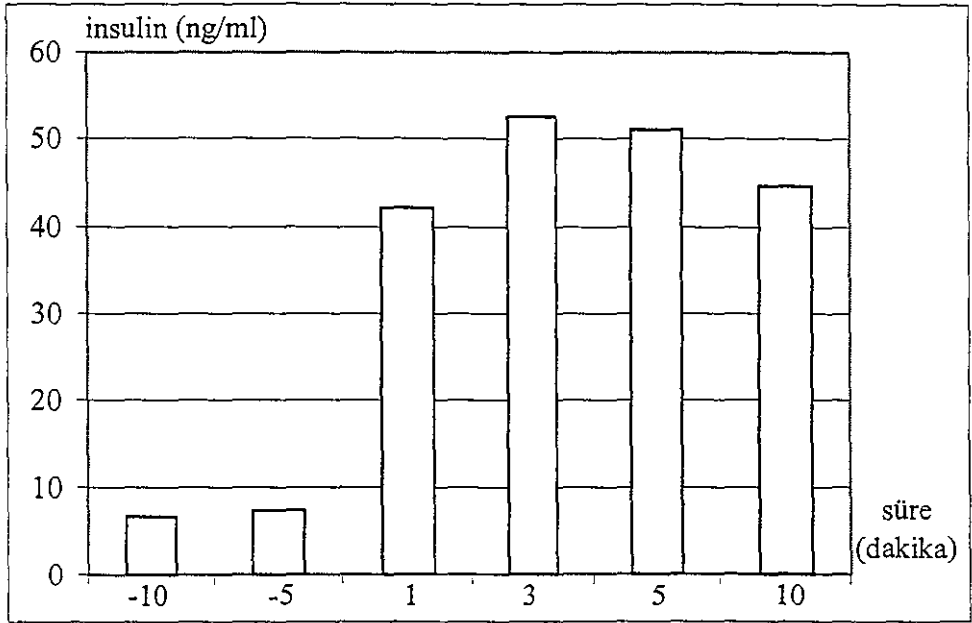


Grafik 2. İVGTT sonucu negatif olan vakaların kan şekeri değerlerinin test dakikalarına göre değişimi

İVGTT sonucu pozitif ve negatif çıkan vakalarda kan şekerleri testin her aşamasında birbirinden farksız çıktı ($p>0.05$).

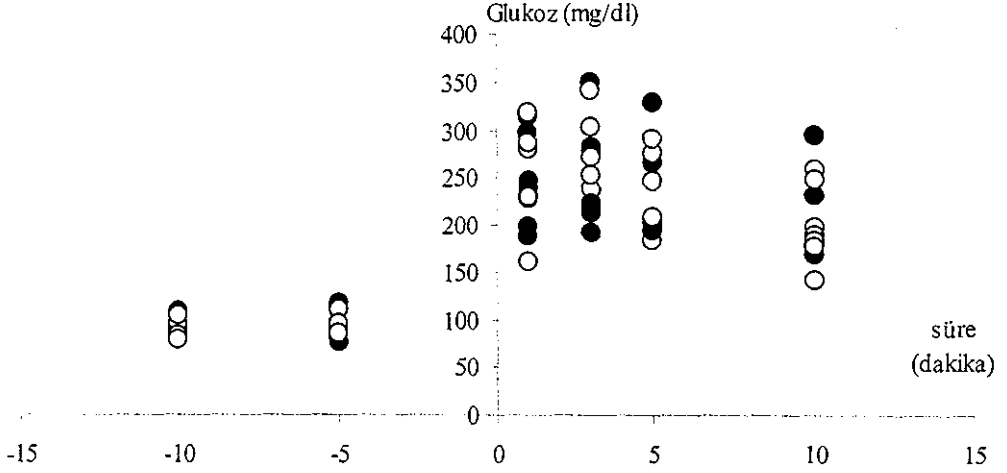


Grafik 3. İVGTT sonucu pozitif olan vakaların insülin değerlerinin test dakikalarına göre değişimi

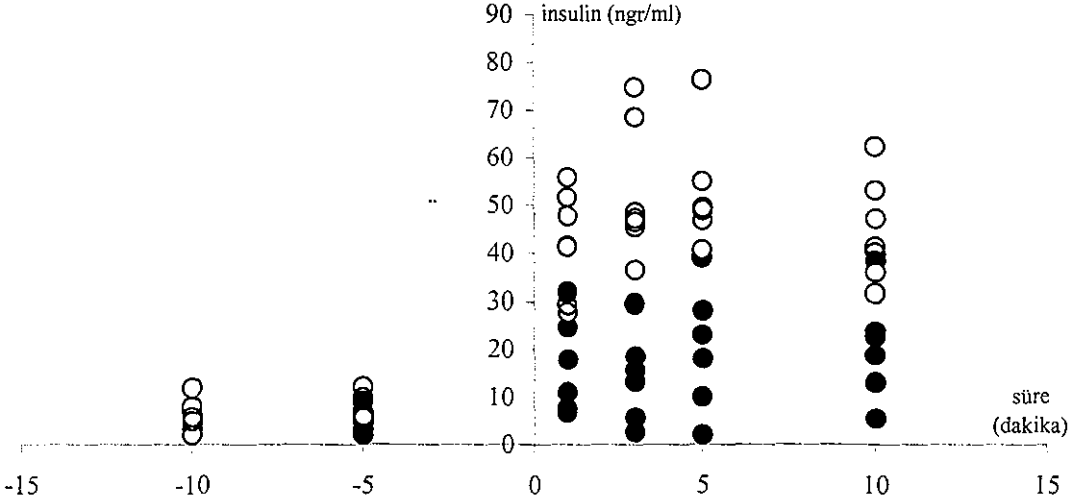


Grafik 4. İVGTT sonucu negatif olan vakaların insülin değerlerinin test dakikalarına göre değişimi

İVGTT sonucu pozitif olan vakalarda insülin seviyeleri testin tüm aşamalarında test sonucu negatif olan vakalardan daha düşük olarak saptandı. Fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.05$).



Grafik 5. İVGTT yapılan vakaların glukoz değerleri



Grafik 6. İVGTT yapılan vakaların insülin değerleri

●: İVGTT pozitif çıkanlar ○ : Negatif çıkanlar

İVGTT sonucu pozitif ve negatif çıkan vakalarda kan şekeri değerleri arasında fark saptanmayıp, insülin değerleri test sonucu pozitif olanlarda testin tüm aşamalarında düşüklük saptandı ($P < 0.05$).

4. Aşama

Test sonucu anlamlı olan 6 çocuk için çalışmanın 4. aşamasına geçildi. Aileler tekrar hastaneye davet edildi. Tek tek tüm ailelere 45-60 dakika süreyle prediabet hakkında bilgi verildi. DM'tan korunma çalışmaları anlatılarak, koruyucu tedavi olarak insülin

önerildi. Çocuklar poliklinik takibine alındı. Kabul eden dört vakaya 0.25 U/kg/gün tek doz Ultralente insülin ve diyet tedavisi başlandı.

4.3. İVGTT Pozitif Vakaların Tip 1 DM'lu Kardeşlerinin Özellikleri

Tablo 10. Test sonucu pozitif olan vakaların tip 1 DM'lu kardeşlerinin özellikleri

Vaka	Yaş(yıl)	Cins	DM yaşı	DM süresi	Otoimmünite	Komplikasyon
1.vaka	8	erkek	7	1	-	-
2.vaka	16	erkek	14.5	1.5	-	-
3.vaka	6.5	kız	5.5	1	+	-
4.vaka	7	kız	6	1	+	-
5.vaka	13.5	erkek	7.5	6	-	-
6.vaka	16.5	kız	12	4.5	-	-

İVGTT sonucu pozitif olan vakalardan ikisinin kardeşinde antitiroit antikor pozitifliği mevcut olup tiroit olan bu iki hastaya L-tiroksin başlanmıştır. Kardeşlerin takibinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM şiddetli insülin eksikliği ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık yalnızca kan şekeri yükselmesi ile sınırlı kalmayıp, retina, böbrekler ve periferik sinirlerde ilerleyici lezyonlara, koroner, serebral ve alt ekstremitelere ait arterlerde ağır ateroskleroza ve damarsal sorunlara yol açan kronik bir hastalıktır (6, 7). DM'un seyri sırasında bir takım patolojik değişiklikler olur. Vücudun bir çok bölümündeki vasküler sistem tutulur. DM'un vasküler hastalığı makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki gruptur. Makrovasküler komplikasyonlar daha çok tip 2 DM'ta görülür, aterosklerozun hızlandırılmış bir tipidir ve büyük damarlarda ateroskleroza bağlı olarak miyokard infarktüsü, periferik gangren ve felç gelişimini artırır. Mikrovasküler komplikasyonlar kapiller ve prekapiller arteriolün kapiller temel membranının kalınlaşmasıyla oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropatidir. DM'un kronik komplikasyonları her iki tipinde de bildirilmiştir. Tip 1'de nefropatiye bağlı renal yetmezlik, tip 2'de makrovasküler komplikasyonlar ana ölüm nedenidir. Neticede diabetik komplikasyonları olan insanlar, diabeti olmayan insanlara oranla daha düşük kaliteli bir yaşam sürmektedirler. Hastalık ve yol açtığı komplikasyonlar hastanın günlük hayatını kısıtlaması, sık hastaneye yatışına neden olması, iş gücü kaybı ve yol açtığı psikolojik etkiler nedeniyle yaşam kalitesini düşürür. Hastalığın tedavisi mevcut hastalık ve yol açtığı komplikasyonların tedavisi şeklindedir.

DM'un morbidite ve mortalitesine bağlı olarak tedavisine harcanan fazla miktarda para dünyanın bir numaralı sağlık sorunu haline gelmesine neden olmuştur. DM bakımı hem hastaya hem de harcamaları karşılayan kuruma çok yüksek bir yük getirmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre DM'un direk maliyeti 1969'da 1.7 milyar dolar iken, 1997'de 44.4 milyar dolara yükselmiştir (107). İndirek maliyetin ise daha fazla olup, 1969'da 1.6 milyar dolar iken 1997'de 54.1 milyar dolara yükseldiği kaydedilmiştir. DM harcamalarının büyük kısmı (% 60-85) hastaneye ödenmekte olup, bunun da büyük kısmını (% 70) geç diabetik komplikasyonların tedavi maliyeti oluşturmaktadır. DM'un maliyeti

ülkelere göre değişmekle birlikte sağlık harcamalarının % 3-12'sini oluşturmaktadır (107). Bir diğer çalışmada DM'lu ve DM olmayan hastaların bakımlarının ekonomik yükü karşılaştırılmıştır. DM'lu hastanın ölüme kadar yıllık hastane masrafı 3997 UK pound iken DM'lu olmayan hastanın ise 2656 UK pound tutmaktadır. Yıllık ayaktan tedavi masrafı DM'lu hastada 185-248 UK pound, DM'lu olmayan hastada 96-116 UK pound arasında değişmektedir (108). DM'lu hastanın bakımı için harcanan yıllık ortalama ayaktan tedavi masrafı her geçen gün artmakta olup % 80 lik artıştan % 120'ye ulaşmıştır. Ülkemizde DM'un maliyeti ile ilgili bir çalışma yapılmamış olup, yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

DM'un morbidite, mortalitesi ve ekonomiye getirdiği ağır yük nedeniyle günümüzde tüm dünyada hastalığa karşı korunma esas hedef haline gelmiştir. Bu hedefe ulaşmak için her şeyden önce hastalıkla ilgili neden ve risk faktörlerinin iyi tanımlanması gereklidir, ancak bunların engellenmesi yoluyla hastalığa yakalanmaktan korunulabilir. Ülkemizde daha önce tip 1 DM'a karşı primer korunma konulu bir çalışma yapılmamış olup, bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Dünyada prediabet araştırmaları yüksek riskli gruplarda yapılmaktadır. Normal popülasyonda bu araştırmaların yapılması maliyeti çok yüksek olacağı için önerilmemektedir. Biz de çalışma grubu olarak tip 1 DM gelişimi açısından yüksek riskli grup olan tip DM'lu hastaların kardeşlerini aldık. Normal popülasyondan kontrol grubu almadık.

Hastalığın etyolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel tetikleyici faktörler etkili olup, tip 1 DM günümüzde genetik olarak programlanmış bir otoimmün hastalık olarak nitelendirilmektedir (35).

Genetik yatkınlıktan bazı HLA'lar ve ailevi yatkınlık sorumludur. HLA grupları ile tip 1 DM arasındaki ilişkinin bulunması, tip 1 DM genetiği ile ilgili önemli bir aşama olmuştur. Tip 1 DM'ta ve birlikte olduğu diğer otoimmün hastalıklarda da bazı HLA tipleri (HLA B8, HLA BW15, HLA DR3, HLA DR4, HLA DQW 8) sıklıkla bulunmaktadır (7). HLA Klas II antijenleri olan DR3 ve DR4 ise tip 1 DM ile ilgili klasik genetik göstergelerdir. HLA'lar genetik yatkınlığın % 40-60'ından sorumludur. Tip 1 DM'lu hastaların % 90-95'inde HLA DR3 ve/veya DR4 pozitifliği saptanmakta, buna karşın bu antijenler bakımından pozitif kişilerin % 20-30'unda hastalık gelişmektedir. Çalışmamızda, tüm tip 1 DM'lu hastalarımızın kardeşlerinde HLA DR3 ve HLA DR4 bakılması planlanmış olup, ancak maddi imkansızlık nedeniyle bakılamamıştır. Farklı bir coğrafya ve

farklı bir etnik grup olduğu için HLA'ların bakılması çok önemli olup çalışmamızda bakılmamış olması çalışmanın bir diğer eksik yönüdür.

Tip 1 DM'un etyolojisinde önemli olan bir diğer neden otoimmünite olup, tetik çekici bir faktör ile otoimmünite başlamaktadır. Tip 1 DM'un gelişim aşamalarından 2. dönem olan insülinitis dönemi otoimmünitenin başladığı dönemdir (7, 41). Çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle, HLA Klas I ve Klas II moleküllerinin T lenfositlerini aktive etmesiyle otoimmün yanıt başlamaktadır (14, 41, 54-56). Önce T lenfositlerin etkisiyle beta hücresi zedelenmekte daha sonra bu zedelenmenin etkisiyle devreye B lenfositleri girip hümmoral yanıt başlamaktadır. Hümmoral yanıt daha çok beta hücresinin yıkımı ile açığa çıkan antijenik yapılara karşı oluşmaktadır. Otoimmünitenin göstergeleri olan çok sayıda adacık hücresi antikoru olmasına karşılık tip 1 DM için en önemli olanlar ICA, IAA ve GADA'dur (7).

Çalışmanın 1. aşamasında otoimmünite araştırıldı, çalışmaya katılan tüm vakalarda ICA, IAA ve GADA bakıldı. ICA, IAA tüm vakalarda negatif saptandı, GADA 48 kişide (% 53.9) pozitif olarak saptandı.

Kımpımaki ve arkadaşları tarafından yapılan 'Finlandiya'da Çocukluk Çağı Diabeti' isimli çalışmada başlangıç numunelerinde ICA pozitifliği 17 kardeşte (% 9.4), IAA pozitifliği 8 kardeşte (%4.4), IA-2A 9 kardeşte (% 5), GADA ise 11 kardeşte (% 6.1) saptandı. Kardeşlerin 17 tanesinde (% 9.4) multipl antikor tespit edildi. Çalışmanın sonucu itibarıyla 180 kardeştten 17 tanesinde (% 9.4) tip 1 DM gelişti (92).

Florida Üniversitesi'nde yapılan prospektif bir çalışmada ise tip 1 diabetiklerin birinci derece akrabalarında ICA taraması yapılarak titresi >40 JDF ünitesi olanlarda 7 yıl içinde tip 1 DM gelişme riski % 70, ICA titresi 20-40 JDF olanlarda % 20, 10 JDF ünitesi olanlarda ise % 10 olarak tespit edildi (109).

Seattle Aile Çalışması'nda tip 1 DM'luların birinci derece akrabalarında GADA pozitifliği bakılarak GADA pozitif vakaların 5 yıllık tip 1 DM gelişme riski % 50 olarak tahmin edilmiştir (110). Münih-Almanya Çalışması'nda GADA pozitif akrabalarda 5 yıllık DM gelişimi riski % 56, GADA negatif akrabalarda ise % 24 olarak bulundu (111).

Adacık antikorlarının kombinasyonlarına sahip olan nondiabetikler, tek antikora sahip olanlara göre daha yüksek tip 1 DM riskiyle karşı karşıyadırlar. Örneğin Bart's-Windsor, Bart's-Oxford prospektif aile çalışmasında ICA pozitifliğine herhangi bir adacık antikorunun eklenmesi , 15 yıllık diabet riskini % 47'den % 66'ya yükseltti (112). Denver,

Barbara Davis Merkezi'nin yaptığı bir çalışmada birinci derece akrabalarda herhangi bir adacık antikoru olmaksızın tip 1 DM riski (5 yıllık) % 0.2 olarak bildirildi (113).

İtalya-Milan aile çalışmasında 6 yıllık tip 1 DM gelişme riski ICA pozitifliğinde % 26, GADA pozitifliğinde % 18.2 ve IAA pozitifliğinde ise % 5.6 olarak saptandı (114).

Yapılan çalışmalarda prediabet araştırılmasında otoimmunitenin göstergeleri olan adacık antikorlarının kullanılabilceği, antikor pozitifliğinin tip 1 DM gelişimi açısından risk göstergesi olduğu ve multipl antikor pozitifliğinde riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın 1. aşama sonuçları literatür ile uyumlu çıkmamıştır. ICA ve IAA pozitifliği hiç saptanmamış (% 0) olup, GADA pozitifliği % 53.9 olarak, yüksek bulunmuştur. GADA beta hücresine spesifik olmayıp sinir sistemi, tiroid, hipofiz, adrenaller ve gonadlarda da bulunmaktadır (7) . GADA pozitif, GADA negatif tip 2 DM'luların ve nondiabetiklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada GADA pozitif tip 2 DM'lularda tiroid otoantikoru daha yüksek bulunmuştur (12). Çalışmamızda tiroit fonksiyonları ve anti tiroid antikorlar bakılmadığı için bu konuda yorum yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda GADA ölçümünün duyarlılığı % 69, spesifitesi % 100 bulunmuştur (115). Çalışmamızda vaka sayımızın az olmasına karşılık bazı antikorların hiç bulunmayıp bir antikorun (GADA) yüksek oranda pozitif olması daha önceki çalışmalardan coğrafî, çevresel, etnik farklılıklarla açıklanabilir. Bir diğer farklı sonucumuz da hiç kombine pozitiflik bulmamış olmamızdır.

Çalışmanın 2. aşamasında antikor pozitifliği saptanan çocuklarda metabolik dekompanseasyon gelişip gelişmediğine bakıldı. Otoimmunitenin başlamasıyla beta hücresinde yıkım başlamakta ve zamanla metabolik bozukluk gözlenmektedir. Çalışmamızda 48 kişide (% 53.9) GADA pozitifliği saptanmış olup, ancak 36 kişi çalışmanın devamına katıldığı için metabolik açıdan incelenebildi. Vakalarda AKŞ, HbA1C ve C-peptit bakıldı. İki kişide hipoglisemi saptandı, HbA1C ise tüm çocuklarda normaldi. Vakaların 13'ünde (% 27) ise C-peptit değeri 2 ng/mL'nin altında saptandı. Antikor pozitif çocukların hepsinin metabolik yönden incelenememiş olması çalışmamızın bir diğer sınırlamasıdır.

Sabah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı konulan tip 1 DM'lu hastalarda GADA pozitifliğinin metabolik dekompanseasyona hiçbir etkisi olmadığı gösterildi (58). Buna karşılık Peterson ve arkadaşları ise GADA pozitif yeni tanı tip 1 DM'lu hastaların daha düşük C-peptit düzeylerine sahip olduğunu gösterdi (116). Bu gözlem GADA

pozitifliğinin beta hücre yıkımını hızlandırabileceğini düşündürmüştür. Bizde çalışmamızın ikinci aşama sonuçları itibariyle otoimmün yanıtın başlamasıyla beta hücresindeki hasarın artacağı ve metabolik dekompanseasyon gelişeceği kanaatindeyiz. Bu yüzden antikor pozitifliği saptanan bireylerin metabolik açıdan takip edilmesinden yanayız.

Çalışmamızın 3. aşamasında antikor pozitif ve metabolik açıdan etkilenmiş olan bireylerde beta hücresinin fonksiyonu ölçülmeye çalışıldı. Tip 1 DM gelişim aşamalarından 3. dönemin temel özelliği beta hücresi disfonksiyonudur. Beta hücre disfonksiyonunun ilk delili ise, FPIR'da bozulmadır. Bu dönemde yapılan İVGTT'de FPIR'da bozukluk saptanır. İVGTT'de beta hücrelerinin preforme insülin içerikleri ve İV glukoz tatbikine yanıt verebilme yetenekleri ölçülür (7). Aslında 3. dönemde olan vakalarda İVGTT'nin her aşamasında insülin eksikliği vardır ama asıl fark ilk dakikalarda meydana gelir. Bunun nedeni vakalarda henüz insülin sekresyonunun olmasına karşın depoların azalmasıdır. Adacık hücre antikorlarının yanında beta hücre fonksiyonunun ölçümü de tip 1 DM prediksyonunda önemlidir. FPIR'da düşüklük saptanan kişilerde 5 yıl içinde DM gelişme riski % 50, 10 yıl içinde ise % 90 civarındadır (7). Bizim çalışmamızda antikor pozitifliği olan 6 çocukta (% 6.7) İVGTT'de pozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızda tüm anti GAD pozitifliği olan çocuklarda İVGTT yapılmak istenmiş ancak etik sebeplerle yapılamamıştır. C-peptit cut off değeri daha önceki çalışmalarda bir referans değer verilmediği için rastlantısal olarak alınmıştır.

Skyler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İVGTT'de pozitiflik saptanan hastalarda 5 yıl içinde klinik diabet gelişme riski % 50'den fazladır. Aynı risk 10 yıl içinde % 90'a çıkmaktadır (99).

Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde hastalık gelişme riski % 6'dır. Kardeşlerin yüksek riskli olma sebepleri aynı genetik yapıya sahip olma yüzdelerinin ve aynı çevresel faktörlere maruz kalma ihtimallerinin yüksek olması ile açıklanabilmektedir.

Biz bu çalışmada 54 tip 1 DM'lu hastanın 89 kardeşinde tip 1 DM gelişme riskini araştırdık. Çalışmanın sonucunda 6 çocuğun (% 6.7) prediabetik dönemde olduğu saptandı ve sonucumuz literatür ile uyumluydu. Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde DM gelişme riski % 6 olup, HLA benzerliği varsa bu oran % 12-20'ye çıkmaktadır. HLA DR3-DR4 antijenlerinden birini taşıyan bireyde risk 2-3 kat artmış olup ikisinin birlikte bulunması durumunda ise hastalık riski 7-10 kat artmıştır. Çalışmada HLA bakılmadığı için bu konuda yorum yapılamamıştır.

Kımpımaki ve arkadaşları tarafından yapılan 'Finlandiya'da Çocukluk Çağı Diabeti' isimli çalışmada tip 1 DM gelişiminde genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin etkileri araştırılmıştır. Üç yıl süreyle tip 1 DM tanısı alan hastaların kardeşleri incelenmiştir. Kan örnekleri ilk 2 yılda 3 ayda bir, daha sonra ise 6-12 ayda bir alınmış ve kardeşler genetik ve otoimmün yanıt gelişimi açısından izlenmiştir. Antikor pozitifler ortalama 5.7 yıl, antikor negatiflerde ise ortalama 5.6 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Yüzbinde 40 insidansa sahip bu ülkede tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde % 51.3 oranında artmış genetik yatkınlık saptanmıştır (92). Çalışmada kardeşlerin genetik yatkınlık açısından yüksek riske sahip olduğu vurgulanmıştır.

Füchtenbuch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 DM'lu hastaların birinci derece akrabalarında ICA bakıldı. ICA pozitif 64 vakada İVGTT uygulandı. Vakaların 17'sinde (% 27) FPİR'da düşüklük gözlemlendi (117)

Florida Üniversitesi'nde yapılan prospektif bir çalışmada tip 1 DM'lu hastaların birinci derece akrabalarında ICA pozitifliği ile tip 1 DM gelişim riski 7 yıl için % 45 olarak bulundu. Antikor pozitifliğine ilaveten İVGTT'de FPİR'da bozukluk birlikteliğinde ise bu risk % 50-65 olarak bulundu (7).

Bu çalışmalar sonucunda İVGTT'de FPİR'da bozukluk saptanması durumunda tip 1 DM gelişim riskinin yüksek olduğu, beraberinde adacık hücre antikor pozitifliği varlığında ise riskin daha da arttığı gösterilmiştir. Aile öyküsü pozitifliği, adacık antikor ve PFİR'da birlikteliği mevcutsa, 5 içinde DM gelişme riski % 90 civarındadır.

Çalışmamızda çıkan sonuçlar Finlandiya'da yapılan çalışmalarla farklı olup dünyadaki çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Ancak biz bütün kardeşleri inceleyemediğimiz ve her aşamada vaka kaybına uğradığımız için belki de bazı prediabetik kardeşleri tespit edemedik. Yine de dünya ile benzer sonuçlara ulaşıldı. Sonuçlarımızın Finlandiya'dan düşük çıkmasının bir nedeninin de bu ülkede DM insidansının çok yüksek olması olabilir.

Çalışmamızın 4. aşamasında ise antikor pozitifliği ile birlikte PFİR'da bozukluk saptanan, tip 1 DM gelişiminin 3. döneminde olan çocuklarda koruyucu tedavi planlandı. Primer korumada dünyada değişik tedavi seçenekleri kullanılmıştır.

Nikotinamid kullanılabilecek ajanlardan biridir. Beta hücrelerinin otoimmün olarak yok edilmesi sırasında oluşan interlökin I mesajı ile aktive olan nitrik oksit sentetaz (İNOS) nitrik oksit (NO) oluşumunu hızlandırır. Nikotinamid İNOS'ın enzimatik aktivitesini süprese eder, oluşan NO radikallerini tutar ve yüksek konsantrasyonda

İNOS'un mRNA ekspresyonunu inhibe eder. Nikotinamid serbest oksijen ve hidroksil radikallerini de zayıf tutmaktadır. Oluşan NO radikalleri adacık hücrelerinin DNA dizisinde kırıklar oluşturur. Bu kırıkların ortaya çıkışı DNA onarımı ile birlikte poliadenozin di fosfat ribot polimeraz (P(ADPR)P) enzimini aktive eder. P(ADPR)P hücre içi NAD'ı tüketir. Nikotinamid P(ADPR)P enzimini de inhibe ederek hücre içi NAD'ın eksilmesini ve hücrenin ölümünü engeller. Nikotinamid ayrıca sitokinlere bağlı MHC Sınıf II ekspresyonunu inhibe eder. Sonuç olarak nikotinamid birden fazla mekanizma ile beta hücresinde hasarı önleyebilmektedir (14).

Hayvanlardaki tip 1 DM modellerinde nikotinamid hem primer hem de sekonder korunmada çok etkili olmuştur. İnsanlarda ise sekonder korunmada yani hastalık başladıktan sonraki uygulamada bazı çalışmalarda geçici bir remisyon sağlamış, diğerlerinde ise tümüyle etkisiz bulunmuştur. Primer korunmada ise Avrupa'da yapılan geniş katılımlı bir çalışmada tip 1 DM'luların birinci derece akrabalarından ICA titresi 20 JDF'nin üstünde olanlara uygulanmış ancak sonuçta etkisiz bulunmuştur (14).

Tüberküloz aşısı olan BCG'nin hayvan deneylerinde tip 1 DM modellerinde koruyucu etkisinin görülmesi bu ajanla ilgili çalışmalara yol açmıştır. İnsanlarda hastalık başladıktan sonraki ilk yıl içinde BCG uygulanması bazı hastalarda geçici bir remisyon sağladıysa da büyük oranda etkisiz bulunmuştur (118).

Bebek dietinden inek sütünün çıkarılması bir diğer seçenektir. İnek sütünün hangi mekanizma ile tip 1 DM etyolojisinde rol oynayabileceğine dair birkaç teori bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi inek serum albümini hipotezidir. Buna göre neonatal veya erken bebeklik döneminde gastrointestinal sistem matürasyonunu henüz tamamlamamış olmasından dolayı proteinlere geçirendir. İnek sütünün bu dönemde alınması ve hatta inek sütü alan annenin sütü ile beslenilmesi bile inek serum albümininin bebek dolaşımına geçmesine neden olur. Böylece bebek immünize olur. İleriki yıllarda geçirilen bir viral enfeksiyon sırasında artan interferon stimulusu ile beta hücresini yok eder. Diyetten inek sütünün çıkarılması ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup sonuçları on yıllar sürecektir. Yine de tüm bebeklerde anne sütü önerilmektedir (118).

Tip 1 DM'un otoimmün bir hastalık olması nedeniyle 1980'li yıllarda siklosporin A sekonder korunmada denenmiştir. Siklosporin spesifik olarak T hücrelerini etkileyerek etki etmektedir. Her ne kadar 6 ay-1 yıllık sürede yaklaşık % 30 remisyon oranı görüldüyse de pek çok hastada ilaç kullanılırken relaps olmuş ve yine büyük bir kısmında böbrek ve

endokrin pankreas üzerine toksisite, enfeksiyon gibi yan etkiler ve ikincil malignite gelişme riski nedeniyle ilaç bırakılmıştır (118).

Güncel tedavi seçeneklerinden biri de antilenfosit antikorlarıdır. Antikorlar hem T hücrelerini etkilemekte hem de B hücrelerini etkileyerek antikor oluşumunu önlemektedirler. Preklinik çalışmalarda monoklonal antikor tedavisi ile hiperglisemi önlenmiş ve yeni tanılı hastalarda insülin koruması sağlayabilmiştir. Primer korumadaki etkinliği henüz belli değil (119).

Aile öyküsü ve antikor pozitifliğine PFIR'da bozukluk eklendiğinde 5 yıllık DM riski % 90 civarında olup böyle vakalarda koruyucu tedavi olarak insülin önerilmektedir. Çalışmamızda da koruyucu tedavi olarak insülin tercih edildi. Aileler insülin kullanımı konusunda tip 1 DM'lu çocukları olduğundan eğitilmiş oldukları için, yan etkileri diğerlerine göre daha düşük olduğu için, maliyeti daha ucuz ve kolay bulunabilir olması nedeniyle tercih edildi. İnsülin tedavisinin tip 1 DM'da profilaktik etki göstermesini açıklayan iki hipotez vardır. Birincisi insülin tedavisi ile beta hücrelerinin dinlenmeye geçmesidir. Dinlenme konumundaki beta hücrelerinin aktif ve insülin salgılayan beta hücrelerine oranla immün hasara daha az maruz kaldıkları gösterilmiştir. Ayrıca dinlenme durumundaki beta hücreleri daha az yüzey antijeni eksprese ederek otoimmün olayı daha az uyarmaktadırlar. İkinci hipotez ise insülinin adacıklara özgü bir otoantijen olması nedeniyle dışardan verilmesiyle tolerans gelişmesidir.

Amerika ve Kanada'da yapılan Diabetes Prevention Trial-1 (DPT-1) çalışmasında tip 1 DM'lu hastaların kardeşleri iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta, yüksek riskli kişilerde (5 yıllık sürede % 50'nin üzerinde tip 1 DM gelişme riski olan akrabalar) parenteral ultralente insülin tedavisi (0.25 IU/kg/gün, iki dozda) subkutan yolla ve regüler insülin sürekli İV infüzyon şeklinde (12 ayda 4 gün) uygulandığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda tip 1 DM gelişimi açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. İkinci grupta (5 yıllık sürede hastalık geliştirme riski % 25-50 olan akrabalar) orta dereceli riskli kişilerde oral insülin tedavisi (7.5 mg/gün bir sabah dozuyla) uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda etkili olmadığı gözlenmiştir (119). Buna karşılık Japonya'da yapılan bir çalışmada ise GAD pozitif tip 2 DM'lu hastalarda insülin tedavisi ile beta hücre fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gösterildi.

Füchtenbuch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 DM'lu hastaların birinci derece akrabalarında ICA pozitif 64 kişiye İVGTT uygulanmış, 17 (% 27) kişide test pozitif olarak bulunmuştur. Bu 17 kişiden 14'ü rastgele 2 gruba ayrıldı. Bir gruba insülin

tedavisi verildi. Diğer grup kontrol grubu olarak seçildi. Çalışmanın sonunda gözlem grubundaki 7 kişiden 3'ünde, kontrol grubunda ise 7 kişinin 6'sında tip 1 DM gelişti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülinin tip 1 DM gelişimini belirgin olarak engellediği gözlenmiştir (117).

Çalışmamızda tip 1 DM gelişimi için yüksek riskli grup olan tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde otoantikör pozitifliği ve FPIR'da düşüklük gözlenen çocuklarda koruyucu olarak insülin tedavisi önerildi. Ailelerden dördü tedavi başlanmasını kabul etti, diğer aileler takibe alındı.

Sonuç olarak tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde HLA gruplarının ve antikörlerin bakılması önemlidir. Kardeşlerin takibinde yıllık ya da 6 aylık aralıklarla C-peptit bakılması uygundur. Bu hem daha ucuz hem daha akılcıdır. Tip 1 DM'lu hastalarımızın kardeşlerinde genel olarak dünyada belirtilen oranlarda DM tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde DM gelişme riskinin belirlenmesi için yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlendi.

1. Çalışmaya 89 kardeş alındı. Vakaların 43'ü (% 48) kız, 46'sı (% 52) erkek idi. Yaş ortalamaları 132.29 ± 65.93 (13-300) ay idi.
2. Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde anti GAD 48 (% 53.9) çocukta pozitif olarak bulundu. IAA ve ICA pozitifliği saptanmadı.
3. Kızlarda antikör pozitifliği erkeklere göre daha yüksek idi ($p= 0.04$)
4. C-peptit 13 (% 27) çocukta 2 ng/mL'nin altında idi.
5. C-peptit 2 ng/mL'nin altında ve üstünde olan çocuklarda kan şekeri ve HbA1C değerleri arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$).
6. İVGTT 6 (% 6) çocukta pozitif olarak saptandı.
7. İVGTT pozitif ve negatif çıkanlarda kan şekeri değerleri testin tüm aşamalarında farksız iken insülin değerleri her aşamada pozitif testlerde daha düşük olarak gözlemlendi.
8. İVGTT sonucu pozitif çıkan çocukların dördüne (% 66) insülin tedavisi başlandı.
9. İVGTT sonucu pozitif çıkan çocukların DM'lu kardeşlerinde negatif çıkanların kardeşlerine göre farklılık gözlenmedi. Komplikasyon gelişimi negatif çıkanların kardeşlerinde daha yüksek olarak gözlemlendi. Bu sonuç vaka azlığına bağlanabilir.

Bu çalışmada elde edilen bilgiler doğrultusunda önerilerimiz şunlardır:

1. Tip 1 DM'lu hastaların kardeşleri tip 1 DM gelişimi açısından yüksek riskli grup olup, belirli aralıklarla takip edilmeleri gereklidir.
2. Etnik farklılıklar dolayısı ile HLA'ların bakılması uygundur.

3. Vakalarda takip açısından C-peptit bakılması yeterli olup, C-peptit sonucuna göre gerekli vakalarda İVGTT yapılmalıdır. Takip açısından kan şekeri ve HbA1C düzeylerinin bakılmasının hiçbir anlamı yoktur.
4. Takip edilen vakalardan DM gelişim şüphesi saptananlara koruyucu tedavi başlanmalıdır.
5. Çalışmamız bu konu ile ilgili ülkemizde ilk yapılan çalışmadır. Yapılacak diğer çalışmalarda dikkate alınacağı kanaatindeyiz.
6. DM'dan korunmak için yapılan araştırmaların ülkemizde de yaygınlaştırılması uygundur.

7. ÖZET

Tip I Diabetes Mellituslu Hastaların Kardeşlerinde Diabet Gelişiminin Erken Dönemde Saptanması

Amaç: Tip 1 DM dünyada yaygın görülen hastalıklardan biridir. Yaygınlığı ve klinik gidişi göz önüne alındığında, yol açtığı komplikasyonlar, erken ölümler, para ve iş gücü kayıpları nedeni ile önemli bir kamu sağlığı sorunudur. Günümüzde DM ile ilgili çabalarımız hastalık ve yol açtığı komplikasyonlar ile mücadele etmeye yöneliktir. Hastalık için etkin bir primer koruma esas hedef olmalıdır. Bu çalışmanın amacı yüksek riskli grup olan, tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde önce prelinik hastalık tespit edilip mümkünse hastalık gelişiminin önlenmesidir.

Materyal Metot: Çalışmaya Kardeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü'nde 1 Ocak 2003 ile 1 Temmuz 2004 takip ve tedavi edilmekte olan 54 tip 1 DM'lu hastanın 89 kardeşi alındı. Vakaların 43 tanesi (% 48) kız, 46 tanesi (% 52) erkek idi. Yaşları 132.29 ± 65.93 (13-300) ay idi. Tüm kardeşlerden ICA, IAA, GADA antikorları bakıldı. Antikor pozitifliği saptanan çocukların AKŞ, HbA1C, C-peptit düzeylerine bakıldı. C-peptit 2 ng/ml'nin altında olanlara İVGTT yapıldı. Test sonucunda insülin rezervleri düşük bulunan çocuklara düşük doz insülin tedavisi başlanarak aşikar DM gelişimi engellenmeye çalışıldı.

Bulgular: Tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde GADA pozitifliği % 53.9 olarak bulundu. Antikor pozitif vakaların % 6.7'sinde İVGTT'de insülin rezervi düşük olarak bulundu. Antikor pozitifliği ve ilk faz insülin salgılanımında düşüklük gözlenen 6 kişide artmış DM riski saptandı. Bu vakalardan dördüne koruyucu olarak ultralente insülin 0.25 U/kg/gün dozunda başlandı. Antikor negatif olan çocukların tip 1 DM'lu kardeşlerinde komplikasyon oranı (% 70.8) daha yüksek bulundu. Demografik özellikler ve eşlik eden otoimmün hastalıklar yönünden iki grup arasında fark saptanmadı.

Tartışma: Tip 1 DM'lu hastaların kardeşleri hastalık gelişimi açısından yüksek riskli gruptadır. Kardeşlerin yüksek riskli olma nedeni aynı genetik yapıya ve çevresel faktörlere sahip olmasına bağlı olabilir. Ülkemizde daha önce prediabet araştırılması

amacıyla bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda yüksek riskli grupta prediabet araştırılmıştır. Ülkemiz tip 1 DM insidansının düşük olduğu ülkelerden biridir. Çalışmamızda tip 1 DM'lu hastaların kardeşlerinde de hastalık insidansının düşük olup olmadığına bakıldı. Çalışmamızda HLA gruplarına bakılamamış olması çalışmamızın bir eksikliğidir ancak kardeşlerde tip 1 DM gelişme riskini yapılan çalışmalara göre daha düşük bulmadık. Çalışmamızın bir diğer eksik yönü ise çalışmanın tüm aşamalarında vaka kaybının olmasıdır. Sonuçlarımıza göre kardeşlerin tip 1 DM gelişme riskinin yüksek olduğu ve hastalık gelişimi açısından takip edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Şüpheli vakalarda koruyucu tedavi başlanmasından yanayız.

8. SUMMARY

Early Determination of Diabetes Development in Siblings of Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Introduction: Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is one of most common chronic diseases seen in worldwide. Diabetes Mellitus is one of the most important issue of public health because being cuide spread and has very complicated clinical course, may cause last of cost. Recently, the effort about DM is prevention of its complications which should be fundamental principle for the disease. The aim of the study is to determine the disease before clinical manifestation and probably prevent the disease.

Materials and Methods: In this study, 89 children who are siblings of children with type 1 DM diagnosed in Karadeniz Technical University Farabi Hospital Pediatric Endocrinology and Metabolism Department from 1 January 2003 from 1 July 2004. Cases 43 (48 percent) were girls and 46 (52 percent) were boys and their mean age was 132.29 ± 65.93 (13-300) months. Islet cell antibody (ICA), insulin autoantibodies (IAA) and, glutamic acid decarboxylase antibodies (anti GAD) was examined for all cases and if cases had antibodies positive they undergo fasting blood glucose, HbA1c, C-peptide levels. The cases who C peptide levels belove 2 ng/mL was made intravenous glucose tolerance test (IVGTT). Then, children had low insulin reserves underwent the low doses insulin trial to prevent of manifestation of DM.

Results: Anti GAD antibodies were positive in 53.9 percent children who are siblings of children with type 1 DM and their IVGTT results were detected low levels 6.7 percent for insulin reserve. Six patients who had antibodies positive and decreased first phase insulin response, were diagnosed as prediabetic. Ultralente insulin treatment (0.25 Unit/kg of body weight/day) was began for prevent in four of the six patients. Complication ratio was detected higher (70.8 percent) in antibodies negative children who are siblings of children with type 1 DM. Demografic characteristics and accompanied autoimmune diseases showed no significant difference between two groups.

Conclusions: Siblings of children with type 1 DM are high risk group for disease development because have at the same genetic and environmental factors. In our country, there is no study for this prediabetic reason. In our study, it has been investigated prediabet in high risk group. Our country have low incidence for type 1 DM. In this study, investigated siblings of children with type 1 DM whether this disease incidence is low. HLA haplotypes was not examined and to happen loss of cases during in this study. Finally, we suggest that siblings of children with type 1 DM are high risk group and must be followed for disease periodically. Also we think that prophylactic therapy should be started in suspicious cases.

9. KAYNAKLAR

1. Prevention of Type 1 Diabetes 2001 Marian Rewers, MD, Ph D, 2001.
2. Drass AL: Diabetes mellitus in the child: Classification, diagnosis, epidemiology, and etiology, In: Lifshitz F (Ed) Pediatric Endocrinology: A clinical Guide : Marcel Dekker Inc. Newyork and Basel, pp. 663-668, 1990.
3. İpbüker A. "Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi" Sendrom. 9;4: 26-28, 1996.
4. Birol L. Vd. "Kronik Hastalığı Olan Hastaların Hastalıklarına, Tedavilerine ve Diyetlerine İlişkin Bilgileri". Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 3; 2: 1-8, 1996.
5. Ergin K. "Diabetik Hastaların Eğitim Gereksinimleri ve Bir Eğitim Planı Örneği". Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2: 15-27, 1988.
6. Organisation Mandiale de la Sante. Le diabete sucre. Ropport d'un groupe d' etude de l'oms. Serie de ropports technigues. 727. Geneve, 1985.
7. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes, William E. Winter, MD; Neil Harris, MD; and Desmond Schatz, MD. Clinical Diabetes. Volume 20, Number 4, 2002.
8. Nelson Essentials of pediatrics. Richard E. Behrman, M. D. Robert M. Kliegmen, M. D. 2001.
9. Islet cell autoimmunity in youth onset diabetes mellitus in Northern India. Ravinder Goswami, Narayana Kochupillai, Nandita Gupta, Anjili Kukreja, Michael Lan, Noel K. Maclaren. Diabetes Research and Clinical Practice 53, 47-54, 2001.
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 25 (Suppl. 1):S5-S20, 2002.
11. Immunomodulatory therapy of human type 1 diabetes: lessons from the mouse. Jerry P. Palmer. J. Clin. Invest. 108: 31-33, DOI: 10.1172/JCI 200113445, 2001
12. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and Autoimmune Thyroiditis (minireview). Magdalena Matejkova- Behanova. Endocrine Regulations, Vol. 35, 167-172, 2001.

13. Natural history of preclinical IDDM in high risk siblings. M. Knip, P. Vahasalo, J. Karjalainen, R. Lounamaa, H. K. Akerblom and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*, 37: 388-393, 1994.
14. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia*. Springer- Verlag, DOI 10. 1007/s00125-003-1033-1038, 2003.
15. EURODIAB ACE Study Group Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876, 2000.
16. A novel subtype of Type Diabetes Mellitus characterized by a rapid onset and an absence of Diabetes -related antibodies. *The New England Journal of Medicine*. February 3, Volume 342, 2000.
17. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20: 1183-1197, 1997.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and complications. 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15: 539-553, 1998.
19. Marker J, Maclaren N: Immunopathology of immune-mediated (type 1) diabetes. *Clin Lab Med* 21: 15-30, 2001
20. Bağrıaçık N. "İnsüline Bağımlı (Tip 1) Otoimmün Diabet ve Tedavisi" *Sendrom*, 9; 4: 34-38, 1996.
21. Mavi E. vd. "İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu olguların epidemiyolojik özellikleri (1974-1994)". *Klinik Bilimler- Doktor*, 3; 1: 1001-1004, 1997.
22. Diabetes Epidemiology Research International Study Group. Seculer trends in incidence of childhood Tip 1 Diabet in 10 countries. *Diabetes*, 39: 858-864, 1990
23. WHO Study Group. Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No: 844).
24. World Health Organization DIAMOND Project Group on Epidemic. Childhood diabetes, epidemics and epidemiology: An approach for controlling diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 135: 803-816, 1992.
25. Tuomilehto J, Karvonen E, Pitkaniemi J et al. Record- high incidence of type 1 (insulin- dependent) diabetes in Finnish children. The Finnish Childhood Type 1 Diabetes Registry Group. *Diabetologia*, 42: 655-660, 1999.
26. Pala Ö. *Tip 1 Diabetes Mellitus*. Ankara Karaat Basımevi. 1997.
27. Macfarlane IA. The Millenia before insülin. İn Pickup JC: Williams G(eds). *Textbook of Diabetes*. London. Blackwell Scientific Publications, pp 3-9, 1991.

28. Leslie D. Genetic counselling in diabetes, in Pickup JC; Williams G (eds). Textbook of Diabetes. London. Blackwell Scientific Publications, pp 861-865, 1991.
29. Türkiye'de Çocukluk Çağında Tip 1 Diabet Epidemiyolojisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocuk ve Adolesan Diyabeti Epidemiyoloji Grubu Dökümanı (yayınlanmamış).
30. Hatun Ş. Çocukluk Çağında Tip 1 Diabeti, Roche Kronik Hastalıklar Araştırması (RO-CODEC). Hekimler Yayın Birliği Yayınları, Ankara, 1997.
31. Tuomiletho J, Lounamaa R, Tuomiletho-Wolf E et al. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland- background of a nationwide study of type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: 70-76, 1992.
32. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, Rotter JI: A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 323: 1167-1172, 1990.
33. Menon RK, Sperling MA: Childhood diabetes. *Med Clin North Am* 72: 1565-1576, 1988.
34. Dahlguist G. The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl*, 425: 5-10, 1998.
35. The First Signs of beta cell Autoimmunity Appear in Infancy in Genetically Susceptible Children from the General Populatio: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *The Journal of Clinical Endocrinology-Metabolism*, 86(10):4782-4788, 2001.
36. Norris JM, Scott FW. A meta analysis of infant diet and insülin-dependent diabetes mellitus: Do biases play a role? *Epidemiology*, 7: 87-92, 1996.
37. Dorchy H. Introduction and overview. *Acta Paediatr Suppl*, 425: 3-4, 1998.
38. Rossini AA, Grenier DL, Freidman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Rev*, 1: 43-75, 1993.
39. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N engl J Med*, 314: 1360-1368, 1986.
40. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*, 15:516-542, 1994.
41. Disease-associated Autoimmunity and Prevention of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. The Finnish Medical Society DUODECIM, *Ann Med* 29, 447-451, 1997.
42. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genomewide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 371: 130-136, 1994.

43. Hashimoto L, Habita C, Beressi JP, et al. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11g. *Nature*, 371: 161-164, 1994.
44. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Difference in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J med*, 311: 149-152, 1984.
45. Vadheim CM, Rother JI, Maclaren NK, Riley WJ, Anderson CE: Preferential transmission of diabetic alleles within the HLA gene Complex. *N Engl J Med* 315: 1314-1318, 1986.
46. Ilonen J, Reijonen H, Herva E, et al. Rapid HLA-DQB1 genotyping for four alleles in the assesment of risk for IDDM in the Finnish population. *Diabetes Care* 19: 795-800, 1996.
47. From Pathomechanism to Prediction, Prevention and Improved Care of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Children. Hans K, Akerblom, Mikael Knip and Olli Simell. *Childhood Diabetes. Annals of Medicine* 29: 383-385, 1997.
48. Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabets . *Acta Paediatr Suppl*, 425: 54-62, 1998.
49. Dorman J, La Porte R, Stone R et al: Wordwide difference in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 7370-7374, 1990.
50. Noble JA, Valdes AM; Cook M, et al. The role of HLA class II alleles in insulin dependent diabetes mellitus: Molecular analysis of 180 Caucasion, multiplex families. *Am J Hum genet*, 59: 1134-1148, 1996.
51. Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 391-393, 1992.
52. Drash AL, Arslanian SA. Can Insulin-dependent diabetes mellitus be cured or prevented?. *The Pediatric Clinics of North America*, 37(6): 1467-1487, 1990.
53. Boitard C, Caillat-Zucman S, Timsit J. Insulin-dependent diabetes and human leucocyte antigens. *Diabetes and Metabolism*, 23: 22-28, 1997.
54. Eizirik DL, Pavlovic D Is there a role for nitric oxide in beta cell dysfunction and damage in IDDM? *Diabet Metab Rev* 13: 293-307, 1997.
55. Cooke A. An overview on possible mechanisms of destruction of the insulin-producing beta cell. *Curr Top Microbiol Immunol*, 164: 125-142, 1990.
56. Thai AC, Eisenbarth GS. Natural history of IDDM. *Diabetes rev*, 1: 1-14, 1993.
57. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus With otoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*, ii: 1279-1282, 1974.

58. Diabetes-Associated Autoantibodies in Relation to Clinical Characteristics and Natural Course in Children With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. Emad Sabbah, Kaisa Savola, Petri Kulmala, Ritva Veijola, Paula Vahasalo, Jukka Karjalainen, Hans K. Akerblom, Mikael Knip, and the childhood Diabetes in Finland Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology-Metabolism*. Vol. 84, No. 5, 1999.
59. Maruyama T, Takei I, Matsuba I, Tsuruka A, Taniyama M, Ikeda Y, Kataoka K, Abe M, Matsuki S: Cell-mediated cytotoxic islet cell surface antibodies to human pancreatic beta cells. *Diabetologia* 26: 30-33, 1984.
60. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Pagnette TL: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 222: 133-139, 1983.
61. Arslanian SA, Becker DJ, Rabin B, et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes* 34: 926-930, 1985.
62. Karjalainen J, Knip M, Mustonen A, Ilonen J, Akerblom HK, Relation between insulin antibody and complement-fixing islet cell antibody at clinical diagnosis of IDDM. *Diabetes* 35: 620-622, 1986.
63. Imagawa A, Hanafusa T, Itoh N. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycaemic control in patients with recent-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42: 574-578, 1999.
64. Gerling I, Baekkeskov S, Lernmark A: Islet cell and 64K autoantibodies are associated with plasma IgG in newly diagnosed insulin-dependent diabetic children. *J Immunol* 137: 3782-3785, 1986.
65. Johnson JH, Crider BP, McCorkle K, Alford M, Unger RH: Inhibition of glucose transport into rat islet cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 332: 653-659, 1990.
66. Chang YH, Hwang J, Shang HF, Tsai ST: Characterization of human DNA topoisomerase II as an autoantigen recognized by patients with IDDM. *Diabetes* 45: 408-414, 1996.
67. Rorsman F, Husebye ES, Wingvist O, Bjork E, Karlson FA, Kampe O: Aromatic-L-amino-acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, is a beta-cell autoantigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8626-8629, 1995.
68. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, Yoo-Warren H, Oles J, Hicks JM, Goldstein DE, Rae PM: Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphates. *J Immunol* 152: 3183-3188, 1994.
69. Lan MS, Wasserfall C, Maclaren NK, Notkins AL: IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6367-6370, 1996.

70. Kasimiotis H, Myers MA, Argentaro A, Mertin S, Fida S, Ferraro T, Olsson J, Rowley MJ, Harley VR: Sex-determining region Y-related protein SOX13 is a diabetes autoantigen expressed in pancreatic islets. *Diabetes* 49: 555-561, 2000.
71. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Uchida K, Seino Y: Presence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: proposal of the concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of pancreas. *Diabetes Care* 24: 1695-1696, 2001.
72. Neufeld M, Maclaren NK, Riley WJ, Lezotte D, McLaughlin JV, Silverstein J, Rosenbloom AL: Islet cell and other organ-specific antibodies in U.S. Caucasians and blacks with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 29: 589-592, 1980.
73. Winter WE, WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP: Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 316: 285-291, 1987.
74. Eisenbarth GS: Mouse or man. Is GAD the cause of type 1 diabetes? *Diabetes Care* 17: 605-607, 1994.
75. Ziegler AG, Standl E, Albert E, Mehnert H: HLA-associated insulin autoantibody formation in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *Diabetes* 40: 1146-1149, 1991.
76. Vardi P, Modan-Mozes D, Ish-Shalom S, Soloveitzik L, Barzilai D, Modan M: Low titer, competitive insulin autoantibodies are spontaneously produced in autoimmune disease of the thyroid. *Diabetes Res Clin Pract* 21: 161-166, 1993.
77. Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, DeCamilli P, Camilli PD: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 347: 151-156, 1990.
78. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steinford J, Scherbaum WA, Seissler J: Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia* 44: 1005-1010, 2001.
79. Schernthaner G, Hink S, Kopp HP, Muzyka B, Streit G, Kroiss A: Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109(Suppl. 2): S94-S108, 2001.
80. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M: Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 32-38, 2000.
81. Tan HH, Lim SC: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a case series. *Singapore Med J* 42: 513-516, 2001.

82. 35. Verge CF, Howard NJ, Irwig J et al. Environmental factors in childhood T1P 1 DİABET. *Diabetes Care*, 17:1381-1389, 1994.
83. Akerbloom HK. Etiology and pathogenesis of type 1 diabetes. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri-II (Pediatrik Endokrinoloji) Kitapçığı, Ankara, 1995.
84. Scott FW, Norrs JM, Kolb H. Milk and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 19 (4): 379-383, 1996.
85. 38. American Academy of Pediatrics, Work Ggroup On Cow's Milk Protein and Diabetes Mellitus: Infant feeding practies and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics*, 94: 752-754, 1994.
86. Bognetti E, Meschi F, Malavasi C, Pastore MR, Sergi A, Illeni MT, Maffeis C, Pinelli L, Chiumello G: HLA-antigens in Italian type 1 diabetic patients: role of DR3/DR4 antigens and breast feeding in the onset of the disease. *Acta Diabetol* 28: 229-232, 1992.
87. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF: Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 42: 288-295, 1993.
88. Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Akerbloom HK. Cellular immune response to cow's milk beta-lactoglobulin in patients with newly diagnosed IDDM. *Diabetes*, 45: 178-182, 1996.
89. Dahlguist G: Non-genetic risk determinants of type 1 diabetes. *Diabete Metab* 20: 251-257, 1994.
90. Akerbloom HK, Knip M: Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes/ Metab Rev* 14: 31-67, 1998.
91. Virtanen SM, Jaakkola L, Rasanen L, Ylönen K, Aro A, Lounama R, et al. Nitrate and nitrite intake and the risk of IDDM. *Diabetes Care*, 15: 1505-1508, 1992.
92. Disease-Associated Autoantibodies as Surrogate Markers of Type 1 Diabetes in Young Children at Increased Genetic Risk. T. Kimpimäki, P. Kulmala, K. Savola, P. Vahasalo, H. Reijonen, J. Ilonen, H. K. Akerbloom, M. Knip, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology-Metabolism*. Vol. 85, No. 3, 2000.
93. Gepts W. The pathology of the pancreas in human diabetes. In: Andreani D, Dimario U, Federlin KF, Heding LG, eds. *Immunology in diabetes*. London: Kimpton; 21-34, 1984.
94. Sperling M. Aspect of the etiology, prediction, and prevention of insulin dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin Nort AM*, 44 (2): 269-841, 1997.

95. Prevention of Diabetes Mellitus. Report of WHO Study Group. World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No: 8449, 1994.
96. Schatz D, Winter W: Recent advances in the immunopathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr* 7: 459-465, 1995.
97. Akerbulum HK. Prevention of type 1 diabetes in children. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri-II Kitapçığı, Ankara, 1995.
98. Bonifacio E, Boyyazo GF immunology of IDDM – Entering the 90s. In: Alberti KGMM, Krall LP (eds) *Diabetes annual/6*. Elsevier, Amsterdam, pp 20-47, 1991.
99. Skyler SJ. Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus. *Tropical Endocrinology*, 10: 6-9, 1998.
100. Arslanian S, Becker D, Drash A. Diabetes mellitus in the childhood and adolescent. In Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds): *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Springfield, Charles C Thomas Publisher 1994, pp 961-1021 Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Scientific Sessions 1995; IDDM: Treatment and prevention. *Diabetes Care*, 19: 96-98, 1996.
101. Strandell E, Eizirik D. L, and Sandler S. Reversal of beta cell supression in vitro pancreatic islets islated from nonobese diabetic mice during the phase preseding insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 85: 1944-1950, 1990.
102. Strandell E, Sandler S, Boitard C, and Eizirik D. L, Role of infiltrating T-cells for impaired glucose metabolism in pancreatic islets isolated from nonobese mice. *Diabetologia*. 35: 924-931, 1992.
103. Ryu S, Kodamo S, Ryu K, Schoenfeld D. A, and Faustman, D. L. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endgenous beta cell function. *J. Clin. Invest.* 108: 63-72, 2001.
104. Chatenoud L, Primo J, and Bach J, F. CD3 antibody-induced dominant self tolerance in overtly diabetic NOD mice. *J. Immunol.* 158: 2947-2954, 1997.
105. Kulmala P, Savalo K, Peterson JS, Vahasalo P, Karjalainen J, Löppönen T. Prediction of insulin dependent diabetes mellitus in sibling of children with diabetes- a population based study. *J Clin Invest*, 101: 327-336, 1998.
106. Verge JF, Gianini R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICAbdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 45: 926-933.
107. Logminiene Z, Norkus A, Valius L. Direct and indirect diabetes costs in the world. *Medicina (Kaunas)*. 2004; 40 (1): 16-26, 1996.

108. Currie CJ, Morgan CL, Dixon S, McEwan P, Marchant N, Bearne A. P, Peters JR. Comparative estimates of the financial burden to the UK health system of hospital care for people with and without diabetes in the year before death. *Diabetes Res Clin Pract.* Sep; 65 (3): 267-274, 2004.
109. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, Rotter JI: A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 323: 1167-1172, 1990.
110. Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP: Relationship of beta -cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes: follow-up of the Seattle Family Study. *Diabetes* 48: 170-175, 1994.
111. Christie MR, Roll U, Payton MA, Hatfield EC, Ziegler AG: Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* 20: 965-970, 1997.
112. Gardner SG, Gale EA, Williams AJ, Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazo GF, Bingley PJ: Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies: is it inevitable? *Diabetes Care* 22:2049-2054, 1999.
113. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Chase HP, Eisebarth GS: Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes. *J Autoimmun* 9:379-383, 1996.
114. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Bonfanti R, Dozio N, Sergi A, Balini A, Belloni C, Meschi F, Bonifacio E, Bosi E: Two-step islet autoantibody screening for risk assessment of type 1 diabetes in relatives. *Diabetes Care* 21. 1445-1450, 1998.
115. Verge CF, Stenger D, Bonfacio E. Et al. Combined use of autoantibodies (IA/2 ab, GAD ab, IAA, ICA) in type 1 diabetes: combinatorial islet autoantibody workshop. *Diabetes.* 47:1857-1866, 1998.
116. Peterson JS, Dyrberg T, Karlens AE, et al. Glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in prediction of beta cell function and remission in recent-onset IDDM after cyclosporin treatment. *Diabetes.*43:1291-1296, 1994.
117. Fuchtenbusch M, Rabl W, Grassl B, Bachmann W, Standl E, Ziegler A.-G. Delay of type I diabetes in high risk, first degree relatives by parenteral antigen administration: the schwabing insulin prophylaxis pilot trial. *Diabetologia.* 41. 536-541, 1998.
118. Damcı T. Tip I diabetes önlenebilir mi? *Diabetes mellitus sempozyumu.* 18-19 aralık İstanbul, s. 151-56, 1997.
119. Pnina Vardi MD, Ilana Koren MD, Konstantin Bloch PhD. Prevention of type 1a diabetes: update. *Imaj,*6: 301-304, 2004.