

GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2021 • Sayı: 3 • Ay: Mayıs - Haziran

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Mayıs 2022 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 42 SAYI: 3 YIL: 2021

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDITÖRÜ

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZÖVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Glukoz Homeostazi 397
Dr. Berna Nur ÇELİK, Dr. Alev ÖZÖN

Diyabetin Tanımı Ve Sınıflandırılması 405
Dr. Doğuş VURALI, Dr. Nurgün KANDEMİR

Tip 1 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Patogenezi .. 417
Dr. Doğuş VURALI, Dr. Nurgün KANDEMİR

**Tip 1 Diyabetin Klinik Bulguları ve
Uzun Süreli İzlemi..... 457**
Dr. Doğuş VURALI, Dr. Nurgün KANDEMİR

Diyabetik Ketoasidoz 513
Dr. Yağmur ÜNSAL, . Dr. E. Nazlı GÖNÇ

Diyabetin Kronik Komplikasyonları..... 533
Dr. Dicle CANORUÇ EMET, Dr. Nazlı GÖNÇ

Tip 2 Diyabet 543
Dr. Dicle CANORUÇ EMET, Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

**Pankreas Beta Hücre Fonksiyonlarının Genetik
Bozuklukları (Mody ve Neonatal Diyabet) 557**
Dr. Doğuş VURALI KARAOĞLAN

Diyabetin Nadir Tipleri 591
Dr. Yağmur ÜNSAL, Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Hipoglisemi: Tanı, Ayırıcı Tanı Ve Tedavi..... 601
Dr. Berna Nur ÇELİK, Prof. Dr. Alev ÖZÖN

ISSN 1300 - 4336

GLUKOZ HOMEOSTAZI

Dr. Berna Nur ÇELİK*, Dr. Alev ÖZÖN**

Organizma, fizyolojisinin devamı için enerji kaynağına ihtiyaç duyar. Glukoz önemli bir enerji kaynağıdır ve kan glukoz seviyesi fizyolojik fonksiyonların devamı için sıkı bir biçimde kontrol edilir.

Dolaşımdaki glukozun üç kaynağı vardır. Bunlardan birincisi diyetle alınan ve karbonhidratların sindirimi sonucu ortaya çıkan glukozun bağırsaktan emilimi, ikincisi glikojen depolarının yıkımı (glikojenoliz) sonucu ortaya çıkan glukoz monomerleri ve sonuncusu laktat, piruvat, gliserol ve aminoasit gibi öncüllerden glukoz oluşumunu sağlayan glukoneogenezdir. Açlıkta glukoz, glikoliz yolağına girerek aerobik ya da anaerobik yolla adenosin trifosfat (ATP) sentezinde kullanılır. Buna karşılık besin alımından sonraki 4-6 saatlik dönemde (postprandiyal-tokluk dönemi) glukoz; aminoasit sentezi, lipogenez yolağında kullanılabilir ya da glikojen şeklinde depolanabilir.

Karaciğer, böbrek ve kas dokusu glukoz homeostazında görevli enzimleri içerir ve açlık durumunda fizyolojik dengenin uzun süre devam etmesini sağlarlar. Öte yandan glukoz, beyin dokusu için ana enerji kaynağıdır. Ancak beyin, glikojen deposu içermez; ayrıca alternatif kaynakları kullanarak glukoz oluşumu sağlayamaz. Beyinde glukoz için ana kaynak dolaşımdaki glukozdur. Bu nedenle santral sinir sistemi için kan glukoz düzeyi son derece önemlidir. Bu düzeyi sağlayan birçok hormon bulunmaktadır.

Glukozun Hücrelere Taşınması

Glukoz polar yapıda ve büyük boyutta bir molekül olması nedeni ile hücrelerden geçişi için taşıyıcı moleküllere gereksinim duyar. Hücre membranına

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

entegre, glikoprotein yapıda 2 grup glukoz taşıyıcısı glukozun hücrelerden konsantrasyon gradyanı yönünde ya da bu gradyana ters yönde geçişini sağlamaktadır: kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcıları (GLUT) ve sodyum-bağımlı glukoz taşıyıcıları (SGLT).

Kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcıları, glukozun pasif olarak konsantrasyon gradyanı yönünde taşınmasını sağlar. GLUT ailesi 14 adet üye içermektedir. Bu taşıyıcılar yapısal olarak birbirine benzer olmakla birlikte doku dağılımları, glukozla bağlanma eğilimleri (“affinite”) ve hormonlara yanıtları yönünden farklılık göstermektedir. Bu aile üyelerinden biri olan GLUT-2, pankreas β -hücreleri, karaciğer ve böbrekte ifade edilmektedir. GLUT-2 pankreasta glukoz sensörü olarak görev yapar. GLUT-2 aracılığıyla β -hücresi içerisine giren glukoz, insülin salınım sürecini başlatır. Diğer bir taşıyıcı olan GLUT-4, kas ve yağ dokusunda ifade edilmektedir. GLUT-4, hücre içi depo ile hücre membranı arasında süregelen bir döngü içindedir ve bu döngü insülin tarafından uyarılır. GLUT taşıyıcılarının özellikleri *Tablo I*’de özetlenmiştir.

Tablo I. Glukoz taşıyıcıları ve fonksiyonları

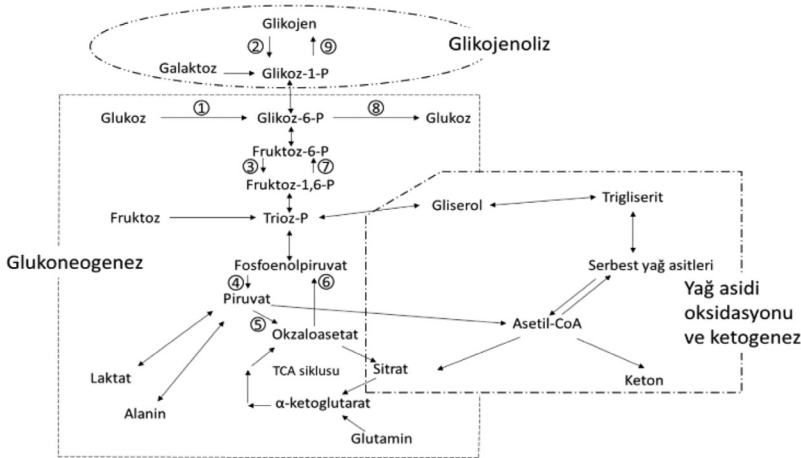
Taşıyıcı	Bulunduğu Yer	Substrat	Fonksiyon
GLUT-1	Eritrosit	Glukoz	Bazal glukoz Emilimi
GLUT-2	Karaciğer, bağırsak, böbrek, pankreatik β -hücresi	Glukoz	Bağırsak ve böbrekte glukoz Emilimi, β -hücresinde glukoz sensörü
GLUT-3	Beyin	Glukoz	Nöral glukoz Emilimi
GLUT-4	Yağ kas dokusu	Glukoz	İnsülin aracılı glukoz alımı
GLUT-5	İnce bağırsak, sperm	Fruktoz	Bağırsakta fruktoz Emilimi
GLUT-6	Beyin, dalak, lökosit	Glukoz	Glukoz için düşük affinite
GLUT-7	İnce ve kalın bağırsak	Glukoz	Glukoz için yüksek affinite
GLUT-8	Testis, beyin, yağ dokusu	Glukoz	Glukoz için yüksek affinite (muhtemel çok fonksiyonlu taşıyıcı)
GLUT-9	Karaciğer, böbrek	Ürik asit, glukoz	Glukoz ve ürik asit Emilimi
GLUT-10	Kalp, akciğer	2-deoksi-glukoz	Glukoz taşıyıcı
GLUT-11	Kas, kalp, yağ doku, böbrek	Glukoz	Glukoz için düşük affinite (fruktoz Emilimi)
GLUT-12	Kalp, prostat, meme kanseri	Glukoz	Glukoz taşıyıcı
GLUT-13	Beyin	Miyoinozitol	Glukoz taşıma aktivitesi yok
GLUT-14	Testis	Glukoz	Glukoz taşıyıcısı

GLUT: glukoz transporter.

Sodyum-bağımlı glukoz taşıyıcıları bağırsak hücrelerinde (enterosit) ve böbreklerde proksimal tübül hücrelerinde bulunur; glukozun aktif taşıma ile konsantrasyon gradyanına ters yönde hücre içine geçişini sağlar. Aktif taşıma, Na-K ATPaz pompasının ATP yıkımından gelen enerji sayesinde hücre içi-dışı arasında sodyum derişiminde farklılık sağlaması ve buna bağlı olarak sodyumun hücre içine geçişi sırasında glukozu konsantrasyon gradyanına karşı hücre içine taşımasıyla sonuçlanır. Bu süreç ikincil aktif taşımadır ve SGLT ko-transporter (ortak taşıyıcı) ya da simporter olarak da adlandırılır.

Glukoz Metabolizması

Endojen ya da egzogen kaynaklardan gelen glukoz, açlık ya da tokluk dönemine göre farklı yollarda kullanılır. Glukoz, glikojen şeklinde depo edilebilir ya da glikoliz ile piruvata indirgenebilir (Şekil 1). Piruvat, sitrik asit siklusuna girerek ATP sentezinde kullanılabildiği gibi laktata veya alanine dönüşerek glukoneogeneizde kullanılmak üzere depolanabilir ya da yağ asidi sentezi veya ketogeneizde kullanılmak üzere asetilkoenzim A'ya çevrilebilir. Son olarak glukoz depolandığı ya da yeni sentezlendiği dokulardan sistemik dolaşıma salınabilir. Glukozun sistemik dolaşıma salınması için gerekli olan glukoz-6-fosfataz enzimi sadece karaciğer ve böbrekte bulunur. Şekil 1'de glukoz metabolizması özetlenmektedir.



Şekil 1. Glukoz metabolizması şematik görünümü. 1-Glukokinaz, 2-Glikojen sentaz, 3-Fosfofruktokinaz, 4-Piruvat kinaz, 5-Piruvat karboksilaz, 6-Fosfoenolpiruvat karboksikinas, 7-Fruktoz-1,6-bifosfat, 8-Glukoz-6-fosfataz, 9-Fosforilaz.

Karaciğer, endojen glukoz üretiminin yapıldığı aynı zamanda glukozun depolandığı ana organdır. Birçok organda glikojen yapımı ve hidrolizi için gerekli enzimler bulunmaktadır. Karaciğer ve böbrekte aynı zamanda glukoneogenez için gerekli enzimler de bulunmaktadır ancak böbreğin glukoz üretimine yönelik etkisi hipoglisemi durumunda ön plana çıkmaktadır. Karaciğer yağ dokusundan salınan ya da sindirim sırasında bağırsaktan emilen yağ asitlerini dolaşımdan alabilir. Postprandiyal dönemde bu yağ asitleri gliserol-fosfat veya kolesterol ile esterifiye edilerek triaçilgliserol veya kolesterol esterleri sentezinde kullanılır ve depo edilir. Açlık durumunda ise yağ asitleri, mitokondride oksidasyona uğrayarak enerji ve keton cisimciği sentezinde kullanılır.

Kas; glikojen şeklinde depoladığı glukozu ATP sentezi için glikoliz yolağında kullanması yanında, böbrek ve karaciğerde gerçekleşen ‘glukoz-alanin’ ve ‘glukoz-glutamin’ döngüleri için öncül sağlar ve glukoneogeneze katkıda bulunur.

Sistemik Glukoz Dengesi

Sistemik dolaşıma katılan ve dolaşımdan ayrılan glukoz miktarı sıkı bir şekilde düzenlenir; bu düzen içerisinde dolaşımda glukoz düzeyini azaltan (insülin-diğer adıyla düzenleyici hormonlar) ve arttıran hormonlar (glukagon, epinefrin, glukokortikoidler, büyüme hormonu-diğer adıyla karşıt düzenleyici hormonlar) görev alır.

Pankreas, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları sayesinde glukoz dengesinde sorumlu organlardan biridir ve bir yandan enzimlerin sindirim sistemi kanallarına salınımını gerçekleştirerek besinlerin sindirimini sağlarken diğer yandan Langerhans adacıklarından salgılanan hormonlar sayesinde hem sindirimi düzenler hem de dolaşımda glukoz dengesine önemli katkılar sağlar.

Langerhans adacıkları beş adet hücre grubu içermektedir: glukagon üreten α -hücreleri; insülin, c-peptid, amilin üreten β -hücreleri; pankreatik polipeptid üreten γ -hücreleri; somatostatin üreten δ -hücreleri ve ghrelin üreten ϵ -hücreleri.

β -hücreleri için asıl uyaran besin alımını takiben kan glukoz derişimindeki artıştır. Glukoz, GLUT-2 sayesinde β -hücrelerine geçer ve glikoliz ile ATP oluşumunu artırır. Hücre içinde ATP/ADP oranının artması ATP duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP}) kapanmasına neden olur. K_{ATP} kanallarının kapanması so-

nucunda hücre dışına çıkışı engellenen potasyum, hücrenin depolarizasyonu-na neden olur ve böylelikle voltaj duyarlı kalsiyum kanalları açılır; kalsiyum hücre içine geçer. Hücre içinde kalsiyum derişiminin artması, insülin içeren granüllerin hücre zarı ile birleşmesini ve insülin salınımını uyarır.

İnsülin salınımı sadece kan glukoz düzeyinden etkilenmez. Aynı zamanda otonom ve santral sinir sistemi uyarısı, hepatokinler, inkretinler, adipokinler, miyokinler de bu salınımı etkiler. İnsülin anabolik bir hormondur. Birçok dokuda kendi reseptörlerine bağlandıktan sonra hücrelere glukoz geçişini, lipogenezi, glikojen ve protein sentezini artırır; glukoneogenezi, glikojenolizi, lipolizi ve ketogenezi ise baskılar.

İnsülin salınımı iki evreli bir süreçtir. İlk evre glukoz uyarısından yaklaşık beş dakika sonra gerçekleşir ve insülinin büyük kısmı salgılanır. İkinci evre salınım ise daha yavaş gerçekleşir ve postabsorbtif dönemde (yemekten sonraki emilim dönemini takiben) kan glukozunu dengeleyecek biçimde sürdürülür.

Postprandiyal dönemde kan glukoz derişimi mide boşalma zamanından da etkilenir. Karbonhidratla birlikte yağ ve protein içeren besin alınması durumunda inkretin salgısı artarak mide boşalma zamanını uzatır ve postprandiyal zirve ve glukoz konsantrasyonunu azaltır. Bu dönemde glukoz, insülin bağımlı olan ve olmayan GLUT taşıyıcıları aracılığıyla hücreler tarafından alınır. Santral sinir sisteminde kan-beyin bariyeri ve nöral hücreler insülin bağımlı olmayan GLUT taşıyıcıları ile glukozu alır; bu süreç sistemik glukoz tüketiminin büyük kısmını oluşturur.

Açlıkta insülin salınımı azalır ve karşıt düzenleyici hormonların salınımı artar. Diğer hormonların artışı ile periferik dokularda glukoz alımı azalır ve glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenez artar. Glukagon ve epinefrin glikojen fosforilazı aktive ederek glikojenoliz ile glukoz yapımını sağlar. Ancak çocuklarda glikojen depoları sınırlıdır ve 12-16 saatlik açıktan sonra kan glukoz düzeyinin normal aralıkta sürdürülmesi için glukoneogenez daha önemli hale gelmektedir. Bu süreçte glukagonun etkisi devam etmekle birlikte büyüme hormonu ve glukokortikoidlerin önemi daha belirginleşir.

Açlık süresi uzadıkça glukoneogenez hızı sabit kalır ve yağ dokusu enerji için ana kaynak durumuna gelir. Yağ dokusunda lipoliz, kasta yağ asidi oksidasyonu ve karaciğerde ketogenez artar. Lipoliz ile oluşan gliserol aynı zamanda

glukoneogenez için de substrat olarak kullanılır. Ketogenez, özellikle glukoz dışında enerji kaynağı olmayan santral sinir sistemi için önemlidir. *Tablo II*'de açlığa adaptasyonda görevli hormonların işlevleri özetlenmiştir.

Tablo II. Açlık adaptasyonunda hormonal regülasyon

Karşıt düzenleyici hormon	Glikojenoliz	Glukoneogenez	Lipoliz	Ketogenez
İnsülin	İnhibe eder	İnhibe eder	İnhibe eder	İnhibe eder
Glukagon	Uyarır	Uyarır		Uyarır
Epinefrin	Uyarır		Uyarır	Uyarır
Kortizol		Uyarır		
Büyüme hormonu			Uyarır	

Hayatın ilk 48 saatinden sonra plazma glukoz konsantrasyonu erişkinlerdeki ile benzerdir, yani postabsorbtif dönemde glukoz düzeyi 70-100 mg/dL arasında değişir. Tüm karşıt düzenleyici hormonların aktive olduğu kabul edildiğinden plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olması provokatif testlerin sonlandırıldığı eşik değer olarak kullanılmaktadır. Düzenleyici ve karşıt düzenleyici hormonlar genellikle plazma glukoz düzeyine cevap olarak belli bir düzende değişiklik gösterir. İnsülin salınımı plazma glukozu 80-85 mg/dL'nin altına indiğinde azalmaya başlar ve 45-54 mg/dL'nin altında tamamen durur. Plazma glukozu 65-70 mg/dL aralığına ulaştığında glukagon salınımı artar; epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu salınımı da aktive olmaya başlar. Plazma glukozu 59 mg/dL'nin altına düştüğünde işitsel ve gör-sel reaksiyon süresi uzar, 45-63 mg/dL'nin altına düştüğünde bilişsel işlevler bozulmaya başlar.

Doğuma Metabolik Adaptasyon: Geçiş Dönemi

Doğumdan sonraki 2. saatte plazma glukoz düzeyi ortalama 50 mg/dL'ye kadar düşebilir. Karşıt düzenleyici hormonların devreye girmesi ile glukoz düzeyinin 24. saatten sonra 70 mg/dL'ye ulaşması beklenir. İntrauterin ortamdan dış çevreye adapte olmaya çalışan yenidoğanların %30'unda yaşamın ilk 24 saati içinde 50 mg/dL ve altında glukoz düzeyi saptanabilir. İlk 24 saat-ten sonraki dönemde ise bu düzeydeki plazma glukozu yenidoğanların ancak

%0.5’inde saptanır. Yaşamın ilk 24 saatinde glukoz düzeyindeki bu fizyolojik düşüş, sağlıklı yenidoğanlarda görülen geçiş hipoglisemisidir.

Fetal glukoz derişimi, annedeki glukoz derişiminin doğrudan göstergesidir. Anne, plasenta yoluyla fetusa glukoz kaynağı oluşturur, glukoz insülinden bağımsız olarak konsantrasyon farkı boyunca anneden fetusa geçer. Gebeliğin ilerlemesi ile annede oluşan insülin direnci, fetus için öncülleri sağlar ve fetus anabolik bir hormon olan insülinin etkisi altında glikojen, trigliserid ve protein deposunu oluşturmaya çalışır. Doğumla birlikte anneden glukoz desteğinin kesilmesi sonucunda doğumdan sonra 2-4. saatte kan glukozu en düşük düzeye iner; 48-72 saatte normal düzeye erişir. Kan şekerindeki düşme ile karşıt düzenleyici hormonlar harekete geçer. Glukagonun artışı insülin düzeyinde azalma ve insülin reseptörlerinin aşağı doğru düzenlenmesine yol açar. Böylelikle glikojenoliz yolağı harekete geçer. Ancak glikojen depoları sınırlıdır ve ancak birkaç saat süre ile yeterli olur. Açlığın devam etmesi ile glukoneogenez, lipoliz ve ketogenez de sürece eklenir. Karaciğerde ketogenez sınırlıdır ve geçiş dönemi boyunca düşük düzeyde seyreder. Bu hipoketotik hipoglisemi dönemine aynı zamanda insülin disregölasyonu eşlik edebilir ki bu durum insülin düzeyinin baskılanması için daha düşük glukoz düzeyi gerekmesi anlamına gelmektedir. Ancak 12 saatten sonra keton üretimi artmaya başlayarak erişkin dönemindeki düzeyine ulaşır. Sonuç olarak doğumla birlikte annenin glukoz desteğinin kesilmesini takiben oluşan fizyolojik adaptasyon sürecinde kan glukoz düzeyinde düşme görülebilmekle birlikte hipogliseminin geçici ya da kalıcı patolojik nedenlerinden ayırım yapılması da önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bonen A, McDermott JC, Hutber CA. Carbohydrate metabolism in skeletal muscle: an update of current concepts. *Int J Sports Med*, 1989; 385-401.
2. Cryer PE, Arbeláez AM. Hypoglycemia. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed). Philadelphia: Elsevier, 2019: 1525-1530.
3. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 25-53.
4. León DD, Thornton PS, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the Newborn and Infant. In: Sperling MA. (eds.), *Pediatric Endocrinology* (4th ed). Philadelphia: Elsevier, 2013: 157-163.
5. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev* 2016; 5-9.
6. Shah P, Footit E, Kapoor R. Disorders Associated with Hypoglycaemia in Children. In: Dattani MT, Brook CG. (eds.), *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. (7th ed) Wiley, 2020: 671-676.
7. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014; 97-117.
8. Rabelink TJ, Giera M. New insights into energy and protein homeostasis by the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2019; 596-598.
9. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(1):25-53.
10. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev* 2016;8(1):5-9.
11. Bonen A, McDermott JC, Hutber CA. Carbohydrate metabolism in skeletal muscle: an update of current concepts. *Int J Sports Med* 1989;10(6):385-401.
12. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014;4(1):177-197.
13. Rabelink TJ, Giera M. New insights into energy and protein homeostasis by the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(10):596-598.
14. Cryer PE, Arbeláez AM. Hypoglycemia. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed), Philadelphia: Elsevier, 2019 :1525-1530.
15. León DD, Thornton PS, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the Newborn and Infant. In: Sperling MA. (eds.), *Pediatric Endocrinology* (4th edition) 2013: 157-163.
16. Shah P, Footit E, Kapoor R. Disorders Associated with Hypoglycaemia in Children. In: Dattani MT, Brook CG. (eds.), *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, (7th ed), Wiley, 2020: 671-676.

DIYABETİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Dr. Doğuş VURALLI*, Dr. Nurgün KANDEMİR**

Diyabetin Tanımı

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda ve/veya etkisinde yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülin pankreasın beta hücrelerinde sentezlenir ve enerji homeostazını kontrol eder. İnsülinin yetersiz salınımı ve/veya insüline azalmış doku cevabı hedef dokularda insülin etkisini azaltarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluğa yol açmaktadır. Aynı kişide hem insülin salınımı azalmış hem de insüline doku cevabı bozulmuş olabilir.

Diyabet çok değişik nedenlere bağlı ortaya çıkmasına karşın çoğu diyabet olgusu başlıca iki etyopatogenetik kategoriden birine sınıflandırılabilir: Tip 1 DM ve Tip 2 DM. Tip 1 DM’de esas olarak insülin salınımında eksiklik varken tip 2 DM’de hem insülin etkisine direnç hem de yetersiz insülin salınımı mevcuttur. Özellikle Avrupa kökenli popölasyonlarda daha belirgin olmak üzere tüm dünyada tip 1 DM çocuk ve adolesan dönemde en sık görölen diyabet şeklidir. Bununla birlikte tip 2 DM’in de özellikle yüksek riskli etnik gruplarda ve ciddi obezlerde sıklığı artmakta olup halk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Çocukluk Çağı ve Adolesan Dönemde Diyabetin Tanı Kriterleri

Diyabetin tanısı, semptomların varlığı ve kan glukoz ölçümü temel alınarak yapılır. Diyabet tanısını koymada farklı metodlar kullanılabilir (*Tablo 1*). Kan

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

şekeri yüksekliğinin tanı koyduracak kadar yüksek olmadığı durumlarda tanı, gerekli testler takip eden günlerde tekrarlanarak konulmalıdır. Fakat iki farklı test (örneğin açlık glukoz düzeyi ve HbA1c) diyabet tanısı ile uyumlu ise başka test yapmaya gerek yoktur. İki farklı test birbiri ile uyumlu değilse diyabet tanısı ile uyumlu olan test tanıyı doğrulamak için tekrarlanmalıdır.

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri*

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/L) olması (Açlık süresi en az 8 saat olmalıdır)
2. Hipergliseminin klasik semptomları olan bireyde rasgele alınan venöz plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) olması
3. 1.75 g/kg (maksimum 75 g) glukoz yüklenmesinden sonra 2. saatte ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) olması
4. Glikolize hemoglobin (HbA1c) $\geq \%6,5$ olması (Test NGSP** tarafından sertifikalanmış ve standardize edilmiş metodu kullanan bir laboratuarda yapılmalıdır.)

* Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:7-19.

**National Glycohemoglobin standardisation program.

Çocukluk yaş grubunda poliuri, polidipsi, polifaji, noktüri, enürezis, kilo kaybı gibi diyabetin klasik klinik belirti ve bulguları genellikle tanı anında mevcuttur. Bu belirti ve bulgulara okul performansında bozulma gibi davranışsal bozukluklar ve bulanık görme eşlik edebilir. Bu bulguları takiben ketoasidoz veya daha nadir olarak da non-ketotik hiperosmolar koma gelişebilir ve bu durum stupor, koma ve etkili tedavi yokluğunda ölümle sonuçlanabilir. Semptomların varlığında glukometre kullanarak glukoz ve keton düzeyi ölçümü veya glukometre ile ölçüm mümkün değilse glukozüri ve ketonüri için idrarda dipstik yöntemi ile test yapılması basit ve hassas tarama testleri olarak kullanılabilir. Eğer kan glukoz seviyesi yüksek ise tanıyı doğrulamak için plazma glukoz düzeyi ölçümü gereklidir ve bu ölçüm kapiller kan glukoz ölçümü yerine laboratuarda glukoz oksidaz yöntemi ile yapılmalıdır. Kan şekeri ölçümü diyabet tanısı düşündürecek düzeyde yüksek ise diyabet tedavisinin yapıla-

bileceği bir merkeze acil yönlendirme yapılmalıdır. Eğer kanda veya idrarda keton var ise ketoasidoz hızlıca gelişebileceği için tedavi acildir.

Diyabet tanısının belirsiz olabileceği bazı durumlar da olabilir. Örneğin semptomlar olmadan kontroller sırasında veya tarama ile hiperglisemi saptanabilir. Diyabet belirti ve bulgularının silik veya atipik olduğu durumlarda tanı koymak zor olabilir. Akut enfeksiyon, travma veya ciddi stres durumlarında hiperglisemi saptanabilir. Bu durumlarda ortaya çıkan hiperglisemi geçicidir ve diyabet tanısı ile karışabilir. Bu nedenle diyabetin tanısı tek bir plazma glukoz düzeyi ölçümüne dayandırılmamalıdır. Açlık ve 2. saat tokluk kan glukoz seviyesi ölçümleri yapıp bir süre izlenerek geçici bir durum olup olmadığına karar verilmelidir. Bazı olgularda tanıyı doğrulamak için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapmak gerekebilir.

Eğer diyabet tanısı açlık, herhangi bir zamanda veya tokluk ölçüm kriterleri ile konuluyorsa OGTT gerekli değildir ve yapılmamalıdır çünkü glukoz yüklenmesi aşırı hiperglisemiye neden olabilir. Oral glukoz tolerans testi çocukluk çağı ve adolesanlarda tip 1 DM tanısında nadiren gereklidir, fakat tip 2 DM, monogenik diyabet, kistik-fibrozis ilişkili diyabet gibi diğer diyabet tiplerinin tanısında yararlı olabilir. Eğer şüphe var ise tanıyı kesinleştirene kadar periyodik olarak OGTT tekrarlanmalıdır.

HbA1c, glukozu enzimatik olmayan reaksiyon ile bağlanmış hemoglobinin yüzdesini ölçer ve ölçümden 10-12 hafta öncesine kadar olan ortalama kan glukoz düzeyinin göstergesidir. Değerin $\geq$ %6,5 olması diyabetin varlığını düşündürürken, $<$ %6,5 olması diyabeti dışlamaz. Anormal hemoglobini olan (hemoglobinopatiler) bireyler, bazı anemi çeşitlerinde veya kırmızı küre hücreleri hızlı yıkıma uğrayan bireylerde HbA1c düzeyleri ortalama kan glukoz seviyesini doğru yansıtmayabilir. Bu kan hastalıkları belirli etnik grup ve coğrafik bölgelerde sık görülebilir.

Bu nedenle demir eksikliği ve aneminin sık olduğu ülkelerde (Çin gibi) diyabet prevalansını belirlerken HbA1c'nin kullanılması yanlış sonuçlara yol açacaktır. Hemoliz ve demir eksikliği gibi anemiye neden olan durumlarda ve kistik fibrozisde diyabet tanısı sadece glukoz kriterleri kullanılarak konulmalıdır. Risk altındaki bireylerde yapılan kohort çalışmalarında HbA1c seviyesinin normal aralık içinde ancak üst sınıra yakın olması tip 1 DM geliştirecek bireylerde gözlenmiştir.

Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) normal glukoz homeostazı ve diyabet arasında yer alan bozulmuş karbohidrat metabolizmasının doğal seyrindeki ara basamaklardır. Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG birbiri yerine kullanılabilecek terimler değildir ve her ikisi de glukoz regülasyonundaki farklı bozuklukları ve diyabete gidişteki farklı evreleri göstermektedir. Bozulmuş açlık glukozu bazal durumdaki bozulmuş karbohidrat metabolizmasının bir göstergesi iken BGT standardize bir glukoz yükünden sonra karbohidrat intoleransının dinamik bir göstergesidir. Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG birbirlerinden tamamen farklı klinik antiteler olmayıp, BGT ve BAG olan bireyler klinik olarak prediyabet olarak isimlendirilirler. Prediyabetik bireylerin özellikle obezite varlığında diyabet ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski yüksektir. Artmış diyabet riskini tanımlayan bazı kriterler American Diabetes Association (ADA) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler *Tablo II*’de verilmiştir.

Tablo II. Artmış diyabet riskini tanımlayan kriterler

1. Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) olması
2. Bozulmuş glukoz toleransı: 75 g oral glukoz tolerans testinde 2.saat plazma glukoz değerinin 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L olması)
3. HbA1c düzeyinin %5,7-6,4 olması (International Expert Committee’nin raporuna göre %6,0-6,4 olması)

Bozulmuş açlık glukozu ve BGT metabolik sendrom ile ilişkili olabilir. Metabolik sendrom tanı kriterleri obezite (abdominal veya visceral), dislipidemi (yüksek trigliserid ve/veya yüksek dansiteli lipoproteinlerin düşüklüğü) ve hipertansiyon birlikteliğini içermektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve BGT diyabetin etyolojik sınıflandırmasında yer alan her tür diyabette görülebilir ancak özellikle tip 2 DM’in patogenezinde ana rol oynamaktadırlar.

Bozulmuş glukoz toleransı ve BAT kriterlerini sağlayan bireyler günlük yaşamlarında öglisemik olabilirler ve çoğunlukla normal veya normale yakın HbA1c seviyeleri mevcuttur. Bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler sadece OGTT yapıldığında hiperglisemi gösterebilirler. Açlık glukoz düzeyine ve

OGTT'deki yükleme sonrası 2. saatteki glukoz düzeyine göre yapılan sınıflandırma *Tablo III*'te verilmiştir.

Tablo III. Normal, bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısında kullanılan plazma glukoz değerleri

	Ölçüm zamanı	Plazma glukoz düzeyi	
		mg/dl	mmol/L
Normal glukoz metabolizması	Açlık	<100	<5,6
	OGTT, 2. saat	<140	<7,8
Bozulmuş açlık glukozu	Açlık	100-125	5,6-6,9
Bozulmuş glukoz toleransı	OGTT, 2. saat	≥ 140 ve <200	≥7,8 ve <11,1
Diyabetes mellitus	Açlık	≥ 126	≥7
	OGTT, 2. saat	≥ 200	≥11,1

Diyabetin Sınıflandırılması

Daha önceki yıllarda diyabet tipi çoğunlukla tanı sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularına göre belirlenirken son zamanlarda tip 1 DM'li gençlerde fazla kilolu olma sıklığının artması ve tip 2 DM'li bazı gençlerde tanı sırasında diyabetik ketoasidoz görülmesi gibi faktörler giderek klinik olarak doğru tanı koyma olasılığını azaltmıştır. Diyabetin etiyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalar diyabetin heterojen bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sınıflamada önceki yıllarda yapılan ayrımlar diyabetin bu heterojen yapısını ve özelliklerini belirtmede yeterli olmadığı için, yıllar içinde sınıflama değiştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Diabetes Data Group" (NDDG, 1979), Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 1980 ve 1985), 'American Diabetes Association' (ADA, 2003) hastalığın sınıflaması ve tanı ölçütlerine son şeklini vermiştir. Bu sınıflama uluslararası kabul görmüştür ve yaygın olarak kullanılmaktadır (*Tablo IV*). Çocukluk yaş grubu ve adolesan dönemde diyabet sınıflandırılması yaparken ADA'nın belirlediği bu son ölçütler kullanıldığında ABD'de yapılan SEARCH çalışmasındaki olguların %54,5'inin klasik tip 1 ve tip 2 DM tanımlamaları ile uyumlu olarak otoimmün ve insülin hassasiyeti olan gruba, %15,9'unun non-otoimmün ve insülin direnci olan gruba girdiği görülmektedir. Diğer kalan grupları ise obezite ve tip 1 DM birlikteliği (otoimmün ve insülin direnci, %19,5) ve

diyabetin diğ er atipik formları (non-otoimmün ve insülin hassasiyeti birlikteliğ i) oluşturmaktaydı. Çocukluk çağ ında obezite prevalansı genel popölasyonda ve diyabetli gençlerde artmaya devam ederken, obezite olan bireylerde diyabet tipine karar vermede dikkatli olunmalıdır. Özellikle obezite ve insülin direnci gibi tip 2 DM'in klinik bulgularının olduğı otoantikör negatif tip 1 DM'lilerde bu durum daha da zorlaşmaktadır.

Tablo IV. *Diyabetin etyolojik sınıflandırılması**

I. Tip 1
β hücre yıkımı, genellikle tam insülin eksikliğine yol açmakta
A. İmmün aracılı (bir veya daha fazla sayıda otoimmün belirtcin varlığı (IAA; GAD; IA-2, ZnT8)
B. İdiyopatik
II. Tip 2
Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direnci ve takip eden hiperglisemi
III. Diğ er spesifik tipler
A. <i>Monogenik diyabetin sık göröl en formları</i>
MODY
HNF4-A
GCK
HNF1A
HNF1B
Neonatal diyabet
KCNJ11
INS
ABCC8
6q24 (PLAGL1, HYMA1)
GATA6
EIF2AK3
FOXP3
B. <i>İnsülin etkisinde genetik defektler</i>
İnsülin reseptör (INSR)
Konjenital jeneralize lipodistrofi
Ailesel parsiyel lipodistrofi
PIK3R1 (Short sendromu)
C. <i>Egzokrin pankreas hastalıkları</i>
Pankreatit
Travma/pankreatektomi
Neoplazi
Kistik fibrozis ilişkili diyabet
Hemokromatozis
Transfüzyon ilişkili demir birikimi

D. Endokrinopatiler

Akromegali
 Cushing sendromu
 Hipertiroidizm
 Feokromositoma
 Glukagonoma
 Somatostatinoma

E. İlaç veya kimyasal ilişkili

İnsülin direnci ve eksikliği
 Glukokortikoidler
 Nikotinik asit
 Atipik psikotikler
 Proteaz inhibitörleri (birinci jenerasyon)
 Statinler
 İnsülin eksikliği
 β -blokörler
 Kalsinörin inhibitörleri
 Diazoksit
 Fenitoin
 L-asparajinaz
 Pentamidin
 Tiazid diüretikleri
 İnsülin direnci
 β-adrenerjik agonistler
 Büyüme hormonu

F. Enfeksiyonlar

Konjenital rubella
 Enterovirüs
 Sitomegalovirüs

G. İmmün-aracılı diyabetin sık görülmeyen formları

Anti-insülin reseptör antikorları
 Poliendokrin otoimmün eksiklikler APS 1 ve II

H. Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

Down sendromu
 Klinefelter sendromu
 Turner sendromu
 Friedreich's ataksi
 Miyotonik distrofi
 Porfiri
 Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

**Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. [American Diabetes Association Guidelines]. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.*

Diyabet tanısını koyduktan sonra tip 1, tip 2, monogenik diyabet ve diyabetin diğer formları arasında ayırıcı tanı yapmak tedavi kararları ve eğitim yaklaşım-

mı açısından önemlidir. Diyabet ilişkili otoantikörler önemli bir tanı aracıdır. Tanı anında açlık hiperglisemisi saptandığında tip 1 DM'li olguların %90'ından fazlasında otoantikörlerden bir veya daha fazlasının pozitifliği mevcut olduğu için, diyabet ilişkili otoantikör varlığı tip 1 DM tanısını doğrulamaktadır.

Diyabet ilişkili otoantikörler;

- Adacık hücre otoantikörleri (ICA),
- Glutamik asid dekarboksilaz 65 otoantikörleri (GAD),
- Tirozin fosfataz benzeri insulinoma antijeni 2 (IA2),
- İnsülin otoantikörleri (IAA)
- Beta hücre spesifik çinko taşıyıcı 8 otoantikörleri (ZnT/8).

Otoantikör olmayan ve aşağıda belirtilen bulgulardan biri olan bireylerde diğer diyabet tipleri araştırılmalıdır. Bunlar;

- Aile hikayesinde üç jenerasyonda otozomal dominant geçişli 35 yaş altında başlayan diyabet öyküsü olanlarda (monogenik diyabet)
- Yaşamın ilk 12 ayında özellikle ilk 6 ayında tanı alan diyabetlerde (neonatal diyabet)
- Hafif açlık hiperglisemisi (100-150 mg/dl veya 5,5-8,5 mmol/L) görülen özellikle obez olmayan, asemptomatik gençlerde (monogenik diyabet)
- Bir yıldan daha uzun balayı dönemi olanlarda veya diyabet tanısından bir yıl sonra $\geq 0,5$ IU/kg/gün gibi düşük dozda insülin ihtiyacı olanlarda (monogenik diyabet ve tip 2 DM)
- Sağırılık, optik atrofi, sendromik bulguların varlığında (mitokondriyal hastalık)
- Beta hücrelere toksik olduğu (siklosporin veya takrolimus) veya insülin direncine yol açtığı (glukokortikoidler ve bazı antidepresanlar) bilinen ilaç maruziyeti hikayesi olanlarda.

Çocukluk yaş grubunda ve adolesanlarda Tip 1 DM, Tip 2 DM ve monogenik diyabetin klinik özellikleri *Tablo V*'te verilmiştir. Diyabetin tipi ne olursa olsun ciddi hiperglisemi, ketonemi, metabolik bozulma ile gelen çocukların

metabolik tabloyu düzeltmek için başlangıçta insülin tedavisine ihtiyaç duyabileceği unutulmamalıdır. Diyabetin hangi formu olursa olsun hastalığın bazı evrelerinde insülin tedavisi gerekebilir veya gerekmebilir. İnsülin kullanımı tek başına bir kriter olarak diyabetin tipini sınıflandırmada kullanılmamalıdır.

Tablo V. Çocukluk çağı ve adolesan dönemde Tip 1 DM, Tip 2 DM ve monogenik diyabetin klinik özellikleri

Klinik özellik	Tip 1	Tip 2	Monogenik
Genetik özellik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Başlangıç yaşı	>6-12 ay	Genellikle puberte ve sonrası	Sıklıkla puberte sonrası (GCK-MODY2 ve neonatal diyabet haricinde)
Klinik prezentasyon	Çoğunlukla akut ve hızlı	Değişken; yavaştan, hafif (genellikle sinsi) ve ciddiye doğru değişken	Değişken (GCK-MODY2 de sıklıkla insidental)
Otoimmün ilişkili	Evet	Hayır	Hayır
Ketozis	Sık	Nadir	Neonatal diyabette sık, diğer formlarda nadir
Obezite sıklığı	Genel popülasyondaki sıklığa benzer	Artmış	Popülasyon sıklığına benzer
Akantozis nigrikans	Yok	Var	Yok
Sıklık (Gençlerde görülen tüm diyabet içinde yüzdesi)	Genellikle %90 ve üzeri	Çoğu ülkede <%10 (Japonya'da %60-80)	%1-6
Diyabetli ebeveyn	%2-4	%80	%90 (Mutasyonlar de novo da görülebilir)

KAYNAKLAR

1. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical science* 1999;96(5):513-523.
2. Attard SM, Herring AH, Wang H, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutrition & diabetes* 2015;5:e166.
3. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
4. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011;34(7):1628-1633.
5. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133(4):e938-945.
6. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2006.
7. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68(3):396-402.
8. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *The Journal of clinical investigation* 2012;122(11):3854-3857.
9. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Holl RW. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *International journal of obesity* 2014;38(1):40-45.
10. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c Predicts Time to Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children at Risk. *Diabetes* 2015;64(5):1719-1727.
11. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with Type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014;31(6):686-690.
12. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2014;27(3-4):209-214.
13. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lawrence JM. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine* 2017;377(3):301.
14. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert opinion on drug safety* 2006;5(1):157-168.
15. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes* 2018;19 Suppl 27:64-74.

16. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Current diabetes reports* 2017;17(10):92.
17. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes care* 2016;39(3):337-344.
18. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Current diabetes reports* 2014;14(8):508.
19. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1258-1266.
20. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:11-61.
21. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:14-80.
22. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* 2014;164(2):110-121.
23. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.

TİP 1 DİYABETİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Dr. Doğuş VURALLI*, Dr. Nurgün KANDEMİR**

Giriş

Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Çoğunlukla çocukluk döneminde görülmekle birlikte olguların 1/4'ü erişkin döneminde tanı alır. Olguların büyük kısmı (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (tip1a), az bir kısmında (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (tip 1b). Önceden juvenil diabetes mellitus ve insüline bağımlı diabetes mellitus olarak da adlandırılmasına karşın günümüzde bu isimler artık kullanılmamaktadır.

Epidemiyoloji

Tip 1 DM tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturur. Tip 2 diyabetin sıklığının adölesan yaş grubunda artmakta olduğu gösterilmiş olmakla beraber Tip 1 DM halen çocuk ve adolesanlarda görülen en sık diyabet şeklidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 19 yaş ve altında yeni tanı almış diyabetik olguların 2/3'ünü tip 1 DM olguları oluşturur. Dünya-verilerine göre 20 yaş altı gençlerde tüm diyabet olgularının %85 veya daha fazlasını tip 1 DM oluşturur.

Tip 1 DM insidans ve prevalansını belirlemede DIAMOND projesi, EURO-DIAB, SEARCH çalışması gibi çok uluslu çalışmalar mevcuttur. DIAMOND projesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocukluk çağı diyabetinin insidansını belirlemek için 1990'da başlatılan çok uluslu bir çalışmadır.

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

İnsidans çalışmasında 2002-2003 yılları arasında 10 milyondan fazla birey içeren bir toplumda 1905 çocuk ve adolesan yaş grubundaki olguya (1.9/10 000) tip 1 DM tanısı konulmuştur. Prevalans çalışmasında ise tip 1 DM prevalansı 20 yaş altı gençlerde 2.28/1000 olarak bildirilmiştir. On yaş altındaki çocuklarda bildirilen tüm diyabet olgularını tip 1 DM oluştururken, 10-19 yaş grubunda tip 2 DM oranı % 6'dan (Hispanik olmayan beyazlarda) %76'a (Amerikalı Hintlilerde) kadar geniş bir aralıkta değişmektedir.

Coğrafi Farklılıklar

Çocukluk çağı tip 1 DM prevalansı ülkelere ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Genel olarak insidans ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. Düşük insidansın olduğu bir bölgeden yüksek insidansın olduğu bir bölgeye taşındığında tip 1 DM gelişme olasılığı artmaktadır. Bu da çevresel faktörlerin tip 1 DM etyolojisinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Aynı enlemde komşu bölgelerde insidansda görülen farklılıklar başka risk faktörlerinin de etyoloji de rol aldığını ve tip 1 DM patogenezinin karmaşık olduğunu göstermektedir.

Tip 1 DM insidansı ülkeler arasında, olduğu gibi aynı ülke içinde farklı bölgelerde ve farklı etnik gruplar arasında da değişkenlik göstermektedir. Tip 1 diyabet insidansı 100 000'de 0.1 ile 65 arasında değişmekte olup ülkelere göre (0-14 yaş grubu) insidansı *Şekil 1*'de görülmektedir. En yüksek tip 1 DM insidansı Finlandiya ve Sardunya'da bildirilmiştir (15 yaş altı çocuklarda 37-65/100 000). Bu oranlar en düşük tip 1 DM insidansının görüldüğü Venezüela ve Çin'de bildirilen oranların yaklaşık 20 katıdır (0.1-1.9/100 000 çocuk). Amerika Birleşik Devletleri'nde Hispanik olmayan beyaz ırktan çocuk ve adolesanlarda insidans yılda 23.6/100 000 iken diğer ırk ve etnik gruplarda bu orandan daha da düşüktür.

Avrupa ülkelerinde insidans tip 1 diyabete yatkınlık yaratan HLA genlerinin genel popülasyondaki sıklığı ile yakın ilişkili bulunmuştur. Asya ülkelerinde ise beyaz ırk ile kıyaslandığında farklı HLA ilişkileri gösterilmiştir. Tip 1 DM insidans ve prevalansında ülkeler arası farklılıkların yanı sıra ülke içi farklılıklar da bildirilmiştir. Örneğin Sardunya'da insidans İtalya'nın diğer topraklarına göre 3-5 kat daha fazladır. Benzer farklılık Portekiz, Çin ve Yeni Zelanda'da bildirilmiştir.

Irk/Etnik Grup

Tip 1 DM insidans ve prevalansı etnik farklılıklar da göstermektedir. Araştırmacılar etnik gruplar arasındaki farklılığın genetik farklılık ve çevresel/davranışsal faktörlere bağlı olduğunu öne sürmektedir. Hızlı sosyal değişikliğe maruz kalan ülkelerde Tip 1 DM'in etyolojik faktörlerinde de hızlı bir değişiklik olabilir.

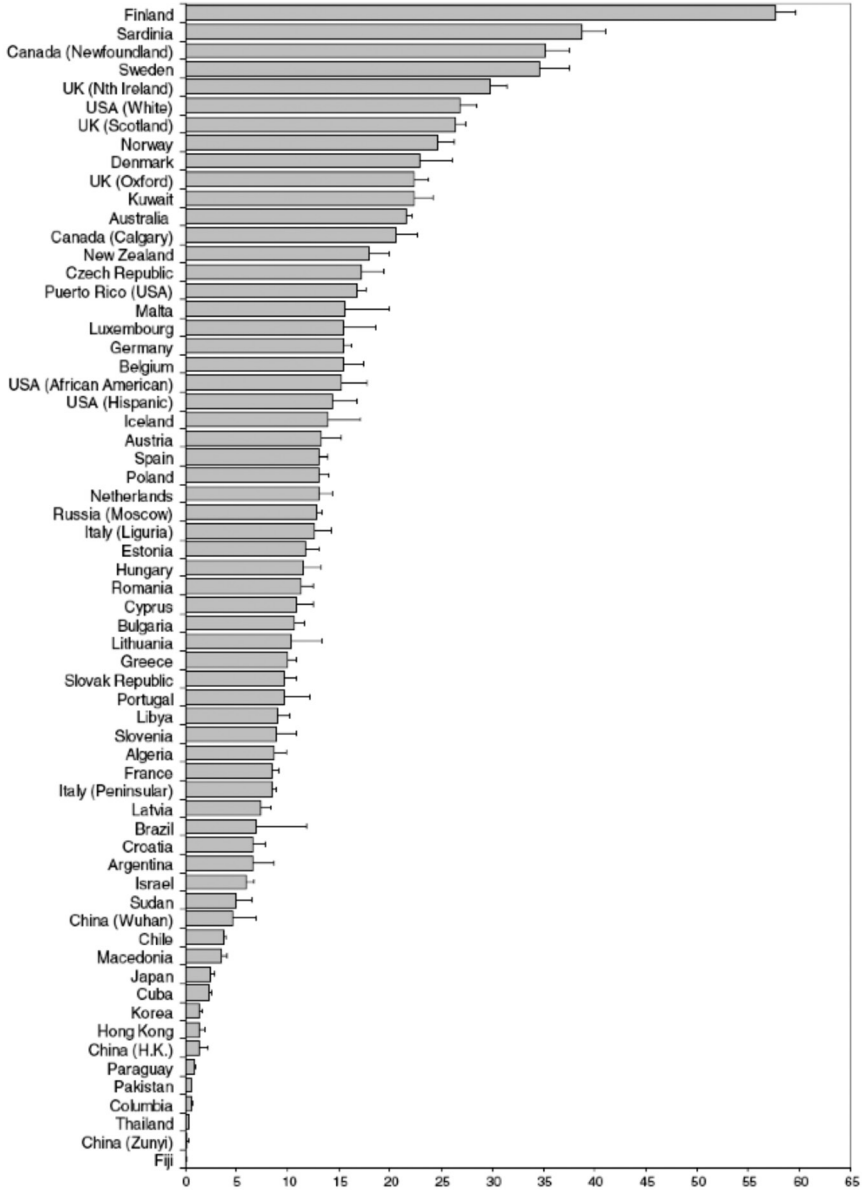
SEARCH çalışmasında 9174 Amerikalı çocuk ve adolesan yaş grubundaki birey 5 farklı ırk olarak sınıflandırılmıştır: Hispanik olmayan beyazlar, Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler, Asya ve Pasifik Adalılar ve Navajo yerlileri. Hispanik olmayan beyaz popülasyonda tip 1 DM insidans ve prevalansı en yüksek olarak saptanmıştır. Navajo yerlilerinde ise tip 1 diyabet prevalansı en düşük ve tip 2 diyabet oranları en yüksek olarak bildirilmiştir.

Yaş

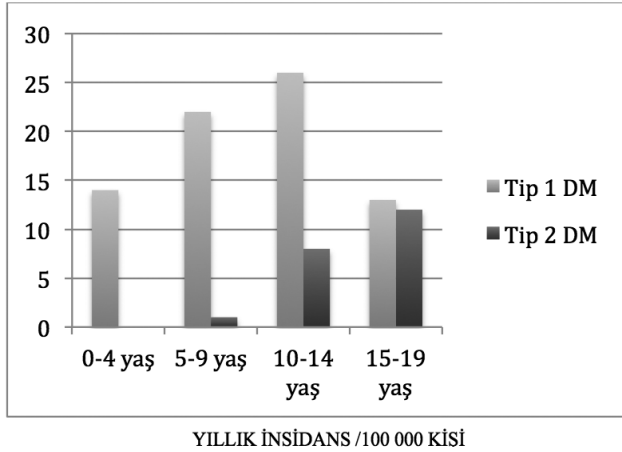
Çocukluk çağı tip 1 diyabetinin görülme yaşı bimodal dağılım gösterir. İlk pik 4-6 yaş arasında iken, ikinci pik 10-14 yaş arasında erken puberte döneminde (Şekil II). İlk pik okula başlama ile enfeksiyonlarla karşılaşma olasılığında artışa bağlanırken, ikinci pik pubertede artmış seks steroidleri, büyüme hormonu ve psikolojik strese bağlanmaktadır. Literatürde tip 1 DM'nin ortalama tanı yaşı farklı yayınlarda 8.0-9.4 yaş arasında bildirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde 1969-1991 yılları arasında yapılan 477 olguyu retrospektif olarak değerlendiren bir epidemiyoloji çalışmasında tip 1 DM tanı yaşının 4-6 yaş arasında küçük bir pik yaptığı ancak asıl pikin 12 ve 14 yaşları arasında olduğu görülmüştür. Bölümümüzde yapılan diğer bir epidemiyoloji çalışmasında 40 yıllık bir sürede tip 1 DM'nin tanı yaşının seküler trende bağlı olarak erkene kaydığı tespit edilmiştir. Olguların ortalama tanı yaşı 7.66 ± 4.13 yıl iken tanı yaşının 1990-2010 arasında 10-12 yaş grubunda, 2000-2010 arasında 4-6 yaş grubunda pik yaptığı görülmüştür.

Tip 1 DM insidansındaki artışın özellikle küçük çocuklarda belirgin olduğuna dikkat çekilmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalara göre tip 1 DM'nin yakın zamandaki insidans artış oranları en genç yaş grubu olan 0-4 yaş grubunda en yüksektir. İnsidans puberte sonrası azalmakta ve genç erişkinlerde (15-29 yaş) dengelenmektedir. Tip 1 DM'li olguların 1/4'ü yetişkin yaş grubunda tanı alsa da tip 1 DM insidansı yetişkinlerde çocuklardan daha düşüktür. Klinik bulgular

her yaşta ortaya çıkabilir. Bugüne kadar bildirilmiş en geç bulgular 9. dekatta ortaya çıkmıştır. Başlangıçta tip 2 DM olduğu düşünülen erişkinlerin %10 kadarında tip 1 DM ile ilişkili antikor pozitifliği saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda görülen otoimmün diyabete erişkinin latent otoimmün diyabeti denilmektedir.



Şekil I. Dünyada tip 1 diyabet insidansı (0-14 yaş grubunda)



Şekil II. Yaş gruplarına göre Tip 1 ve Tip 2 DM insidansları

*ABD'deki çocuk ve adolesan yaş grubunda tip 1 DM ve tip 2 DM insidansı, 2002-2003 arasında SEARCH for Diabetes in Youth çalışmasının sonuçları.

Cinsiyet

Otoimmün hastalıkların çoğu kızlarda daha sık görülmekle birlikte çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabet kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Tip 1 DM insidansının fazla olduğu bazı Avrupa ülkelerinde erkeklerde sık görülürken insidansın yüksek olduğu diğer toplumlarda kızlarda daha sık görülmektedir. Avrupa orijinli 13 yaş ve üzerindeki erkekler aynı yaş grubunda ve aynı coğrafi bölgedeki kızlara göre daha sık Tip 1 DM geliştirirler ve erkek/kız oranı bu yaş grubu için 3:2 olarak bildirilmiştir. Aynı erkek/kız oranı Massachusetts'den gözlemsel bir çalışmada da 6 yaş altındaki çocuklar için bildirilmiştir. Avrupa orijinli popülasyonlarda pubertal yaş grubundan sonra 15-40 yaşları arası yetişkin erkeklerde aynı yaş grubundaki kadınlara göre tip 1 DM'in daha sık gözüktüğü (erkek/kadın oranı ≥ 1.5) bildirilmiştir.

Mevsimsel farklılıklar

Özellikle kış aylarında tip 1 diyabet insidansı pik yapmaktadır. Kış aylarında daha çok yeni olgu ortaya çıkmasının nedeni kış aylarında enfeksiyonların daha sık görülmesine bağlanmıştır. Bölümümüzde yapılan epidemiyoloji çalışmasında da benzer şekilde olguların en sık kış mevsiminde tanı aldığı gösterilmiştir.

Zaman içindeki değişim

Epidemiyolojik çalışmalar tip 1 DM görülme insidansı ve prevalansında son yıllarda belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. Erken 2000'li yıllara kadar çocukluk çağı tip 1 DM insidansının dünya çapında arttığı, Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da bu artışın yılda %2-5 olduğu bildirilmiştir. ABD'de çoğu yaş ve etnik grupta tip 1 DM'in insidansında artış bildirilmiştir. Bu artışın yıllık %2 civarında olduğu ve Hispaniklerde beyaz ırka göre daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Bu artışın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Yıllar içinde görülen insidanstaki bu artış bu kadar kısa sürede genetik değişiklik olmayacağı için araştırmacılar tarafından çevresel faktörlere ve gen-çevre etkileşimindeki farklılıklara bağlanmaktadır. Bu artış özellikle 5 yaş altı küçük çocuklarda daha belirgindir.

On yedi Avrupa ülkesinden elde edilen verileri değerlendiren bir raporda tip 1 DM yıllık artış oranı 0-4 yaş için %5.4, 5-9 yaş için %4.3, 10-14 yaş için %2.9 olarak bildirilmektedir. 1989-2003 yılları arasındaki 15 yıllık süreçte toplam tip 1 DM artış oranı ise %3.9 olarak bulunmuştur. Philadelphia'da yapılan bir çalışmada 1985-2004 yılları arasında 5 yaş altı çocuklardaki tip 1 DM insidansının %70 oranında arttığı gösterilmiştir. Başlangıç yaşının erke- ne kaymasındaki bu trend her popülasyonda görülmemiştir. İsveç'te ve Yeni Zelanda'da yapılan çalışmalarda 2000 yılından sonra doğan çocuklarda tanı yaşında artış olduğu bildirilmiştir.

Bazı popülasyonlarda ise Tip 1 DM insidansının plato çizdiği görülmektedir. Örneğin 18 yaş altı 5616 Tip 1 DM olgusunun verilerini içeren ABD Askeri Sağlık Sistemi verilerine göre 2002-2007 yılları arasında tip 1 DM prevalansı (1.5/1000) ve insidansı (20.7-21.3/100 000) plato çizmiştir. İnsidans 10-14 yaş grubunda (2008'de 30.9/100 000 iken 2011'de 35.2/100 000) ve erkeklerde kızlara kıyasla (21 vs 18.1/100 000) daha yüksek bulunmuştur. Avustralya'dan bir çalışmada 2003'teki pik değerden sonra Tip 1 DM insidansında benzer bir plato olduğunu göstermiştir.

Etiyoloji

Tip 1a DM Langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişir. Bu süreç genetik olarak hassas bireylerde bir

veya daha fazla çevresel ajanın tetiklemesi ile oluşur ve aylarca ve yıllarca asemptomatik seyreder. Tip 1b DM'da ise otoimmün olmayan adacık hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1 DM'in gelişmesinde hem genetik hem çevresel faktörleri rolü vardır.

Genetik yatkınlık

Tip 1 DM'li olguların yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülmektedir ancak bilinen bir kalıtım şekli henüz tanımlanmamıştır. Tip 1 diyabet multifaktöriyel poligenik kalıtım göstermektedir. Tip 1 diyabetle her zaman ilişkili tek bir gen alleli gösterilememiştir. Birçok genin polimorfizmlerinin (HLA-DQalfa, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsülin, PTPN22 geni, CTLA-4, interferonun indüklediği helikaz, IL2 reseptör (CD25), lektin-benzeri gen (KIA0035), ERBB3e, 12q'da tanımlanmamış bir gen vb.) tip 1a DM riskini artırabildiği yönünde yayınlar mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir metanalizde yukarıda adı geçen ilişkiler dışında tip 1 DM riskini arttığı gösterilmiş 4 risk lokusu (BACH2, PRKCQ, CTSH, C1QTNF6) daha tanımlanmıştır.

Çoğu olguda tip 1 DM sporadik olarak gelişse de Tip 1 DM'li bir olgunun yakın akrabalarında yine Tip 1 DM geliştirme riski belirgin olarak artmıştır. Erken tanı almış bireylerin kardeşlerinde riskin daha fazla olduğu ve diyabetik erkeklerin çocuklarında tip 1 diyabet görülme riskinin diyabetik kadınların çocuklarına göre 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Bireylerin tip 1 DM geliştirme riski *Tablo I*'de verilmiştir.

Tablo I. *Tip 1 DM geliştirme riski*

Bireyler	Tip 1 DM Riski (%)
Aile hikayesi olmayanlar	0.4
Tip 1 DM'li annenin çocukları	1-4
Tip 1 DM'li babanın çocukları	3-8
Hem anne hem baba DM'li ise	30
Tip 1 DM'li bireyin ikiz olmayan kardeşi	3-6 (20 yaşa kadar) 10 (60 yaşa kadar)
Dizigotik ikizler	8
Monozigotik ikizler	30 (ilk ikizin tanısından sonra 10 yıl içinde) 65 (60 yaşa kadar)

Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan genleri MHC genleri ve MHC olmayan genler olarak sınıflandırmak mümkündür.

MHC genleri

Tip 1 diyabete hassasiyeti ve direnci belirleyen birçok gen arasında en önemlisi kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijen kompleksidir (HLA). Bugün için tip 1 diyabette ailesel kümelenmelerin %48'inin bilinen lokuslara bağlı olduğu tahmin edilmektedir ve major histokompatibilite kompleksi ise bu kümelenmenin %41'ni açıklar.

Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC sınıf II moleküllerini kodlayan genleri içerir. Bu MHC molekülleri alfa ve beta zincirlerini içerir ve bu zincirler tip 1 DM patogeneğinde rol alan antijenlerin bağlandığı peptit bağlayıcı bölgeyi oluşturur. Antijen, antijen sunucu hücrelerin üzerinde bulunan MHC sınıf II molekülüne bağlanır. Bu bağlanma; antijenin otoreaktif CD4+ T yardımcı hücrelerin üzerindeki antijen reseptörlerine sunulmasını sağlar. Tip 1 diyabette pankreatik beta hücrelerine karşı otoimmün hasar böylece başlar. Antijen sunan hücreler üzerinde bulunan B7 proteinlerin ve LFA-3 molekülünün (lenfosit fonksiyonel antijen-3) T hücrelerinin üzerinde bulunan CD28 ve CD2'e bağlanması, T hücre aktivasyonunu artıran yardımcı stimulan yollarıdır. IL-2'in kendi reseptörüne (IL-2R) bağlanması da immün cevapta rol oynar.

MHC sınıf II moleküllerin antijen sunma yeteneği alfa ve beta zincirlerinin amino asit içeriğine bağlıdır. Bir veya iki kritik bölgede değişiklik otoantijenlerin bağlanmasını artırarak veya azaltarak tip 1 DM'e yatkınlık yaratır. Tip 1 DM'li olguların %90'ından fazlasında HLA-DR3, DQB1*0201 (DR3-DQ2) veya DR4, DQB1*0302 (DR4-DQ8) saptanırken kontrol grubunun %40'nında bu haplotiplerden biri saptanır. Olguların yaklaşık %30'u her iki haplotipe sahiptir (DR3/4 heterozigot).

Bazı HLA allellerinin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisi, bazılarının ise diyabete karşı koruyucu etkisi vardır. Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan ve diyabete karşı koruyucu olan HLA allelleri *Tablo II'*de verilmiştir. Özellikle HLA sınıf II bölgesinde bulunan iki haplotip (DR3 ve DR4) tip 1 DM'e yatkınlığı artırır. DR3 veya DR4'ün bulunması tip 1 DM geliştirme riskini 2-3 kat artırırken her ikisinin birlikte bulunuşu riski 7-10 kat artırır. HLA-DR

bölgesi ayrıntılı olarak incelendiğinde bu haplotiplerin bazı alt gruplarının diyabet riskini daha da fazla artırdığı gösterilmiştir. HLA-DQ geninin beta zincirinin 57. pozisyonunda bulunan aspartik asitin homozigot yokluğu tip 1 diyabet gelişme riskini 100 kat artırır. Aspartik asitin heterozigot yokluğunda diyabet gelişme riski homozigot yokluğa göre daha azdır. Diğer bir deyişle beta zincirinin 57. pozisyonunda homozigot olarak aspartik asitin bulunması tip 1 diyabete karşı koruyucudur. DQ alfa zincirinin 52. pozisyonunda arjinin varlığı da tip 1 diyabet riskini artırır.

HLA genlerinin prevalansı etnik kökene bağlı değişmekte ve bu da tip 1 diyabetin İskandinavya ve Sardunya gibi bölgelerde sık görülmesini ve Çin gibi ülkelerde nadir olmasını açıklamaktadır. Bazı popülasyonlarda diyabet için yüksek riskli kabul edilen genotiplerin prevalansı fazladır. Örneğin Amerika'nın Washington gibi bazı bölgelerinde sağlıklı beyaz gençlerin %8.9'unda DR4, DQB1*0302/DR3, DQB1*0201 genotipi saptanırken, Colorado gibi bazı bölgelerinde ise aynı genotip genel popülasyonda %2.4 oranında saptanmıştır. Tip 1a DM tüm çocukların %0.3'ünde görülürken bu genotipe sahip çocukların %5'inde görülür. DR4 allellerin bir grubunda örneğin DRB1*0403 ve DRB1*0402 ise diyabet geliştirme riski azalır.

Tablo II. HLA-DQ allellerinin tip 1 diyabete etkisi

DQ alleleleri				
DQB1	DQA1	İlişkili HLA-DR	Tip 1 Diyabete Etkisi	Rölatif Etki ^a
0602	0102	DR15 ^b	Koruyucu	++++
0301	0501	DR5	Koruyucu	+++
0302	0301	DR4	Yatkın	++
0201	0501	DR3	Yatkın	+

^a Koruyucu alleller yatkınlık yaratan alleller ile beraber olduğunda dominant etki gösterir

^b DR15 DR2'nin bir parçasıdır

MHC olmayan genler

MHC genleri önemli olmasına rağmen tek başına tip 1 diyabeti indüklemeye yeterli değildir. Bu nedenle çoğu olguda poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir. Bazı MHC olmayan genler ancak uygun MHC allellerinin varlığında tip 1 diyabete yatkınlık oluşturur. Genom çalışmaları PTPN22 geni, CTLA-

4, interferonun indüklediği helikaz, IL2 reseptörü (CD25), lektin benzeri gen (KIA0035), ERBB3e genleri ve BACH2, PRKCQ, CTSN, C1QTNF6 gibi risk lokuslarının artmış tip 1 DM riski ile ilişkisini doğrulamıştır. İnsulin geninin promoter bölgesinde polimorfizm ve lenfosit spesifik tirozin fosfatazda (lyp, PTPN22) tek bir amino asit değişikliği tip 1 DM riski ile ilişkili bulunmuştur. İnsulin geninin 5' bölgesinde tekrarlayan diziler timusta insülin ekspresyonunu artırarak diyabet gelişim riskini azaltır. PTP geninde polimorfizm T hücre reseptör sinyalini indükler ve aynı polimorfizm birçok otoimmün hastalık için başlıca risk faktörüdür. 5000'den fazla olguda yapılan 33 çalışmayı kapsayan bir meta analizde; sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 geninde polimorfizmin tip 1 DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çölyak hastalığı için de risk taşıyan bazı lokuslar (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2) tanımlanmıştır. Bu lokusların çoğunun diyabet gelişimine katkısı azdır. Bunlar arasında CCR5 ve diyabetin ilişkisi önemlidir. Bir kemokin reseptörü olan CCR5'de homozigot mutasyon varsa tip 1 DM gelişme riski iki kat azalır.

Çevresel Faktörler

Genetik olarak yatkın bireylerde bazı çevresel faktörler immün cevabı tetikleyerek insulin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımına yol açabilir. Günümüzde birçok çevresel faktörün tip 1 DM riskini artırdığı bilinmektedir. Bu faktörler arasında viral enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, immünizasyon, gıdalar, erken yaşta inek sütüne başlanması, D vitamini eksikliği, anne yaşı, preeklampsi öyküsü, yenidoğan sarılığı gibi perinatal faktörler yer alır. Tip 1a diyabetin insidansındaki hızlı artış çevresel faktörlerin diyabet etyolojisinde rol oynadığının en önemli göstergesidir. İnsidanstaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekte birlikte etyolojide hijyen hipotezi suçlanmıştır. Hijyen hipotezi; aşırı korunarak, en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin immün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin fazla olduğunu savunur. Çocukların daha az hijyenik koşullarda yetiştirilmesi de erken çocukluk döneminde doğal bağışıklanmaya yol açarak tip 1 DM gibi immünite ilişkili hastalıkların azalmasına neden olur.

Perinatal faktörler

Gebelik ile ilişkili faktörler ve çeşitli perinatal faktörler tip 1 DM riskinde artışa neden olur. Maternal yaşı 25'den fazla olması, preeklampsi, yenidoğanın solunum yolu hastalıkları, yenidoğan sarılığı (özellikle ABO kan grubu uy-

gunsuzluğuna bağlı olan sarılık) tip 1 DM riskini artıran perinatal faktörlerdir. Düşük doğum ağırlığı ve kısa doğum süresi ise tip 1 diyabet geliştirme riskini azaltır. D vitamini ve omega-3 yağ asidi alımı gibi postnatal diyet ile ilişkili faktörler de önemli olabilir.

Virüslerin rolü

Tip 1 diyabette viral enfeksiyonların etyolojik rolü tartışmalı olmakla beraber Koksaki A, Koksaki B3 ve B4, Sitomegalovirüs, Ekovirüs, Epstein-Barr Virüs, Rubella, Kabakulak Virüsü, retrovirüsler gibi birçok virüs insan beta hücrelerini enfekte edebilir. Bu virüsler arasında sadece konjenital rubella enfeksiyonunun diyabete yol açtığı kesin olarak saptanmıştır. Konjenital rubella ile enfekte hastaların %10-12'sinde tip 1 DM, %40'ında bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir. Hayvan modellerinde virüsler direk olarak beta hücrelerini enfekte ederek ve yok ederek veya bu hücrelere karşı otoimmün saldırıyı tetikleyerek diyabete neden olabilir. İzole olarak beta hücrelerinin direk viral yıkımını öngören olgular bildirilmişse de bu durum çok nadirdir. Tip 1 DM geliştirdikten sonra birkaç hafta içinde ölen 75 olgunun otopsi çalışmalarında Koksaki, Epstein-Barr Virüs, Kabakulak Virüsü, Sitomegalovirüsün neden olduğu akut veya persistan enfeksiyonu gösteren kanıt bulunamamıştır.

Yeni tanı almış tip 1 DM'li çocukların %39'unda Koksaki B virüsüne spesifik IgM saptanmıştır. Bu oran normal çocuklarda %6'dır. Çocuğu tip 1 diyabet geliştiren gebe kadınlarda; çocuğu diyabet geliştirmeyenlere kıyasla belirgin olarak yüksek oranlarda Koksaki Virüsü'ne karşı antikor geliştiği saptanmıştır. Enteroviral enfeksiyon tip 1 diyabet geliştiren kardeşlerde geliştirmeyenlere göre 2 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular; in utero veya çocuklukta enterovirüslere maruziyetin beta hücrelerinde hasara yol açtığını ve klinik olarak diyabete neden olduğunu desteklemektedir. Koksaki B4 Virüsü'ne karşı oluşan antikorlar muhtemelen beta hücresindeki glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile reaksiyona girerek otoimmüniteyi başlatır. Suçiçeği, Kızamık ve Rotavirüs de benzer pankreatotropik etki gösterebilir.

Çocukluk çağı aşılamları

Çocukluk çağı aşılamlarının tip 1 DM gibi kronik hastalıkların gelişmesine neden olabileceği yönünde kaygılar olsa da çocukluk çağı aşılamları ile DM arasında gösterilmiş net bir ilişki yoktur.

Gıdalar ile ilişkisi

Çeşitli gıdalar tip 1 diyabetin gelişimini tetikleyebilir.

İnek sütü

Hayvan modellerinde inek sütü ile beslenme diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. İnek sütünde bulunan bir serum albumininin 17 amino asitlik bir peptidi ile adacık antijeni arasında moleküler benzerlik vardır. Erken dönemde inek sütü verilmesi otoantikor oluşumunu tetikler ve tip 1 DM gelişimine neden olabilir. Tip 1 diyabetin gelişimde inek sütünün rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Finlandiya’da yapılan epidemiyolojik bir çalışma çocukluk döneminde erken yaşta ve çok miktarda inek sütü alımının tip 1 DM geliştirme riskini artırdığı görüşünü desteklemektedir. Fakat başka bir kesitsel çalışmada inek sütüne erken başlama ile tip 1 DM arasında ilişki gösterilememiştir.

Tahıllar

Tip 1 DM açısından yüksek riskli olan bebeklerde buğday gibi tahıl ürünlerine erken başlanması adacık hücre otoantikorlarının gelişmesini tetikleyebilir. Tip 1 DM geliştirme açısından yüksek riskli olan bebeklerde tahıllara 3 aydan önce veya 7 aydan sonra başlanması 4-6 ay arası başlananlara kıyasla adacık hücre otoantikorlarının gelişmesi açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bazı çalışmalarda gluten içeren tahılların diyabet riskini artırdığı gösterilmiştir.

Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri otoimmünite ve tip 1 DM gelişiminde rol oynar. Hayvan çalışmaları omega-3 yağ asitlerinin otoimmün adacık hücre destrüksiyonu ile ilişkili inflamatuvar cevapta koruyucu bir rolü olduğunu önermektedir. Norveç’te yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında tip 1 DM’li çocukların diyabet olmayanlara göre daha az balık yağı tükettiği gösterilmiştir.

Nitratlar

Colorado ve İngiltere’de yapılan çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının içme suyundaki nitrat konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Nitrat konsantrasyonu 14.8 mg/L ve üzeri olan bölgelerde diyabet insidansı nitrat konsantrasyonu 3.2 mg/L ve daha az olan bölgelere göre %30 daha fazla bulunmuştur. Et ve sebzelerde bulunan nitratların bağırsaklarda dönüşümünden oluşan N-nitroso bileşiklerinin diyabet gelişiminde etkili olabileceği yönünde de görüşler bildirilmiştir.

Kimyasal maddeler

Alloksan, streptozosin, pentamidin, fare zehiri vacor gibi ilaçlar beta hücresine doğrudan toksiktir ve insanlarda ve deneysel hayvanlarda diyabete neden olur. İnterferon alfa, takrolimus gibi ilaçlarla da tip 1 diyabet geliştiği bildirilmiştir.

D vitamini desteği

D vitamini immün modülatördür ve tip 1 DM gelişimi için koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmektedir.

Stres

Erken yaşlarda ortaya çıkan psikolojik stresin de tip 1 diyabet gelişiminde kolaylaştırıcı rolü olduğu düşünülmektedir.

Otoimmünite

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatır. Bu otoimmün süreç yavaş ve ilerleyici biçimde beta hücrelerini harap ederek insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Tip 1 diyabet olgularında pankreasta insülin üreten hücrelere sınırlı inflamasyon (insülinitis) gösterilmiştir. Ayrıca tip 1 diyabette klinik bulgular ortaya çıkmadan önce immünolojik olarak otoantikörler saptanabilir ve tüm bunlar tip 1 diyabetin etyolojisinde otoimmünitenin rol oynadığının göstergesidir.

Otoantikör olmayan tip 1 DM’li çocuklarda da antikörleri olanlara benzer metabolik dekompanstasyon görülür ancak ne kadar çok sayıda farklı çeşit antikör varsa adacık yıkımı o kadar hızlı olur ve diyabet ortaya çıktıktan sonra ekzojen insulin ihtiyacı o kadar artar.

Hedef otoantijenler

Devam eden çalışmalarda pankreatik beta hücrelerinde otoimmün adacık hasarının başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayan birkaç otoantijen tanımlanmıştır. Bu antijenlere karşı gelişmiş otoantikörler *Tablo III*’de verilmiştir. Yeni tanı almış tip 1 diyabet olgularının %95 ve daha fazlasında en az bir otoantikör saptanmaktadır.

Tablo III. İnsanlarda tip 1 diyabet gelişiminde rol alan adacık otoantikorları

- Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları
- İnsülin otoantikorları
- Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları
- İnsülinoma-2- ilişkili otoantikorlar (alfa ve beta/ IA-2 ve IA-2 beta)
- Adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikor

Adacık hücre antikorları

Adacık hücre antikorları ilk olarak otoimmün poliendokrin hastalığı olan olguların serumunda saptanmıştır. Kan grubu 0 olan bireylerin pankreasları substrat olarak kullanılarak indirekt immünfloresan yöntemi ile adacık hücre antikorları saptanabilir. Adacık hücre antikorları ilk kez 1974'te tanımlanmıştır ve laboratuvarında ilk geliştirilen adacık otoantikorudur. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insulinoma-2-ilşkili protein (IA-2), pankreas adacıklarında bulunan sialoglikokonjugat antijenleri ile reaksiyona girerler ancak GAD ile reaksiyona girmeyen adacık hücre antikorları da tanımlanmıştır. Adacık hücre antikorları kapa ve lambda hafif zincirlerini ve tüm IgG alt sınıflarını içerir ve poliklonaldır. Yeni tanı almış tip 1 diyabet olgularının %70-80'inde adacık hücre antikoru pozitif saptanır ve bu oran diyabet süresi uzadıkça azalır. Adacık hücre antikoru pozitifliği 5 yıl sonra %25'e, 10 yıl sonra %5' düşer. Tip 1 diyabet olgularının birinci derece akrabalarında diyabet görülme oranı adacık hücre antikorusunun pozitif olma sıklığı ile benzerdir (%3-5). Tip 2 diyabet olgularının %5-15'inde adacık hücre antikoru saptanmıştır. Antikor pozitif olan bu bireylerin insülin bağımlılığı geliştirdiği ve tip 1 diyabet ilişkili HLA-DR 3 ve DR-4 allellerini daha yüksek oranda taşıdıkları gözlemlenmiştir.

Anti-insülin otoantikorları

Beta hücrelerine spesifik tek otoantijen insülin ve insüline karşı gelişen otoantikorlara anti-insülin otoantikorları (IAA) denilmektedir. IAA laboratuvarında A-14 mono-iodinize insülinin immünopresipitasyonu ile tanınır. Obez olmayan diyabetik farelerde insülin geninin çıkartılması diyabete ilerlemeyi tetikler ve prediyabetik fazda insülinin veya beta zincirinin verilmesi diyabetin gelişmesini önler veya geciktirir. Obez olmayan diyabetik farelerde patojenik CD8+ T hücre klonu insülinin beta zinciri üzerindeki bir epitopi

tanır ve CD4+ T hücreleri için hedef otoantijen; insülin peptidinin beta zinciri üzerindeki 9'dan 23'e kadar olan amino asitlerdir. Yeni başlangıçlı tip 1 diyabet olgularından ve diyabet için yüksek riskli olan olgulardan elde edilen periferik lenfositlerde de benzer T hücre cevabı gösterilmiştir. İnsülin otoantikorları çocuklarda doğumdan itibaren saptanır ve diyabete ilerlemede rol alır. Tip 1 DM'li çocuklarda tanı anında %40-50 oranında pozitif saptanır. İnsülin subkutan olarak verildikten sonra tüm bireyler insülin antikorları geliştirir ve bu yüzden insülin otoantikör ölçümleri insülin enjeksiyonuna başladıktan yaklaşık 2 hafta sonra immün aracılı tip 1a diyabetin göstergesi olarak kullanılamaz.

Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi adacık hücrelerinde, santral sinir sisteminde, testis ve over dokusunda, tiroid bezi, pitüiter bez, adrenal bez ve böbrekte bulunan bir enzimdir. GAD santral sinir sisteminde glutamati inhibitör etki gösteren bir nörotransmitter olan gama-amino butirik asite (GABA) çevirmede rol oynar. GAD'ın sinir sistemindeki dönüştürücü rolü iyi bilinmesine rağmen Langerhans adacıklarındaki biyolojik rolü henüz bilinmemektedir. GAD'ın 2 moleküler izoformu vardır ve bu iki form farklı genler tarafından kodlanmaktadır. GAD65 (kromozom2) 65 kDa ağırlığında, GAD67 (kromozom 10) ise 67 kDa ağırlığındadır. GAD 65 ve GAD 67 %70 oranında amino asit benzerliği gösterir. GAD otoantikorları genellikle GAD65'e karşı gelişir. Tanı anında tip 1 DM'li olguların yaklaşık %70'inde GAD'a karşı antikörler bulunur.

İnsülinoma-2-ilişkili otoantikörler

Diğer bir otoantikör insülinoma-ilişkili protein 2 (IA-2) olarak adlandırılan bir nöroendokrin proteine karşı gelişen otoantikördür. Bu bir tirozin fosfataz proteindir. Bir çalışmaya göre tanı anında tip 1 DM'li olguların yaklaşık %58'inin serumunda bu antijene karşı antikörler saptanmıştır. IA-2'e karşı otoantikörler genellikle insülin ve GAD'a karşı olan otoantikörlerden sonra ortaya çıkar ve bu otoantikörlerin de diyabete ilerleme ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çinko taşıyıcısı ZnT8'e karşı gelişen otoantikörler

Kasyon dışarı atıcı çinko taşıyıcısı da tip 1 diyabette otoantijen olarak tanımlanmıştır. Yeni tanı almış tip 1 diyabet olgularının %60-80'inin ZnT8 otoanti-

korları vardır. Antikor (insülin, GAD, IA-2 ve ICA) negatif olan tip 1 diyabet olgularının %26'sının ZnT8 otoantikorları mevcuttur. Bu taşıyıcının fonksiyonu bilinmemektedir. Tip 2 DM'li olgularda da ZnT8 lokusunda polimorfizm gösterildiği için bu genin fonksiyonunda bozulmanın insülin sekresyonu ve/veya insülin cevabında bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir. DAISY çalışmasında doğumdan tip 1 diyabetin ortaya çıkmasına kadar olan sürede ZnT8 otoantikorları, insülin otoantikorlarından sonra ortaya çıkar ve bu antikorlar diyabetin ortaya çıkışından kısa süre sonra kaybolur.

Hücrel immünitenin rolü

Tip 1 diyabetin patogenezinde otoimmünitenin rolü ve otoantikorların sık olarak görülmesi bugün için netlik kazanmıştır. Buna karşın hücrel immünitenin diyabet gelişimindeki rolü de giderek önem kazanan konular arasında yer almaktadır. Tip 1 diyabetin 14 yaşında X'e bağlı agammaglobulinemi ile izlenen bir erkek çocukta saptanması; B hücrelerinin diyabet gelişiminde rolü olmadığını ve pankreatik beta hücrelerinde görülen yıkımın T hücreleri tarafından gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu çocukta diyabetin 14 yaşına kadar ortaya çıkmamış olması normal B hücrelerinin diyabet gelişimini kolaylaştırdığını ama mutlak gerekli olmadığını göstermektedir.

Moleküler benzerlik

İmmün cevabın tetikleyicileri bugün için net olarak bilinmemektedir. Bir olasılık; GAD ve enfeksiyöz bir ajan olan Koksaki B Virüsü arasındaki moleküler benzerliktir. Ratlarda beta hücresi spesifik 38 kDa ağırlığında bir proteinin ekspresyonunu içeren bir çalışma bunun nasıl olacağı ile ilgili bir alternatif model sunmaktadır. Bu protein diyabet gelişimine dirençli ratlarda doğumdan itibaren adacık hücrelerinde eksprese olur fakat diyabete yatkın ratlarda 30 günlük oluncaya kadar eksprese olmaz. Bu proteinin gecikmiş ekspresyonu self toleransın kaybına ve beta hücrelerine karşı otoimmün cevabın başlamasına neden olur.

Timus ve lenfoid organların rolü

Self antijenlerin timus ve periferik lenfoid organlarda doğal yoldan bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. Doku sınırlı self moleküllere toleransın timus düzeyinde negatif seleksiyon ile başladığı öngörülmektedir. İmmün sistemin

olgunlaşması sırasında self moleküllere güçlü bir affinite gösteren ve T hücre reseptörlerine sahip olan timositlerin delesyonu gerçekleşir. İnsülin geni, insan ve farelerde, timik ekspresyon gösteren ve beta hücre ekspresyonuna bağlı tip 1 DM'a yatkınlık ile ilişkilendirilen en yaygın araştırılan genlerden biridir. İnsanlarda insülin geninin (INS geni) IDDM2 duyarlılık lokusu, tip 1 DM ile ilişkili bir bölgedir ve INS geninin upstream promoter bölgesinde değişik sayıda tandem tekrar polimorfizmleri (VNTR-variable number of tandem repeat) gösterilmiştir. Bu tekrarların uzunluğu timusta insülin mRNA'nın ekspresyon derecesini kontrol etmede direk etki göstermektedir. İnsüline ek olarak adacık hücre otoantijeni (ICA69) de timusta eksprese olmaktadır. ICA69 tip 1 DM'lı insanlarda otoimmün cevaplarla hedeflenen bir nöroendokrin proteindir. ICA69'un timik düzeylerinin insülin VTRN'lerinde gösterilene benzer bir mekanizma ile tip 1 DM duyarlılığını etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bu hipotez, IA-2, GAD, ICA69'un fetal yaşam ve çocukluk döneminde insan timusunda kopyalandığını gösteren önceki çalışmalara dayanmaktadır.

Hayvan modellerinde diyabetin tersine çevrilmesi

Tip 1 diyabetin Freund'un adjuvantı denen bir immün modülatör ile tersine çevrilmesi diyabetik farelerin %32'sinde bildirilmiştir. İmmünmodulasyonun; altta yatan otoimmün bir durumun sonucu olarak az sayıda kalan normal adacık hücrelerinin çoğalmasına ve fare pankreasında beta hücre kitlesinin onarımına imkan sağladığı ve iyileşmenin bu yol ile olduğuna inanılmaktadır. Tip 1 diyabette olası tedavi seçeneği olarak immünsupresan mikofenolat mofetil ve anti-CD3 antikoru, ve anti-CD20 monoklonal antikoru da araştırılmaktadır.

Diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkisi

Tip 1 diyabette otoimmün cevap vücuttaki diğer organlara karşı olan antikorlar ile birliktelik gösterebilir.

Anti-tiroid antikorları

Tip 1a DM'lı olgularda tiroid otoimmünitesi siktir, olguların ¼'ünden fazlasını etkiler. Tiroid bezinde görülen bozuklukları erken saptamak için yıllık TSH kontrolü önerilmektedir. Eğer anti-tiroid otoantikorları (anti-tiroid peroksidaz) mevcut ise hipotiroidi riski belirgin olarak artar.

Anti-adrenal antikorlar

Bir çalışmada primer adrenal yetmezlikte sık bir otoantijen olan 21 hidroksilaza karşı antikor tip 1 DM'li 629 olgunun 11'inde (%1.7) saptanırken, 239 normal bireyin ise hiçbirinde saptanmamıştır. Anti-21-hidroksilaz antikoru saptanan 3 bireyde adrenal yetmezlik gelişmiştir.

Transglutaminaz otoantikorları

Tip 1 DM'li olguların yaklaşık %10'unda transglutaminaz otoantikorları saptanır. Bu olguların yarısında otoantikorlar yüksek düzeyde bulunur ve bu olguları biyopsi ile çölyak hastalığı açısından değerlendirmek gerekir. Ayrıca bazı alleller (örneğin PTPN2, CTLA4, RGS1) hem tip 1 diyabete hem de çölyak hastalığına genetik hassasiyet yaratır ve ortak bir biyolojik yolun varlığını düşündürürler.

Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 (APS tip 1)

Finlandiya ve Sardunya gibi tip 1 diyabet insidansının yüksek olduğu bölgelerde daha sık görülür. Bu sendromda Tip 1 DM, mukokütanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, hepatit birlikteliği mevcuttur. Bu sendrom 21. kromozom üzerinde bulunan bir otoimmün regülatör olan AIRE geninde mutasyon nedeni ile gelişir. Bu gen timusta insülini de içeren birçok periferik antijeninin ekspresyonunu kontrol eder ve self toleransın gelişmesinde katkısı vardır. Bu genin T hücre toleransını sağlayarak tip 1 diyabet gibi çeşitli otoimmün bozukluklardan koruduğu düşünülmektedir.

Poliglandüler otoimmün hastalık tip 2

Tip 2 poliglandüler otoimmün hastalıkta tip 1 diyabete ek olarak adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı ve gonadal yetmezlik görülür.

IPEX sendromu

IPEX sendromu tip 1 diyabet geliştiren yenidoğanlarda tanımlanmıştır. Bu bebekler ciddi enteritler nedeniyle kaybedilirler. Bu sendromda lenfositler birçok organı istila eder. İnsülitis ve beta hücre yıkımı, lenfositik intestinal inflamasyon, villüslerde düzleşme ve ciddi malabsorpsiyon görülür. Foxp3 geninde

mutasyon tanımlanmıştır. Bu gen önceden süpresör T hücreleri denen CD4+/CD25+ regülâtör T hücrelerinin gelişimi için önemlidir. Bu regülâtör T hücrelerinin yokluğu otoimmüniteye neden olmaktadır ve kemik iliği transplan-tasyonu regülâtör T hücrelerinin yeniden depolanmasına olanak sağlar ve te-davide kullanılır.

Patogenez

Tip 1 diyabetin büyük çoğunluğu pankreatik beta hücrelerinin selektif yıkı-mı ile giden otoimmün bir süreçtir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bu otoimmün süreci başlatır. Pankreasın adacık hücrelerine otoimmün saldırı, beta hücrelerinin progresif yıkımına ve insülin sekresyonunda azalmaya ne-den olur. Klinik diyabetin başladığı dönemde adacık hücrelerinin %80-90'ının yıkıma uğradığı düşünülmektedir. DR3/DR4 haplotipi olan küçük diyabetik çocuklarda hiperglisemi başladıktan sonra ilk 3 yıl içinde beta hücre yıkımı ta-mamlanırken, büyük çocuklarda bu süre 10 yıla kadar uzayabilir. Hiperglise-minin başlangıcında beta hücre fonksiyon bozukluğu hem beta hücre yıkımına hem de sitokin aracılı insülin sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır.

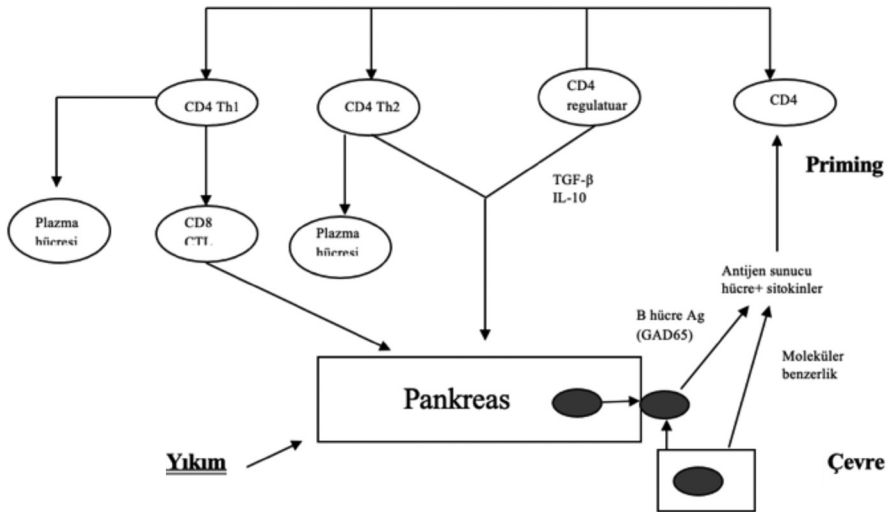
Adacık hücre otoimmünitesinin yaşamın çok erken döneminde ortaya çıktığı, hatta doğumdan önce geliştiği düşünülmektedir. Adacık hücre otoimmünitesi başladıktan sonra adacık hücrelerindeki yıkım süreci değişken olup bazı olgu-larda hızla klinik diyabete ilerlerken bazılarında yavaş ilerler. Bu ilerlemede otoantikörlerin varlığı önemli yer tutar. Tek bir otoantikör varlığında klinik diyabete yavaş ilerleme görülürken, çok sayıda antijene karşı gelişmiş otoan-tikör varlığında hızlı ilerleyiş söz konusudur.

Tip 1 diyabet tanısı aldıktan sonra 6 ay içinde olguların %60-90'ının pankre-atik insülinitisin olduğu gösterilmiştir. İnsülinitis pankreatik adacık hücrele-rinin lenfositik infiltrasyon ile yıkımının histolojik tanımıdır. Bunun sonucu olarak insülin sekresyonunun azaldığı immünohistokimyasal olarak da sap-tanabilir. Obez olmayan diyabetik farelerde de insülinitis gösterilmiştir. Has-talık süresi arttıkça pankreatik beta hücrelerinin ilerleyici olarak yok olduğu görülmüştür. Beta hücreleri dışındaki alfa, gamma hücreleri otoimmünitenin ve kalıcı hasarın hedefinde değildir. Beta hücreleri diğer adacık hücre tiplerinde bulunmayan insülin üreten hücrelere özgül olan antijenler taşırlar. Tip 1 diyabette hedef olan bu antijenlerden en önemlileri glutamik asit dekarboksi-

laz (GAD), insülinoma ilişkili antijen-2 (IA-2), adacık sialoglikokonjugat ve insülinidir.

Tip 1 diyabetin hayvan modellerinde Tip 1 diyabetin diyabetik hayvanlardan diyabetik olmayanlara dalaktan lenfositler ile taşındığı gösterilmiştir. Öte yandan tip 1 diyabet serum ile transfer edilemez. Obez olmayan diyabetik farelerde CD4⁺ T hücreleri spesifik olarak tip 1 diyabeti transfer eder. B hücreleri olmayan fareler de tip 1 diyabet geliştirebilirler ve bu da tip 1 diyabetin patogeneğinde CD4⁺ T hücrelerinin önemli bir rolü olduğunu vurgular. Tip 1 diyabetin agammaglobulinemik bir çocukta geliştiğini gösteren bir olgu bildirilmiştir ve bu olgu insanlarda tip 1 diyabetin patogeneğinde B hücrelerinin ve antikorların rol oynamadığını göstermektedir. Tip 1 DM’li immunoglobulin G sınıfından adacık otoantikoru taşıyan gebe kadınlarda, bu antikorlar plasentayı geçmekte ve kanında saptanmasına rağmen yenidoğanın karbohidrat metabolizmasını etkilememektedir. Bu durum insanlarda in vivo olarak adacık otoantikorlarının tek başına beta hücre hasarına neden olmadığını göstermektedir.

Pankreatik beta hücrelerine karşı otoimmün yanıtın dört fazdan oluştuğuna inanılmaktadır. Bu fazlar; çevresel hasar, T hücrelerinin ön hazırlığı, T hücre farklılaşması ve beta hücre yıkımıdır. *Şekil III*’de pankreatik beta hücrelerine gelişen otoimmün yanıt şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil III. Pankreatik beta hücrelerinde karşı gelinen otoimmün yanıt

Çevresel hasar

Patojenler muhtemelen 3 mekanizma ile otoimmün süreci başlatmakta ve bu süreç daha sonra kendiliğinden ilerlemektedir. İlk mekanizma beta hücreleri tarafından sunulan kişiye özgü proteinler ile viral proteinler arasındaki benzerliktir. Koksaki Virüs'ün PC2 proteini ve GAD 65 arasında, rubella virüsün kapsid proteini ve 52-kD adacık proteini arasında, sitomegalovirüs ve 38-kD adacık proteini arasında böyle bir moleküler benzerlik söz konusudur. İkinci mekanizma, patojenlere karşı enflamatuvar yanıt sırasında salınan sitokinlerin beta hücre inflamasyonu veya yıkımını uyarması ve beta hücre yıkımı sonrasında ortaya çıkan proteinlerin antijen sunucu hücreler tarafından alınarak T hücrelerine sunulmasıdır. Üçüncü mekanizma ise viral enfeksiyonlar sırasında salınan sitokinlerin antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksi molekülleri ve yardımcı stimülatör moleküllerin ekspresyonunu artırarak T hücrelerine kişiye özgü peptitleri sunmasıdır.

T hücrelerinin ön hazırlığı (Priming)

Beta hücre spesifik otoantijenler makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunucu hücreler tarafından CD4+ yardımcı T hücrelerine sunulur. Makrofajlar IL-12 salgılayarak, CD4 + T hücrelerinin IFN- γ ve IL-2 salgılamasını uyarır. IFN- γ diğer makrofajları uyarak IL-1 β , TNF- α , serbest radikaller (NO, O²⁻) gibi pankreasın beta hücrelerine toksik olan diğer sitokinlerin salınımını uyarır. Bu süreç sırasında sitokinler beta hücresi otoantijen-spesifik CD8+ sitotoksik hücrelerin göçüne neden olur. MHC sınıf I molekülü ile beta hücrelerindeki spesifik otoantijenler CD8+ hücreler tarafından tanınır ve CD8+ sitotoksik T hücreleri perforin ve granzim gibi enzimlerin salınımı ile ve Fas aracılı beta hücre apoptozu ile beta hücre hasarına neden olur.

T hücre farklılaşması

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II ve tip 1 DM arasındaki ilişki, CD4+ T hücrelerinin diyabet gelişimindeki rolünü desteklemektedir. MHC sınıf II molekülleri; prekürsör hücrelerin timusta gerçekleşen eğitimi ve CD4+ T hücre yanıtının kısıtlanması için gereklidir. Tip 1 diyabete karşı koruyucu olan sınıf II molekülleri ise kişiye özgü peptitleri yüksek affinite ile bağlarken tip 1 diyabete yatkınlık yaratan sınıf II moleküller düşük affinite ile

kişiyeye özgü peptitleri bağlar ve kendi kendine reaktif olan T hücrelerin periferik kaçışına neden olur. T hücreleri Th1 ve Th2 hücrelere farklılaşırlar. Th1 hücreleri intraselüler mikroorganizma ve parazitlere karşı korunmada, gecikmiş tip hipersensitivite, akut allograft rejeksiyonunda rol alır. Th2 hücreler ise humoral immün yanıtı regüle ederek alerjik reaksiyonlara aracılık ederler ve tip 1 DM, multipl skleroz, tirodit, Crohn hastalığı gibi organa spesifik otoimmün hastalıklara karşı koruyucudurlar. CD4+ Th1 hücreler IL-2 ve IFN- γ salgılar ve hücre sel immünite ile ilişkilidir. Th2 hücreleri IL-4 ve IL-10 salgılar ve humoral ve antiinflatuar yanıtla ilişkilidirler. Natural killer hücreler olarak bilinen regülatör T hücrelerinin bir alt grubu, IL-4 ve IL-10 salgılayarak diyabeti önlemektedir. Regülatör CD4+ Th3 hücreleri süpresif bir sitokin olan tümör büyüme faktörü- β salgılayarak diyabet karşıtı etki gösterir.

Beta hücre yıkımı

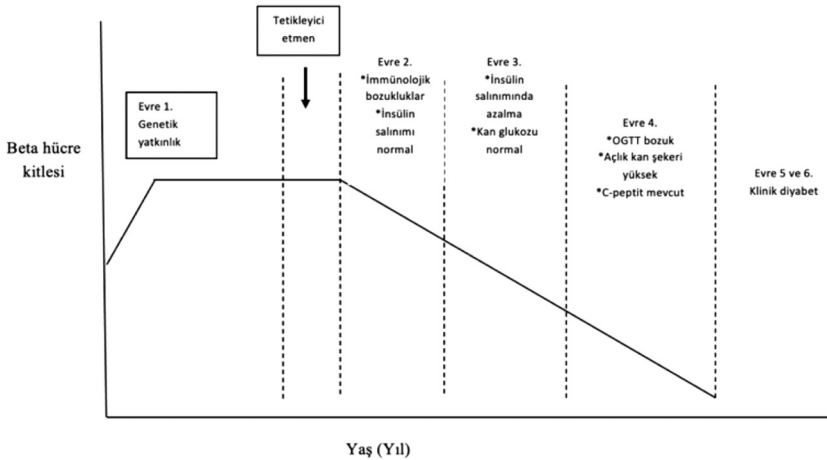
Prediyabetik ve yeni tanı almış tip 1 diyabet olgularından alınan pankreatik biyopsi örneklerinin hepsinde beta hücre hacminde çeşitli derecelerde azalma saptanırken, örneklerin yaklaşık yarısında insülitis gösterilememiştir. İnsülitis saptandığında infiltrasyonun başlıca CD8+ T hücreleri olmak üzere, CD4+ T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar tarafından oluşturulduğu görülmektedir. Enflamasyonlu adacık hücrelerinde MHC sınıf I moleküllerinin aşırı ekspresyonu vardır. İnsülitis derecesi ve MHC sınıf I moleküllerinin aşırı ekspresyonu; bozulmuş glisemik kontrol ve GAD65 otoantikor düzeyi ile korele bulunmuştur. Enflamasyonlu beta hücrelerinde Fas saptanırken, adacık hücrelerini infiltre eden mononükleer hücreler Fas ligandı eksprese ederler. Beta hücrelerindeki Fas ve infiltre eden hücrelerdeki Fas ligand arasındaki etkileşim; selektif apoptotik beta hücre ölümünü tetikleyerek tip 1 DM gelişimine neden olabilir.

Tip 1 diyabetin doğal seyri

Tip 1 diyabetin doğal seyri şemasal olarak birkaç evreye ayrılabilir. *Şekil IV'*te bu evreler görülmektedir. Birinci evrede, beta hücre kitlesi ve fonksiyonu normaldir. Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan allelleri taşıyan genetik olarak hassas bireyler çevresel bir uyarın ile karşılaşır ve adacık inflamasyonu tetiklenir (insülitis). Kişiyeye özgü antijenler adacık otoantikorlarının gelişmesine ve evre 2'ye geçişe neden olur. Genetik olarak hassas bireylerin yalnızca az bir kısmı

adacık otoantikoru ve sonunda tip 1 diyabet geliştirir. Tip 1 diyabetin doğal seyrinde otoantikor pozitif olan bireylerin yalnızca bir kısmı diğer evrelere ilerleyerek glukoz intoleransı ve klinik olarak aşikar diyabet geliştirir.

Evre 2’de humoral ve/veya hücrel otoimmünitenin serolojik kanıtı (adacık hücre sitoplazmik otoantikoru, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru, insülinoma-2-ilişkili otoantikor, insülin otoantikoru) vardır ancak klinik olarak tanımlanmış metabolik bozukluk yoktur. Bu evrede beta hücre kitlesinde yaklaşık %50 azalma mevcuttur ancak glukoz yükleme testi ile saptanabilir bir glukoz metabolizma bozukluğu yoktur. En erken fonksiyonel beta hücre bozukluğu evre 3’te intravenöz olarak verilmiş glukozu 90. dakikada görülen ilk faz insülin cevabında gelişen azalmadır. Daha sonra oral glukoz yükleme testinde intolerans gelişir. Glukoz intoleransı saptandığında artık evre 4’tür. Oral test ile saptanan bir veya iki yıl süren glukoz intoleransı sonrası tipik klinik bulgular olan poliüri, polidipsi, kilo kaybı görülür. Son olarak da evre 5’te aşikar hiperglisemi ve klinik olarak tanı konmuş diyabet gelişir. Diyabet tanısı gecikirse diyabetik ketoasidoz gelişebilir. Klinik olarak aşikar tip 1 DM ise beta hücre kitlesindeki kayıp totale yakın olduğunda görülür.



Şekil IV. Tip 1 diyabetin evreleri

Tip 1 diyabeti öngörme ve önleme

Günümüzde tip 1 diyabeti önlemede başarılı bir strateji tam anlamıyla mevcut olmamasına rağmen risk altındaki bireyler çeşitli genetik, immünojenik,

metabolik belirteçlerin yardımıyla tanınabilir. Özellikle DM’li bireyin yakın akrabalarında bu belirteçlerin kullanılması risk altındaki bireyleri belirlemede yarar sağlar.

Genetik belirteçler

Tip 1 DM’li bir olgunun yakın akrabalarında tip 1 diyabet gelişme riskini belirlemede genetik belirteçler faydalıdır. Tip 1 diyabet geliştirme riski aile hikayesi olmayan bireyde %0.4 iken, tip 1 DM’li bireyin çocuğunda %6, kardeşinde %5’tir. Kardeşlerde risk genetik benzerliğin derecesi ile ilişkilidir. Risk kardeşler 2 haplotipi paylaşıyorsa %12.9, bir haplotipi paylaşıyorsa %4.5, hiç haplotip paylaşmıyorlarsa %1.8’dir.

Tip 1 DM için yatkınlık yaratan en önemli genler kromozom 6p üzerindeki HLA bölgesindedir. Tip 1 DM’li olguların %90’ından fazlası DR4, DQB*0302 ve/veya DR3, DQB*0201 taşırlar. Eğer proband DR3 ve DR4 için heterozigot ise bu en yüksek risk kombinasyonudur ve bu iki haplotipi taşıyan kardeşte tip 1 diyabet insidansı %19’a yükselir. Bu iki allelin yokluğunda ise risk çok azalır ve olgu DQB*0301, *0602, DRB*0403, *0406 gibi korucu bir alleli taşıyorsa diyabet gelişimi nerdeyse mümkün değildir. Diyabete yatkınlık yaratan veya koruyucu özelliği olan allellerin ve birinci derece akrabalarında tip 1 diyabetin varlığı veya yokluğunun tip 1 diyabet geliştirme üzerine olan etkisi *Tablo IV*’de özetlenmiştir. Tip 1 diyabet geliştirme riski yatkınlık yaratan allellerin ve aile hikayesinin yokluğunda 1/5000 iken, yatkınlık yaratan iki allelin ve pozitif aile hikayesinin varlığında %25’e yükselir. Diyabete yatkınlık yaratan HLA genlerinin prevalansı beyaz ırkta oldukça yüksektir. Bu nedenle HLA çalışmasının prediktif değeri toplum taramalarında tip 1 DM’li bireyin olduğu aile taramalarına göre oldukça düşüktür.

Yapılan bir çalışmada adacık otoimmünite riski değerlendirildiğinde diyabetik olgu ile DR3/4-DQ2/DQ8 haplotipleri paylaşan kardeşlerde diyabetik olgu ile bu haplotipleri paylaşmayanlara göre belirgin artmış otoimmünite riski saptanmıştır. Bu veriler; adacık otoimmünitesinin ve tip 1 diyabetin klinik bulguları gelişmeden önce HLA genotip çalışması ile tip 1 diyabet geliştirme riski yüksek olan bireylerin doğumdan itibaren ayırt edilebileceğini göstermektedir ve HLA için geniş toplum taramaları yenidoğanlarda bile yapılabilir.

Yüksek riskli HLA-DQ allellerinin ayrıca çalışılması otoantikor çalışmalarının prediktif değerini artırmamaktadır. Fakat; adacık otoantikorları negatif olan akrabalarda, yüksek riskli bu haplotiplerin varlığı artmış tip 1 diyabet riski ile birliktedir. Diğer bir deyişle yüksek riskli iki HLA-DQ haplotipini taşıyan seronegatif akrabalarda henüz tanımlanmamış otoimmün olaylar mevcut olabilir.

Tablo IV. Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan genetik belirteçler

Genetik Belirteç	Tip 1 DM'li birinci derece akraba varlığında (+)	Tip 1 DM'li akraba yokluğunda (-)
DQB*0302/*0201	1/4	1/25
DQB*0302/*0302	1/10	1/60
DQB*0302/*0602	Bilinmiyor	1/1500
DQB*0302/*Diğer	1/10	1/60
DQB*0201/*0201	1/10	1/350
DQB*0201/*Diğer	1/20	1/400
Diğer	1/40	1/5000

İmmünolojik belirteçler

Otoantikorlar

Otoantikorlar otoimmünitenin başladığını göstermede yararlıdır ve tip 1 diyabeti öngörmeye başlıca kullanılan göstergelerdendir. Adacık hücre antikorları (ICA) tek başına en duyarlı tarama testidir. Tip 1 DM'li olguların etkilenmemiş birinci derece akrabalarını takip eden birkaç prospektif aile çalışmasında; ICA özellikle titresi yüksek ise ve IAA ve GAD antikorları ile birlikte bulunuyorsa artmış diyabet riski ile ilişkili bulunmuştur. Benzer bulgular IA-2 ile de bildirilmiştir. Tip 1 diyabetik probandların birinci derece akrabalarını içeren bir çalışmada IA-2 otoantikor titreleri yüksek olan akrabaların antikor titreleri düşük olanlara göre daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir.

Tip 1 diyabet riski IAA'nın tek başına varlığında rölatif olarak düşük iken adacık antijenlerine (insülin, GAD, IA-2, ICA) karşı gelişmiş çok sayıda antikor varlığında daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 DM'li olguların birinci derece akrabalarındaki pozitif antikor sayısı tip 1 diyabet gelişme riskini belirlemede yardımcıdır. Tek antikor pozitifliğinde tip 1 DM geliştirme riski düşük iken,

iki antikor pozitifliğinde orta risk, ikiden fazla antikor pozitifliğinde yüksek risk söz konusudur. Beş yıllık süreçte; hiç antikor pozitifliği yokken diyabet gelişme riski %0.2 iken, tek antikor pozitifliği olanlarda diyabet gelişme riski %20-25, iki antikor pozitifliğinde bu riskin %50-60, üç antikor pozitifliğinde %70, dört antikor pozitifliğinde %80 olduğu gösterilmiştir.

GAD'a karşı oluşan antikorlar ICA veya IAA yokluğunda bile hiperglisemiye ilerlemeyi öngörebilirken; IAA, ICA pozitifliği olan bireylerde yüksek risk oluşturur. IAA titresi; özellikle beş yaş altı çocuklarda tip 1 diyabetin başlangıç zamanını öngörmeye kullanılabılır. Tip 1 DM'li ebeveyni olan 1353 çocuğu içeren prospektif bir kohort çalışmasında; ilk altı ay içinde saptanan antikorların anneden plasental yol ile geçtiği, çocuğa ait antikorların ilk olarak dokuz ayda ortaya çıktığı, IAA'nın ilk saptanan antikor olduğu ve diğer antikorların (ICA, GAD, IA-2) daha geç belirdiği bulunmuştur. Bu çalışmada 5 yaşına geldiğinde çocukların %1.8'inde tip 1 diyabet gelişmiştir. İki yıl süresince iki veya daha fazla antikor pozitifliği olan çocukların %50'sinin 5 yaşına kadar diyabet geliştirdiği görülmüştür.

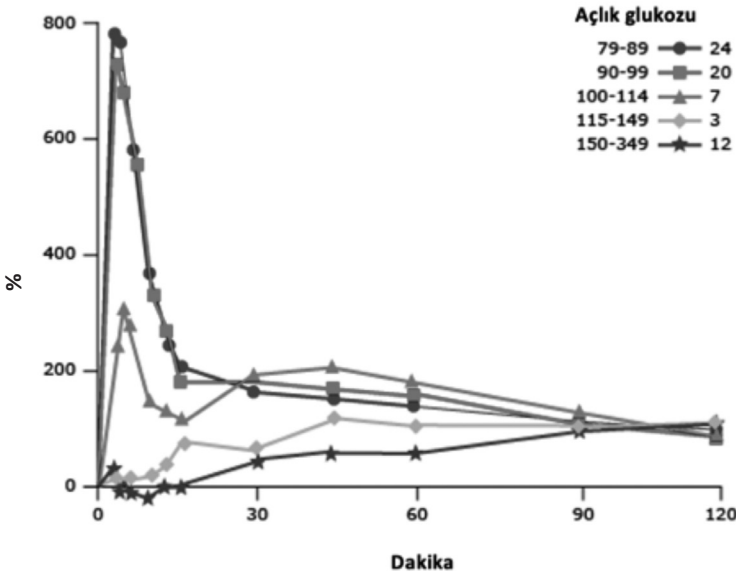
Tip 1 DM'li ebeveyni olan 1610 çocuğu içeren başka bir çalışmada ise 5 yaşına geldiğinde adacık otoantikoru görülme sıklığı %5.9, çok sayıda antikor pozitifliği görülme sıklığı %3.5, tip 1 diyabet görülme sıklığı %1.5 olarak saptanmıştır. Tek antikor pozitifliğinde 5 yıl içinde diyabet geliştirme riski %3 iken, çok sayıda antikor pozitifliğinde risk %40 olarak bulunmuştur. İlk antikoru iki yaşından önce saptanan çocukların çok sayıda adacık otoantikoru geliştirme riskinin en yüksek olduğu ve diyabet geliştirme riskinin çok sayıda otoantikor pozitifliği saptanan yaş ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. 9 aydan önce çok sayıda antikor pozitifliği olan çocukların %50'si iki yıl içinde diyabet geliştirirken, 5 yaşında çok sayıda antikoru olan bireylerin yalnızca %7'si diyabet geliştirmiştir. Sonuç olarak; erken otoimmünite bulguları gösteren çocuklar tip 1 diyabet geliştirme açısından en yüksek riski taşır ve bu çocuklarda diyabet gelişimi daha hızlı olur.

İsveç'te yapılan tip 1 DM'li 81 çocuğun ve kontrol grubunu oluşturan 320 çocuğun kord kanında tip 1 DM ilişkili otoantikor ölçümü yapılan bir çalışmada, tip 1 DM'li olguların %17'sinde kontrol grubunun ise sadece %4'ünde kord kanında en az bir antikor pozitifliği saptanmıştır.

Tip 1 diyabet geliştirme açısından riskli olan bireyleri saptamada kullanılmalarının yanı sıra ICA ve GAD antikorlarının varlığı, tip 2 diyabet gibi düşünülen geç başlangıçlı tip 1 diyabetlileri tanımada da yararlı olabilir. Yeni tanı almış yirmi dokuz olguyu içeren bir çalışmada serolojik belirteçlerin varlığı ve insülinin histolojik bulgularının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pankreas biyopsisinde adacık hücrelerinde T hücre infiltrasyonu ve HLA sınıf I antijenlerinin hiperekspresyonu gösterilen olguların serum ICA düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve bu olguların çok sayıda otoantikor içerdiği saptanmıştır.

Metabolik belirteçler

Akut insülin cevabının değerlendirilmesi için en sık uygulanan ve en faydalı test; intravenöz glukoz tolerans testidir (IVGTT). Bu testte intravenöz glukoz verildikten sonra ilk 10 dakika içinde bazal serum insülin düzeyinden artış miktarı ölçülür ve insülin cevabı fonksiyon gören beta hücre miktarı ile koreledir. *Şekil V*'te intravenöz glukoz tolerans sırasında açlık plazma glukozu ve insülin sekresyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Normalin birinci persentilinden daha düşük bir ilk faz insülin cevabı tip 1 diyabetin güçlü bir göstergesidir.

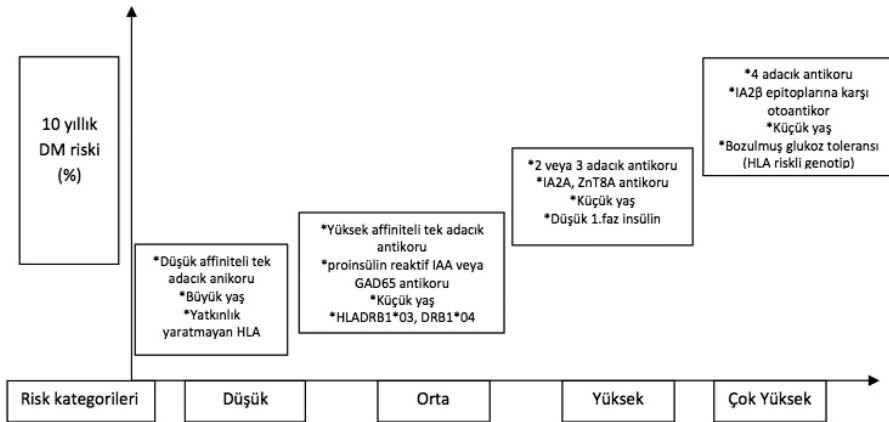


Şekil V. İntravenöz glukozla rölatif akut insülin cevabı

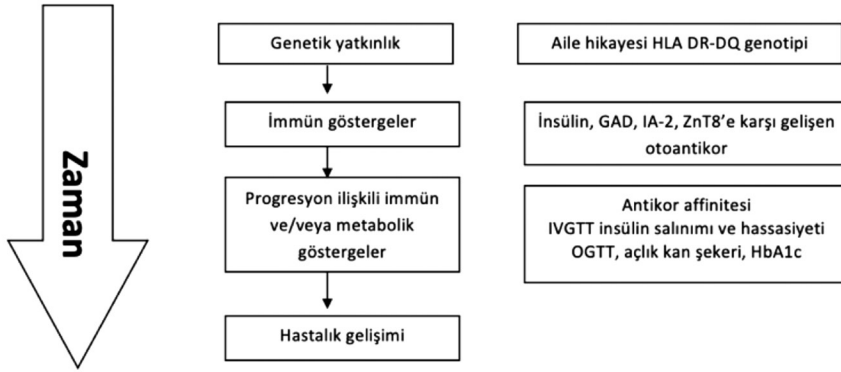
Oral glukoz tolerans testi (OGTT) de tip 1 diyabeti öngörmekte kullanılan diğer bir metabolik göstergedir. IVGTT ve OGTT'nin her ikisinin de 6 ay içinde diyabeti öngörmekte benzer sensitivitesi vardır. OGTT için sensitivite %76, IVGTT için %73'tür. Açlık kan glukoz düzeyi ise diyabetin öngörülmesinde kullanılmamalıdır.

Diyabeti öngörmekte kullanılan daha basit bir test ise insülin prekürsörü olan proinsülinin ölçülmesidir. Normal bireylerde proinsülin serum immünoreaktif insülinin %15'ini oluşturur. Bu oran beta hücre fonksiyonu azaldıkça artar. Bir yayına göre tip 1 DM'li olguların ICA pozitif akrabaları arasında ICA negatif akrabalara kıyasla serum proinsülin konsantrasyonu 3-4 kat daha yüksektir. Ancak artmış serum proinsülin değerlerinin tip 1 DM gelişimini öngörüp görmeyeceğini bildiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şekil VI'da diyabet riski düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak sınıflandırılmıştır ve diyabeti öngörmekte kullanılan tüm genetik, immünolojik, metabolik parametreler ile 10 yıllık diyabet geliştirme riski arasındaki ilişki verilmiştir. Şekil VII'de tip 1 diyabeti öngörmekte kullanılan parametreler, hastalık progresyonu ve zaman arasındaki ilişki verilmiştir. Aile hikayesi olan ve tip 1 diyabete hassasiyet yaratan genleri taşıyan bireylerin bir kısmında adacık hücrelerine ve insüline karşı otoantikorlar gelişir ve zaman içinde klinik olarak tip 1 diyabet ortaya çıkar.



Şekil VI. Diyabeti öngörmekte kullanılan çeşitli parametreler ve diyabet geliştirme riski arasındaki ilişki



Şekil VII. *Tip 1 diyabeti öngörmeye kullanılan parametreler, hastalık progresyonu ve zaman arasındaki ilişki*

Yapılan çalışmalarda adacık otoimmünesinin bir yaş civarı ve pubertede pik yaptığı gösterilmiştir. Yenidoğan ve puberte otoimmünesi olarak adlandırılan bu iki farklı otoimmün durumun farklı karakterleri olduğu da gösterilmiştir. Geç dönemde ortaya çıkan otoimmünesinin özellikleri 1-2 yaş civarında ortaya çıkan otoimmüniteden farklıdır. Yenidoğan otoimmünesinde insülin veya proinsüline karşı antikor gelişimi sık görülmektedir. Bu dönemde ortaya çıkan insülin otoantikorları yüksek affiniteli IgG1 antikorlarıdır. GAD, IA-2, ZnT8'e karşı antikor gelişimi de erken dönemde ve sık olarak görülmektedir. Erken yaş grubunda tip 1 DM geliştiren olgularda HLA DRB1*03, *04, DQB1*0302 prevalansı yüksektir. Puberte döneminde ortaya çıkan otoimmünitede ise HLA baskınlığı daha az ve antikor profili daha heterojen görülmektedir. Bu dönemde tipik olarak insüline veya GAD65'e karşı tek antikor gelişimi görülür. IA2 ve ZnT8'e karşı gelişen düşük affiniteli antikorlar ve atipik epitoplara karşı gelişen antikorlar da görülebilir. Bu popülasyonda HLA DRB1*03 ve *04, DQB1 * 0302 prevalansı daha düşüktür.

Diyabetin önlenmesi

Tip 1 diyabetin patogenezinin giderek anlaşılması otoimmün süreci yavaşlatacak önlemler alınmasını gündeme getirmiştir. Diyabeti önleyici kesin bir yön-

tem veya terapötik ajan yoktur. Ancak immünsüpresif ve immünmodülatör etkili bazı ajanlar tek başına veya kombine olarak tip 1 diyabette görülen beta hücrelerinin immün yolla yıkımını azaltmak için denenmektedir.

Otoimmüniteyi kontrol etmek ve beta hücre fonksiyonunu korumak için azotiopürin, siklosporin, antitimosit globülin, prednizolon gibi birçok immünsüpresif ajan kullanılmıştır. Bu ajanların çoğu C peptit rezervini korumada kısmen etkili olmuşsa da yan etkileri nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. Nikotinamid, ketotifen, Bacille Calmette-Guerin (BCG) gibi tip 1 diyabeti önlemede kullanılan diğer yöntemler ise ciddi yan etkileri olmamasına rağmen beta hücre fonksiyonunu korumada etkili bulunmamıştır. Bu yöntemlerin başarı oranı sınırlı olduğu için ve immünsüpresif ajanların yan etkilerinin fazla olması nedeniyle araştırmacılar beta hücre antijenlerine immünolojik toleransı sağlayacak düşük riskli antijen spesifik tedaviler üzerine odaklanmışlardır. İnsülin ve GAD 65 iyi bilinen otoantijenler olduğundan bu antijen spesifik tedavilerin hedefi olarak görülmektedir.

Günümüzde tip 1 diyabeti önlemeye yönelik tedavi seçenekleri araştırılmaya devam etmektedir. Güvenli ve etkili tedavi bulma konusunda çalışmalar devam ederken, immünolojik gücü olan bu tedavilerin kısa ve uzun dönem yan etkilerinin diyabetten daha kötü olma ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Achenbach P, Warncke K, Reiter J et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes*. 2004;53(2):384-392.
2. Alleva DG, Crowe PD, Jin L et al. A disease-associated cellular immune response in type 1 diabetics to an immunodominant epitope of insulin. *J Clin Invest*. 2001;107(2):173-180.
3. Aly TA, Ide A, Jahromi MM et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(38):14074-14079.
4. Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2014;27(7-8):635-641.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358(9277):221-229.
6. Atkinson MA, Leiter EH. The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? *Nat Med*. 1999;5(6):601-604.
7. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-1436.
8. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-920.
9. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990;347(6289):151-156.
10. Barker JM, Barriga KJ, Yu L et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3896-3902.
11. Barker JM. Polyendocrine autoimmunity. *Curr Diab Rep*. 2005;5(2):84-90.
12. Barratt BJ, Payne F, Lowe CE et al. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(7):1884-1889.
13. Baschal EE, Aly TA, Babu SR et al. HLA-DPB1*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302 DAISY population. *Diabetes*. 2007;56(9):2405-2409.
14. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):330-337.
15. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60(2):577-581.

16. Bingley PJ, Bonifacio E, Gale EA. Can we really predict IDDM? *Diabetes*. 1993;42(2):213-220.
17. Bingley PJ. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies, and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives: the ICARUS data set. *Islet Cell Antibody Register Users Study*. *Diabetes*. 1996;45(12):1720-1728.
18. Bonner SM, Pietropaolo SL, Fan Y et al. Sequence variation in promoter of *Ical* gene, which encodes protein implicated in type 1 diabetes, causes transcription factor autoimmune regulator (AIRE) to increase its binding and down-regulate expression. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(21):17882-17893.
19. Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet*. 2004;36(4):337-338.
20. Carle F, Gesuita R, Bruno G et al. Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes care*. 2004;27(12):2790-2796.
21. Casares S, Brumeanu TD. Insights into the pathogenesis of type 1 diabetes: a hint for novel immunospecific therapies. *Curr Mol Med*. 2001;1(3):357-378.
22. Chong AS, Shen J, Tao J et al. Reversal of diabetes in non-obese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration. *Science*. 2006;311(5768):1774-1775.
23. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes*. 2008;57(10):2858-2861.
24. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(16):1646-1654.
25. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nature genetics*. 2008;40(12):1399-1401.
26. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:3-12.
27. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama*. 2007;297(24):2716-2724.
28. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 1994;371(6493):130-136.
29. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS ONE*. 2012;7(2):e32640.
30. DeVoss JJ, Anderson MS. Lessons on immune tolerance from the monogenic disease APS1. *Current opinion in genetics & development*. 2007;17(3):193-200.
31. Dogra RS, Vaidyanathan P, Prabakar KR, Marshall KE, Hutton JC, Pugliese A. Alternative splicing of G6PC2, the gene coding for the islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP), results in differential expression in human thymus and spleen compared with pancreas. *Diabetologia*. 2006;49(5):953-957.

32. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes*. 1998;47(4):566-569.
33. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-876.
34. Fan Y, Rudert WA, Grupillo M, He J, Sisino G, Trucco M. Thymus-specific deletion of insulin induces autoimmune diabetes. *The EMBO journal*. 2009;28(18):2812-2824.
35. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia*. 1997;40(1):53-61.
36. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001;44(1):3-15.
37. Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells. *Science*. 2008;321(5890):843-847.
38. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*. 1992;339(8798):905-909.
39. Hakonarson H, Grant SF, Bradfield JP et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene. *Nature*. 2007;448(7153):591-594.
40. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-1578.
41. Hanahan D. Peripheral-antigen-expressing cells in thymic medulla: factors in self-tolerance and autoimmunity. *Current opinion in immunology*. 1998;10(6):656-662.
42. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371(9626):1777-1782.
43. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-428.
44. Haynes A, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA. Incidence of childhood onset type 1 diabetes in Western Australia from 1985 to 2016: Evidence for a plateau. *Pediatric diabetes*. 2018;19(4):690-692.
45. House DV, Winter WE. Autoimmune diabetes. The role of autoantibody markers in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Lab Med*. 1997;17(3):499-545.
46. Hughes TM, Ryan CM, Aizenstein HJ et al. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(6):558-564.
47. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):882-886.
48. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1398-1404.

49. Imagawa A, Hanafusa T, Tamura S et al. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes: close correlation between serological markers and histological evidence of cellular autoimmunity. *Diabetes*. 2001;50(6):1269-1273.
50. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866.
51. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease--associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care*. 2001;24(1):27-32.
52. Johnson SB, Meltzer LJ. Disentangling the effects of current age, onset age, and disease duration: parent and child attitudes toward diabetes as an exemplar. *Journal of pediatric psychology*. 2002;27(1):77-86.
53. Jolicœur C, Hanahan D, Smith KM. T-cell tolerance toward a transgenic beta-cell antigen and transcription of endogenous pancreatic genes in thymus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(14):6707-6711.
54. Kandemir N, Acikgoz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr*. 1994;36(3):191-195.
55. Karges W, Pietropaolo M, Ackerley CA, Dosch HM. Gene expression of islet cell antigen p69 in human, mouse, and rat. *Diabetes*. 1996;45(4):513-521.
56. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes care*. 1999;22(7):1066-1070.
57. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev*. 1997;13(4):275-291.
58. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-1526.
59. Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuGE Review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):3-16.
60. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet*. 1983;1(8339):1397-1399.
61. Ko IY, Jun HS, Kim GS, Yoon JW. Studies on autoimmunity for initiation of beta-cell destruction. X. Delayed expression of a membrane-bound islet cell-specific 38 kDa autoantigen that precedes insulinitis and diabetes in the diabetes-prone BB rat. *Diabetologia*. 1994;37(5):460-465.

62. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-1518.
63. Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Svanberg L, Lernmark A. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type I (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia*. 1999;42(2):181-187.
64. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes care*. 2013;36(6):1597-1603.
65. Lipton RB, Drum M, Burnet D et al. Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics*. 2005;115(5):e553-60.
66. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nature genetics*. 2007;39(9):1074-1082.
67. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta paediatrica*. 2003;92(6):737-739.
68. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1036-1040.
69. Mathews CE, Pietropaolo SL, Pietropaolo M. Reduced thymic expression of islet antigen contributes to loss of self-tolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1005:412-417.
70. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D et al. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S99-101.
71. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine*. 2017;376(15):1419-1429.
72. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull*. 2008;88(1):115-129.
73. Melander A, Olsson J, Lindberg G, et al. 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : Brussels, Belgium, 28 September-2 October 1999. *Diabetologia*. 1999;42(Suppl 1):A1-A330.
74. Melton DA. Reversal of type 1 diabetes in mice. *N Engl J Med*. 2006;355(1):89-90.
75. Moriyama H, Abiru N, Paronen J et al. Evidence for a primary islet autoantigen (preproinsulin 1) for insulinitis and diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10376-10381.

76. Morse JH, Barst RJ. Detection of familial primary pulmonary hypertension by genetic testing. *N Engl J Med*. 1997;337(3):202-203.
77. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(3):233-241.
78. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 2005;435(7039):220-223.
79. Nepom GT. MHC and autoimmune diseases. *Immunol Ser*. 1993;59:143-164.
80. Niskanen L, Karjalainen J, Sarlund H, Siitonen O, Uusitupa M. Five-year follow-up of islet cell antibodies in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1991;34(6):402-408.
81. Nitta T, Murata S, Ueno T, Tanaka K, Takahama Y. Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Advances in immunology*. 2008;99:59-94.
82. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama*. 2003;290(13):1713-1720.
83. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. *Jama*. 1996;276(8):609-614.
84. Palumbo MO, Levi D, Chentoufi AA, Polychronakos C. Isolation and characterization of proinsulin-producing medullary thymic epithelial cell clones. *Diabetes*. 2006;55(9):2595-2601.
85. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997;40(5):550-556.
86. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-2033.
87. Paul R, Burton, David G, Clayton, Lon R, Cardon et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-678.
88. Pietropaolo M, Becker DJ, LaPorte RE et al. Progression to insulin-requiring diabetes in seronegative prediabetic subjects: the role of two HLA-DQ high-risk haplotypes. *Diabetologia*. 2002;45(1):66-76.
89. Pietropaolo M, Castano L, Babu S et al. Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(1):359-371.
90. Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(2):208-214.

91. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nature genetics*. 1997;15(3):293-297.
92. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(1):1-16.
93. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(3):366-371.
94. Redondo MJ, Rewers M, Yu L et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *Bmj*. 1999;318(7185):698-702.
95. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*. 1999;42(9):1055-1059.
96. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes*. 1994;43(1):87-94.
97. Rush T, McGeary M, Sicignano N, Buryk MA. A plateau in new onset type 1 diabetes: Incidence of pediatric diabetes in the United States Military Health System. *Pediatric diabetes*. 2018;19(5):917-922.
98. Sabater L, Ferrer-Francesch X, Sospedra M, Caro P, Juan M, Pujol-Borrell R. Insulin alleles and autoimmune regulator (AIRE) gene expression both influence insulin expression in the thymus. *Journal of autoimmunity*. 2005;25(4):312-318.
99. Sabbah E, Savola K, Kulmala P et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1534-1539.
100. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:1-5.
101. Smith TL, Drum ML, Lipton RB. Incidence of childhood type I and non-type 1 diabetes mellitus in a diverse population: the Chicago Childhood Diabetes Registry, 1994 to 2003. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007;20(10):1093-1107.
102. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nature genetics*. 2006;38(6):617-619.
103. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(26):2767-2777.
104. Song A, Winer S, Tsui H et al. Deviation of islet autoreactivity to cryptic epitopes protects NOD mice from diabetes. *European journal of immunology*. 2003;33(2):546-555.

105. Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(5):1248-1255.
106. Spinas GA, Snorgaard O, Hartling SG, Oberholzer M, Berger W. Elevated proinsulin levels related to islet cell antibodies in first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes Care*. 1992;15(5):632-637.
107. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-1134.
108. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Pozgaj Sepec M et al. Regional differences in incidence and clinical presentation of type 1 diabetes in children aged under 15 years in Croatia. *Croatian medical journal*. 2012;53(2):141-148.
109. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K et al. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care*. 1995;18(10):1323-1329.
110. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet*. 1988;43(6):799-816.
111. Thunander M, Petersson C, Jonzon K et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(2):247-255.
112. Tillil H, Kobberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*. 1987;36(1):93-99.
113. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell*. 1996;85(3):291-297.
114. Todd JA, Walker NM, Cooper JD et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature genetics*. 2007;39(7):857-864.
115. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1181-1185.
116. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nature genetics*. 1997;15(3):289-292.
117. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Grabs R, Polychronakos C. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(8):2933-2939.
118. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes care*. 2007;30(3):503-509.
119. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45(7):926-933.

120. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*. 1994;37(4):381-387.
121. Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte D, Jr. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*. 1987;30(9):698-702.
122. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002;25(5):840-846.
123. Weng J, Zhou Z, Guo L et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 2018;360:j5295.
124. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17040-17045.
125. Winter WE, Harris N, Schatz D. Type 1 diabetes islet autoantibody markers. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(6):817-839.
126. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun*. 1997;10(3):257-260.
127. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia*. 1993;36(5):402-408.
128. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999;48(3):460-468.
129. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):468-478.

TİP 1 DİYABETİN KLİNİK BULGULARI VE UZUN SÜRELİ İZLEMİ

Dr. Doğuş VURALLI*, Dr. Nurgün KANDEMİR**

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Tip 1 DM'li olgular çoğunlukla poliüri, polidipsi, polifaji, artmış iştaha rağmen kilo kaybı, halsizlik gibi klasik semptomlarla başvururlar. Başvuru sırasında hiperglisemi, ketozis veya ketoasidoz mevcut olabilir. Gelişmiş ülkelerde tip 1 DM'li çocuk ve adölesanların %30'u diyabetik ketoasidoz ile tanı alırken az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere ise bu oran %50 ve üzerine çıkabilmektedir.

Klasik Semptomlarla Bulgu Veren Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet çocuk ve ergenlerde genellikle kısa süreli semptomlarla ani bir klinik başlangıç gösterir. Klinik semptomların süresi genellikle 2-3 haftadan kısadır. Ancak semptomların süresi 1 ile 180 gün arasında değişebilir ve bazı çalışmalarda semptomların süresindeki bu değişkenliğin yaş ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybının 10 yaş altı çocuklarda %70-80 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca semptomların başlamasından tanıya kadar geçen sürenin küçük çocuklarda daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Poliüri, polidipsi, ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır ve bu üç semptom diyabetin klasik triadını oluşturmaktadır. Daha önce tuvalet eğitimi almış çocukta ortaya çıkan sekonder enürezis özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda önemli bir belirti olarak dikkate alınmalıdır. Kabızlık ise 5 yaş altı çocuk-

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

larda görülen önemli bir semptomdur. İki yaşın altındaki çocuklarda tanı koymak daha zordur çünkü bulgular kolaylıkla gözden kaçabilir ve bu olguların orta/ağır diyabetik ketasidoz ile başvurma olasılıkları daha fazladır. Özellikle enürezis ve kabızlık gibi diyabetin klasik olmayan semptomlarına dikkat edilmelidir.

Poliüri ve polidipsi gibi klasik semptomlar her zaman ilk başvuru şikayeti olmayabilir ve yalnızca dikkatli öykü alınması bu bulguları ortaya çıkarabilir. Olgular tekrarlayan deri enfeksiyonları, karın ağrısı, okul başarısında düşüklük, bulanık görme, pubertal dönemdeki kız çocuklarında vajinal kandidiyazis gibi farklı klinik bulgularla da başvurabilirler. Hatta karın ağrısı ile başvuran bazı olgular yanlışlıkla akut batın tanısı alabilir. Lensin ozmotik ortamındaki değişiklikler ve daha az oranla aköz ve vitröz hüümördeki değişiklikler reaktif indekste farklılıklara neden olur ve bunun sonucunda görme bozuklukları sık görülür. Uzun süren hiperglisemi olguları katarakt ile başvurabilir. Tip 1 DM’li olguların bir kısmında metabolik bozukluğun ilerlemesi ile halsizlik, uyku hali, kusma, hiperpne ile karakterize Kussmaul solunumu, nefeste aseton kokusu ve sonuçta diyabetik koma tablosu gelişmektedir.

Klasik Diyabet Triadı

Poliüri

Serum glukoz düzeyi 180 mg/dL (10 mmol/L)’nin üzerine çıktığında, glukoz için renal eşik aşılr ve idrarda glukoz atılımı artar. Glukozüri ozmotik diürece, poliüriye ve hipovolemiye neden olur. Poliüri, noktüri, idrar kaçırma, önceden tuvalet eğitimi almış çocukta gündüz idrar inkontinansı şeklinde görülebilir. Tuvalet eğitimi almamış çocuklarda ebeveynler çocuk bezini sık değiştirmeleri gerektiğini farkedebilirler. Glukozüri diyabetin varlığını düşündürmekle beraber tanı koydurucu değildir. Fankoni sendromu veya renal glukozürisi olanlarda normal kan glukoz düzeyi olmasına rağmen glukozüri görülebilir.

Polidipsi

Polidipsi; hiperglisemi ve hipovoleminin serum ozmolalitesini artırmasına ve artmış ozmolalitesinin susama hissinde artışa neden olmasının sonucudur.

Kilo kaybı

Kilo kaybı, ozmotik diürece bağlı hipovolemi ve artmış katabolizmanın sonucudur. İnsülin eksikliği glukoz kullanımını bozar, iştah artıp alınan enerji artmasına karşın belirgin kilo kaybı gözlenir. Tedavi edilmezse uzun sürede kilo kaybı yerini anoreksiye bırakır.

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetin hayatı tehdit eden akut komplikasyonlarından. İnsülin eksikliği ve glukagon, adrenalin, kortizol, büyüme hormonu gibi karışık hormonların artışı sonucu ortaya çıkan hiperglisemi, ketozis ve metabolik asidozun birlikteliği söz konusudur. Diyabetik ketoasidoz tanı ölçütleri (1) Hiperglisemi: Kan şekerinin 200 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde olması, (2) Metabolik asidoz: Venöz pH<7.3 ve plazma HCO₃ <15 mEq/L (15 mmol/L), (3) Ketonemi ve ketonüri (total vücut keton cisimlerinin >5 mmol/L) varlığıdır.

Diyabetik ketoasidozun derecesi dehidratasyon ve asidozun şiddeti ile başvuru anındaki bilinç durumuna göre belirlenir. Kan şekerinin yüksekliği ketoasidozun derecesini belirlemede ölçü değildir. Asidozun derecesine göre DKA hafif (pH:7.2-7.3 ve HCO₃:10-15 mmol/L), orta (pH:7.2-7.3 ve HCO₃:5-10 mmol/L), ağır (pH<7.1 ve HCO₃<5 mmol/L) şiddette olarak sınıflandırılır.

Diyabetik ketoasidoz çocuklarda ve özellikle yaşı küçük olanlarda daha sık görülür. Hayatı tehdit eden bir durum olan diyabetik ketoasidoz ile başvuru sıklığı literatürde %10-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bölümümüzde yapılan çalışmada da tip 1 DM olgularının %50.8'inin DKA ile, %36.2'sinin ketozis ile %13'ünün de sadece hiperglisemi ile başvurduğu gösterilmiş ve DKA ile başvuru açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada 2 yaşın altında olguların yarısının diyabetik ketoasidoz ile başvurduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 2 yaşın altındakilerin % 10'unda ketoasidozun şiddeti ağır (pH <7.10) saptanmış iken, 2-4.9 yaş grubundakilerin % 2.9'unda ve 5-14.9 yaş arasındakilerin ise % 4.7'sinde ketoasidoz ağır olarak derecelendirilmiştir.

Sessiz Asemptomatik Tip 1 Diyabet

Klinik bulgular başlamadan önce nadiren tanı konabilir. Genellikle tip 1 diyabet tanısı ile izlenen birinci dereceden akrabası olan ve bu nedenle yakın takip edilen çocuklar bu şekilde tanı alabilir.

Klinik Seyir

Çocukluk çağı diyabetindeki klinik seyir; prediyabetik dönem, akut başlangıç dönemi, kısmi remisyon (balayı) dönemi ve tam insülin eksikliğinin geliştiği total diyabet dönemi şeklindedir. Olguların %30-60 kadarında diyabet tanısı konulduktan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı periyodu olarak da bilinen bu geçici kısmi remisyon döneminde endojen insülin salınımı kısmi olarak gerçekleşir, plazma C-peptit düzeyi ölçülebilir hale gelir ve normale yakın kan glukoz değerleri ile olgunun insülin gereksinimi azalır. Balayı döneminin süresi değişken olmakla birlikte nadiren birkaç yıla kadar uzayabildiği görülmüştür. Diyabetin ortaya çıkışından sonraki ilk birkaç yıl içerisinde endojen insülinin ilerleyici kaybı ile tam insülin eksikliği dönemi başlamaktadır.

Tedavi

Diyabetli çocuğun tedavisinde önemli olan aileyi ve çocuğu bir bütün olarak görmek, çocuğun beslenme ve yaşam tarzını göz önünde bulundurarak uygun beslenme ve insülin tedavisini seçmektir. Bunları yaparken diyabetin uzun süreli bir hastalık olduğu unutulmamalı, çocuğa ve aileye iyi bir yaşam kalitesi sunulmalıdır.

Tip 1 diyabet tedavisinde amaç sıkı glisemik kontrolü sağlayıp kronik hipergliseminin neden olduğu uzun komplikasyonları azaltmak ve bu süreçte oluşabilecek ciddi hipoglisemileri önlemektir. Hedef glisemik eşik bu şekilde belirlenmektedir. Kan şekeri hedefleri DM’li çocuk veya adölesanın yaşı, gelişim durumu ve ailenin katkısı dikkate alınarak belirlenmelidir. Normal büyüme, gelişme ve duygusal matürasyon sağlanarak DM’li bireyin yaş ilerledikçe kendi bakımını üstlenecek düzeyde bilgi ve beceri kazanmış olması gerekmektedir. Tip 1 diyabet tanısı konulmasını takiben tedavi ve eğitim başlar.

İnsülin tedavisi

İnsülin pankreasta, “beta hücreleri” olarak adlandırılan özelleşmiş hücrelerde üretilen ve dolaşıma salgılanan bir hormondur. Tip I DM’li olgularda insülin üreten beta hücrelerinde kayıp söz konusudur ve vücuttaki insülin düzeyi yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle dışarıdan, enjeksiyon yoluyla insülin vermek şarttır. İnsülin ilk kez 1921 yılında pankreas ekstrelerinden elde edilmiştir. İlk olarak domuz, sığır insülini gibi hayvansal kaynaklı insülinler kullanılmıştır. Biyosentetik DNA teknolojisi ve genetik mühendisliği sayesinde insan insülininin laboratuvar koşullarında elde edilmesi mümkün olmuştur. Günümüzde en yaygın kullanılan insülinler rekombinan insan insülinleridir.

İnsülin tedavisinde amaç pankreastaki fizyolojik insülin salınımını taklit ederek kan şekerini normal sınırlar içinde tutmaktır. Pankreastaki insülin salınımını ikiye ayırılır: bazal insülin salınımı ve bolus (öğün sonrası) insülin salınımı. Normalde pankreastan gün boyu düşük miktarda insülin fazla değişkenlik göstermeden dolaşıma salgılanır, buna bazal insülin denir. Bazal insülin açlıkta karaciğerdeki şeker yapımını kontrol eden ve karaciğerden yapılan şekerin çevre dokulara geçişini sağlayan insülin salınımıdır. Öğünden sonra gıdalardan gelen şekerin dolaşıma geçmesiyle pankreastan dolaşıma salgılanan insülin miktarında hızlı ve çarpıcı bir artış olur. Bu insülin salınımına da bolus insülin salınımı denir.

İnsülin tedavisi tip 1 diyabette ana tedaviyi oluşturmaktadır. İnsülin tedavisinin ana amacı kan şekerini normal düzeylerde tutacak şekilde eksik olan insülini tamamlamaktır. Çok sayıda insülin preparatı ve insülin verilme şekli mevcuttur. Burada seçim bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Diyabetlinin yaşı, ailenin yaşam şekli dikkate alınarak aile veya DM’linin yaşı uygunsa kendisi ile görüşerek en uygun insülin preparatı ve verilme yolu belirlenmelidir.

İnsülin tipleri

İnsülinler kaynaklarına ve etki sürelerine göre sınıflandırılırlar. İnsülinleri kaynağına göre üçe ayırabiliriz.

- Sığır ve domuz insülini gibi hayvan insülinleri: Hayvansal kaynaklı insülinlerde en büyük sorun insüline karşı antikor gelişmesidir. İnsüline karşı gelişen antikorlar, dolaşımda insüline bağlanarak insülinin etkisini azaltır,

insülinin etkisine direnç gelişir ve insülin dozlarını yükseltmek gerekebilir.

- İnsan insülinleri: Laboratuvar ortamında rekombinan DNA teknolojisi adı verilen moleküler yöntemlerle bakterilerden veya mayadan üretilir. İnsan insülinleri kullanıldığında insüline karşı antikor gelişimi hayvan insülinlerinden çok daha azdır. Günümüzde kullanılan insülinlerin önemli bir bölümü insan insülinleridir.
- İnsülin analogları: İnsülin molekülünün yapısında çeşitli değişiklikler yapılarak, yapısı insan insülinine benzeyen ancak tamamen aynı olmayan ve etki süresi değiştirilmiş (çok hızlı ya da yavaş etki gösteren) insülinler elde edilebilir. Bunlar insülin analogları olarak adlandırılırlar. İnsülin analogları da hızlı etkili ve uzun etkili olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hızlı etkili insülin analogları insülin lispro (Humalog®), insülin aspart (Novorapid®) ve insülin glulisindir (Apidra®). Hızlı etkili insülin analogları insülin heksamerlerinin oluşmasına engel olan yapısal değişikliklerle elde edilmiştir ve heksamer oluşturmadıklarından hızlı etki gösterirler. İnsülinin dolaşıma geçişini yavaşlatan yapı değişiklikleri sayesinde uzun etkili insülin analogları geliştirilmiştir. İnsülin glarjin (Lantus®) ve detemir (Levemir®) etki süreleri uzun insülin analoglarıdır.

İnsülinleri etki sürelerine göre ise dörde ayırabiliriz. Bunlar;

- Hızlı-etkili insülin analogları (insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin)
- Kısa etkili insülin (regüler insülin)
- Orta-etkili insülin (NPH)
- Uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin ve insülin detemir)

Tedavide kullanılacak insülinin seçimi insülinin aşağıda belirtilen özellikleri dikkate alınarak yapılmalıdır.

- Etkinin başlama zamanı (insülin enjeksiyonundan kan dolaşımına geçip kan şekerini düşürücü etkisinin ortaya çıkmasına kadar geçen süre)
- Etkinin doruğa ulaşma süresi (enjeksiyondan itibaren kan şekerini düşürücü etkinin doruğa çıktığı süre)

- Etkinin ne kadar sürdüğü (enjeksiyondan başlayarak kan şekerini düşürücü etkinin devam ettiği süre)

Bu özellikler kişiden kişiye az miktarda değişkenlik gösterebilmektedir. Hatta aynı kişide insülinin enjeksiyon yerinden kan dolaşımına geçişindeki değişkenlik ile ilişkili olarak günden güne de değişkenlik gösterebilir. Vücut sıcaklığının artması (banyo, duş, sauna) ciltteki kan dolaşımını artırarak insülinin hızlı emilmesine yol açabilir.

İnsülin preparatları

İnsülin preparatları etkilerinin başlama ve toplam etki etme süreleri dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır (*Tablo I*).

Ultra hızlı etkili insülinler

Öğünleri takiben hızlı yükselen kan şekeri kontrolü için geliştirilmiş olup insülin pompa ve kapalı devre insülin verme özelliği olan yöntemlerde kullanılma amacı ile geliştirilmiştir. İnsan insülini ve hızlı etkili insülin analogları solüsyonda hegzomer şeklinde bulunur ve emilimdeki gecikme monomer ve dimerlere ayrışması nedeniyle olur. “Fast Aspart, (FiAsp)” olarak isimlendirilen yeni ultra etkili insülinde insülin asparta monomer oluşumunu hızlandırmak için niasinamid ve L-arjinin eklenmiştir. Erişkin DM’lilerde kullanımı 2017’de onaylandığı halde pediatrik yaş grubunda kullanımı henüz onay beklemektedir. Erişkinlerde FiAsp enjeksiyonunu takiben kanda insülinin tespit edilmesi insülin asparta göre 2 kat daha hızlı olmakta insülin pompası ile verildiğinde ise bu hız 3 kata çıkmaktadır. Erişkin çalışmasında FiAsp verilmesi ile insülin asparta oranla tokluk kan şekerlerinin anlamlı derecede daha çok normal bulunduğu ve 26 hafta uygulama sonucu HbA1c değerinde %0.15 oranında iyileşme olduğu gösterilmiştir. FiAsp standart bir öğünde yemek bitiminden 20 dakika sonra alınsa da yemek öncesi alınan insülin aspart ile aynı sonuçları vermektedir.

Hızlı ve/veya kısa etkili insülinler

Hızlı etkili insülinler (lispro, aspart, glulisin) ve kısa etkili insülinler (kristalize insülin) öğün öncesi kullanılırlar. Hızlı etkililerin öğünden 5-15 dakika

önce, kısa etkililerin 20-30 dakika önce verilmesi önerilmekle birlikte yemeğin karbohidrat miktarı, kan şekeri değerine göre bu süre değiştirilebilir. Küçük yaştaki çocuklarda ve yemek süresi uzun olanlarda hızlı etkili insülinler öğünün bitiminde de verilebilirler. İdeal olan tüketilecek karbohidrat miktarı kesin olarak hesaplandıktan sonra verilmesidir. Bu şekilde hipoglisemi ve hiperglisemi olasılığı azaltılabilir.

Orta etkili insülinler

Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin kısa etkili ve uzun etkili insülinler ile birlikte verilebilir. Etki süreleri günde iki doz insülin uygulanmasına olanak sağlar. Genellikle kristalize insülin ile birlikte günde iki doz olacak şekilde uygulanır. Sabah verilen NPH öğlen yemeğini için gerekli insülini sağlar. Okulda insülin yapma imkanı olmayan çocuklarda kullanılabilir.

Günümüzde karbohidrat sayımı ve çoklu doz insülin analogu ve insülin pompa kullanımının yaygınlaşması nedeniyle az sayıda diyabetlide kullanılmaktadır. Kristalize insülinle belli oranlarda karıştırılarak hazırlanmış hazır karışımlar (30/70 veya 20/80 gibi) erişkin DM'lilerde daha yaygın kullanılmaktadır.

Uzun etkili insülinler

Uzun etkili insülin analogları pik etkisi olmayıp 24 saate yakın stabil olarak kalabilen insülinlerdir. İnsülin glarjin ve detemir sıklıkla kullanılanlar olup günlük tek veya iki dozda kullanılırlar. İnsülin detemirin etkisi glarjinden biraz daha kısa sürer ve sıklıkla iki dozda kullanılmaktadır. İnsulin degludec (Tresiba®), ultra uzun etkili yeni bir insülin olup 42 saat etki süresi vardır.

Hazır karışım insülinler

Hazır karışım insülinler, insülin enjeksiyonu öncesinde insülinleri ayrı ayrı flakonlardan tek bir enjektöre çekip karıştırmak istemeyen kişiler tarafından tercih edilmektedir. Her bir karışımda kısa ve orta etkili insülin çeşitleri belli bir oran ve yüzdede önceden karıştırılmış halde bulunmaktadır.

Bu nedenle alınan gıdadaki değişikliklere ya da kan şekeri ve egzersize göre doz ayarlaması yapılamaz.

Tablo I. İnsülin tipleri ve özellikleri

İnsülin	İsim	Etki başlangıç süresi (saat)	Etki pik süresi (saat)	Etki süresi (saat)
Ultra hızlı				
	FiAsp	0.1-0.2	1-3	3-5
Hızlı etkili				
Lispro	Humalog	0.15-0.35	1-3	3-5
Aspart	Novorapid	0.15-0.35	1-3	3-5
Glulisin	Apidra	0.15-0.35	1-3	3-5
Kısa etkili				
Regüler	Humulin R Actrapid	0.5-1	2-4	5-8
Orta etkili				
NPH	Humulin N Insulatard	2-4	4-12	12-24
Uzun etkili				
Glargine	Lantus	2-4	8-12*	22-24
Detemir	Levemir	1-2	4-7*	20-24
Degludec	Triseba	0.5-1.5	Yok	>42

*Belirgin değil.

İnsülin tedavi rejimi

Diyabet tedavisi konvansiyonel ve yoğun diyabet tedavisi olarak iki grupta incelenebilir.

Konvansiyonel insülin tedavisi

Konvansiyonel tedavide günlük 2 veya 3 kez sabit doz insülin uygulanır. Çoğunlukla sabah-akşam olarak uygulanır. Nadiren öğlen dozu eklenebilir. Günlük kalori ihtiyacına göre 3 ana 3 ara öğün olacak şekilde beslenme planı uygulanır. Kristalize insülin ve NPH insülin birlikte değişken oranlarda uygulanır. Hazır karışımlar sıklıkla %30 kristalize insülin ve %70 NPH insülin içerir. Daha farklı oranlar da kullanılabilir. Kişisel farklılıklar olabilmekle birlikte günlük toplam dozun %70'i sabah, %30'u akşam yemeği öncesi uygulanır. Bazen ek olarak öğ-

len kristalize insülin de öğün öncesi eklenir. Bu tedavide öğünlerde tüketilecek karbohidrat miktarı değişkenlik gösteremez. İhtiyaca göre belirlenen miktarlar sabit kalıp değişim yapılarak kan şekeri normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu yöntem ile sıkı glisemik kontrol sağlamak mümkün olamamaktadır.

Yoğun insülin tedavisi

Yoğun insülin tedavisi fizyolojik insülin sekresyonunu iyi taklit eden bir tedavi seçeneğidir. Erişkinlerde ve adölesanlarda yapılan kontrollü ve çok merkezli “Diabetes Control and Complication Trial, DCCT” sonuçlarıyla tercih edilen bir tedavi olmuştur. Bu tedavi seçeneğinin uzun süreli diyabet komplikasyonlarını azaltmada konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olduğu DCCT çalışmasıyla gösterilmiştir. Bu yöntemde bazal ve bolus insülin olmak üzere iki farklı insülin tipi kullanılarak fizyolojik insülin sekresyonu taklit edilir. Diğer bir yoğun insülin tedavisi yöntemi insülin pompası kullanarak sürekli insülin infüzyonu yöntemidir. Bu yöntemde hızlı etkili insülinler kullanılır ancak verilme hızları ayarlanarak bazal ve bolus insülin ihtiyacı fizyolojik insülin sekresyonuna benzer şekilde yerine konmaya çalışılır.

Bazal insülin vücutta lipolizisi ve karaciğerde glukoz yapımını engelleyecek dozda pik yapmayan uzun etkili insülin verilerek sağlanır. Bolus insülin ise ana ve ara öğünlerde alınan gıdaların oluşturacağı öğün sonrası hiperglisemiye önleyecek dozda kısa ve/veya hızlı etkili insülinler verilerek karşılanır. Bu yöntem konvansiyone tedaviye göre öğün saatlerinde ve içeriğinde esneklik sağlar ve sıkı glisemik kontrolün gerçekleştirilerek hedef HbA1c düzeylerine ulaşmayı mümkün hale getirir.

Yoğun insülin tedavisi iki şekilde gerçekleştirilir;

I. Çoklu doz insülin enjeksiyonu

II. İnsülin pompa tedavisi (Sürekli subkutan insülin infüzyonu)

Çoklu doz insülin enjeksiyonu; günde 3 ve daha fazla sayıda insülin enjeksiyonu ile sıkı glisemik kontrolü sağlayıp hedef HbA1c düzeylerine ulaşarak uzun süreli komplikasyonları azaltmayı hedefleyen bir yöntemdir.

Bazal insülin ihtiyacını sağlamak için uzun etkili insülin analogları kullanılır (insülin glarjin veya detemir). Adölesanlarda yapılan kontrollü bir çalışmada

glarjin ve lispro insülin kullanımının konvansiyonel tedavi ile NPH ve kristalize insülin kullanımına göre gece hipoglisemilerini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin glarjin genellikle tek doz veya iki doz olarak kullanılır. İnsülin glarjin etki süresi 24-26 saat olmakla birlikte kişisel farklılıklar nedeniyle bazı kişilerde daha kısa olabilir ve iki enjeksiyon yapılması gerekebilir. Tek enjeksiyon yapılacağı durumlarda akşam saati tercih edilir. Ancak küçük yaştaki DM'li çocuklarda sabah verilmesi gece hipoglisemilerini azaltmak açısından faydalı olabilir. Verilmesi gereken insülin dozu ve verilme sıklığı DM'linin özellikleri dikkate alınarak belirlenmelidir. Bazen NPH insülin ile birlikte kullanılarak tam 24 saatlik bazal ihtiyaç karşılanabilir.

Konvansiyonel insülin tedavisinden çoklu doza geçilirken bazal insülin miktarı %20 oranında azaltılması hipogliseminin önlenmesi açısından faydalı olur. İnsülin detemirin yarılanma süresi daha kısa olması nedeniyle çoğunlukla iki dozda kullanılır.

Bolus insülin tedavisi olarak hızlı ve kısa etkili insülin analogları (insülin lispro, aspart, glulisin) veya kısa etkili kristalize insülin (regüler insülin) kullanılabilir. Bolus insülin dozu ana veya ara öğünde tüketilen karbohidrat miktarına göre belirlenir. İnsülin verilmeden önce ölçülen kan şekeri hedefin üzerinde ise buna yönelik düzeltme dozu da hesaplanıp eklenir veya düşük ise azaltılarak uygulanır. Ayrıca öğün sonrası egzersiz planlanıyorsa buna yönelik de azaltma yapılmalıdır.

Düzeltilme dozu hesaplanırken hızlı etkili insülin için 1500 sabit değeri hastanın toplam insülin dozuna bölünerek 1 ünite hızlı etkili insülinin kan şekerini ne kadar düşüreceği tahmini olarak hesaplanır. Sonra bu uygulanarak hedefe ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilir ve gerekirse değişiklik yapılarak oran belirlenir. Örneğin toplam insülin dozu 25 IU olan bir DM'lide 1 ünite hızlı etkili insülinin kan şekerini yaklaşık 60 mg/dl düşüreceği öngörülür. Ancak bunun doğrulanması için kan şekerinin yüksek olduğu dönemde uygulanması ve sonrasında ince ayar yapılması gerekir.

Karbohidrat sayımı diyabet tanısı konulmasını takiben eğitim programı içinde öğretilir ve her DM'li için karbohidrat/insülin oranı öğünlere spesifik olarak belirlenir. Hızlı etkili insülinin 1 ünitesinin ne kadar karbohidrat için yeterli olduğu hesaplanarak karar verilir.

Günlük insülin dozunun belirlenmesi

Günlük insülin dozu pek çok faktöre göre değişkenlik gösterir. Bunlar;

- Yaş
- Vücut ağırlığı
- Puberte evresi
- Diyabet süresi ve hangi aşamada olduğu
- Enjeksiyon yeri
- Tüketilecek besinin içeriği, miktarı
- Aktivite
- Günlük rutin
- Eşlik eden ek hastalık
- Kan şekeri değerleri ve HbA1c

Diyabetin erken döneminde kısmi remisyon sağlandığı aşamada günlük insülin ihtiyacı sıklıkla 0.5 IU/kg/gün'den daha azdır. Puberte öncesi dönemde günlük 0.7-1.0 IU/kg dozunda insüline ihtiyaç vardır. Puberte ile birlikte insülin ihtiyacı artar ve 1.0-2.0 IU/kg dozuna çıkar. Bu dönemde insülin ihtiyacının artmasının temel nedeni büyümenin hızlanması ile birlikte büyüme hormonu düzeylerinde görülen artış ve bu durumun insülin etkisine karşı direnç oluşturmaktadır.

Menstrüel siklusun luteal fazında endojen progesteron düzeyleri ile birlikte kan şekeri düzeyleri yükselir. Bu dönemde insülin dozu ayarlanmalıdır. Bazı adölesanlarda menstrüel siklusun ortaya çıkardığı insülin sensitivitesi daha farklı değişiklikler de gösterebilir. Pubertede büyüme hormonu artışının keton yapımı üzerine de belirgin etkisi vardır. Bu dönemde gece insülin dozu atlandığında diyabetik ketoasidoz kısa sürede ortaya çıkabilmektedir.

Büyüme döneminin sona ermesiyle insülin gereksinimi tekrar eski düzeylere düşer. İnsülin dozları kişinin yaşam biçimi ve gereksinimlerine uygun olacak biçimde ayarlanmalıdır. Örneğin; mevsimsel değişiklikler insülin dozlarında değişikliğe neden olabilir.

İnsülin kullanırken dikkat edilmesi gereken noktalar

- Kullanılan insülinler oda sıcaklığında 1 aya kadar saklanabilir. Kullanılmayan yedek kartuj ve flakonlar buzdolabında 2-8°C’de saklanmalı, dondurulmamalıdır.
- İnsülin enjeksiyonları deri altındaki yağ dokusuna enjekte edilmelidir.
- Enjeksiyonlarda deri altı yağ dokusunun kalınlığına uygun uç kullanılmalıdır.

İnsülin emilimini etkileyen faktörler

- Enjeksiyon yeri: İnsülin en hızlı karın ön duvarından emilir, bunu kollar, bacaklar izler, en yavaş kalçadan emilir.
- Enjeksiyon derinliği: Uzun uç kullanılarak yapılan enjeksiyonlarda enjeksiyon kas içine yapılır ve emilim hızı değişir.
- İnsülin tipi: Hızlı etkili insülinler çok hızlı emilir uzun etkili insülinler ise çok yavaş emilir.
- İnsülin dozu: Doz arttığında emilim hızı artabilir.
- Deri ısısı: Sıcak banyo emilimi artırır.
- Egzersiz: Emilimi artırır.
- Lipohipertrofi veya lipoatrofi: Emilimi azaltır.

İnsülin pompa tedavisi; ayrı bir bölüm olarak anlatılmıştır.

Kan Şekeri Ölçümü ve İzlemi

Diyabet tedavisinde amaç hedef kan şekeri düzeyini normal ve güvenli aralıkta tutmak, hipergliseminin uzun dönem komplikasyonlarına ve hipoglisemiye engel olmaktır. Uzun dönemde diyabete bağlı gelişebilecek hasar riskini azaltmak için iyi glisemik kontrolünün sağlanması, iyi glisemik kontrolün sağlanabilmesi için de uygun sıklıkta ve doğru şekilde kan şekeri ölçümü yapılması gereklidir. DM’li çocuklarda yaşlara göre önerilen kan şekeri ve HbA1c düzeyleri *Tablo II*’de verilmiştir. Ortalama kan şekeri ile HbA1c arasındaki ilişki ise *Tablo III*’te görülmektedir.

Tablo II. Diyabetli çocuk ve adolesanlarda önerilen kan şekeri ve HbA1c düzeyleri

Kan şekeri hedefi*		HbA1c
Öğün öncesi (Açlık)	Yatmadan önce	
90-130mg/dl (5.0-7.2mmol/L)	90-150mg/dl (5.0-8.3mmol/L)	< %7.5

*Hedefler diyabetli çocuk ve adolesanlarda bireyselleştirilmelidir. Daha düşük kan şekeri ve HbA1c hedefleri risk-fayda oranları dikkate alınarak uygulanabilir.

Tablo III. Ortalama kan şekeri ile HbA1c arasındaki ilişki

HbA1c (%)	Ortalama kan şekeri (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

İyi diyabet kontrolü, sık kan şekeri ölçümü ve uygun insülin dozunun uygulanmasına bağlıdır. Sürekli kan şekeri izlemi aile ve DM'liye değişik gıdalara, egzersize ve strese verilen glisemik yanıtların öğrenilmesini sağlar. Bu durum uzun sürede diyabet kontrolünün daha iyi olması ve hipoglisemilerin önlenmesi veya düzeltilmesi açısından önemlidir. 6-11 yaş grubundaki DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada glukometre ile saptanan klinik önemi olan kan şekeri düşüklüklerinin (<55mg/dL) ancak yarısı çocuk veya aile tarafından belirti ve bulgular ile saptanabilmiştir.

Kan şekeri ölçümlerinin diğer bir faydası da diyabetik ketozis ve ketoasidozunun önlenmesidir. DM'liler kan şekeri ≥ 250 mg/dL (13.9 mmol/L) seyrettiğinde, akut stres ve hastalık durumlarında idrar veya kan keton düzeyini ölçmelidirler. Bu durumlarda ek insülin verilerek, bol su tüketilerek yakın keton ve kan şekeri izlemi yapılarak diyabetik ketoasidoz önlenmelidir. Yine bu durumla karşılaşıldığında diyabet ekibinden yardım almak için aileler bilgilendirilmelidir.

Kan şekeri ölçümü parmaktan kan şekeri ölçümü yapan glukometreler ile veya sürekli kan şekeri ölçümü aletleri kullanılarak yapılabilir. Seçim ailenin ihtiyaçları ve istekleri doğrultusunda yapılır. Günlük en az 4 kez parmaktan kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (ana öğünler öncesi ve yatmadan önce). Çoklu doz insülin veya insülin pompa tedavisi kullanan DM'lilerde kan şekeri ölçümlerinin çok daha sık yapılması gereklidir (6-10 kez).

İnsülin dozlarının belirlenmesi, beslenme programı ve egzersiz ile ilgili gerekli değişiklikler ölçülen kan şekeri düzeylerine göre planlanır. Sık kan şekeri ölçümü hipogliseminin önlenmesi açısından da çok önemlidir. Hastalık ve stres durumlarında ek insülin ihtiyacının belirlenmesini sağlar. Ketozis ve ketoasidozun önlenmesi bakımından faydalıdır. Kan şekeri düzeylerindeki yükseliklere yönelik hızlı düzeltme yapılabilmesine olanak sağlar. Tokluk kan şekeri ölçümleri öğünden 2 saat sonra yapılır ve insülin dozlarının, karbonhidrat/insülin oranlarının belirlenmesi açısından gereklidir. HbA1c ölçümleri ile kan şekeri ölçümleri arasında uyumsuzluk olduğu zamanda doğru değerlendirmenin yapılabilmesi açısından fayda sağlar.

Kan şekeri ölçüm zamanları

- Ana öğün öncesinde (Açlık)
- Ana öğünden 2 saat sonra (Tokluk)
- Yatmadan önce
- Gece 03.00'de
- Düşük ve yüksek hissedildiği zamanlarda
- Enfeksiyon ve stres durumlarında
- Egzersiz öncesi, sırasında ve sonrasında

Kan şekeri ölçüm yöntemleri

- *Glukometre ile kan şekeri ölçümü*; çocuklarda 0,1-0,3 mikrolitre kan örneği kullanan glukometreler ile parmaktan kan şekeri ölçümü yapılması önerilmektedir.

- *Sürekli kan şekeri monitorizasyonu*; sürekli olarak interstisyel sıvının glukoz düzeyinin ölçen subkutan glukoz sensörleri de kan şekeri ölçümünde kullanılabilir. Bu tür sistemler motive olmuş olgularda glisemik kontrolü optimize etmek ve ayrıca hipoglisemi farkındalığı olmayan olguların yönetimi için yararlıdırlar. Kalibrasyon için sürekli glukoz sensörünün önceki versiyonları geleneksel glukostik ile kılcal kan şekeri izleme ile birlikte kullanılırken, sürekli glukoz sensörünün daha yeni versiyonları glukostik kullanılarak kalibrasyon yapılmasını gerektirmez. Birkaç farklı sürekli kan şekeri monitorizasyonu cihazı tipi geliştirilmiştir. *Gerçek zamanlı geri bildirim olmadan sürekli kan şekeri monitorizasyonu*; birinci nesil sürekli kan şekeri monitorizasyonu cihazları, yalnızca klinisyen tarafından indirildikten sonra kan şekeri verilerini sağlamakta ve olguya gerçek zamanlı geri bildirim sağlamamaktaydı. Bu tip bir cihazın çocuklarda glisemik kontrolü iyileştirdiği görülme de, kan şekeri dalgalanmalarının ve uyku sırasında hipoglisemi ataklarının saptanmasında bir miktar değeri vardı. Bu cihaz bazen bir hastanın gerçek zamanlı bir geri bildirim cihazını kullanmayı isteyip istemediğini belirlemek için deneme süresi boyunca kullanılabilir. *Gerçek zamanlı geri bildirimli sürekli kan şekeri monitorizasyonu*; klinik kullanım için mevcut olan sürekli kan şekeri monitorizasyonu cihazları sensör ile ölçülen glukoz düzeylerini hastaya gerçek zamanlı olarak rapor eder. Kısa süreli çalışmalar, motive olmuş ve iyi bilgilendirilmiş olgular tarafından kullanıldığında geleneksel kan şekeri izleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında bu cihazların klinik faydalarını göstermektedir. Bu cihazlar insülin uygulamasını doğrudan kontrol etmez, ancak olgular ve aileleri tarafından insülin uygulamasının daha iyi kontrol edilmesine izin vermek için glukoz okumaları sağlar.

Bu cihazlar, bunları sürekli olarak kullanmak isteyen olgular için orta derecede etkilidir. Sürekli kan şekeri monitorizasyonu cihazı ile geleneksel evde glukoz ölçümünü karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada; sürekli kan şekeri monitorizasyonu kullanan erişkinlerde HbA1c düzeylerinde anlamlı bir düşüş bildirilmiştir. Bu fayda genel olarak çocuklarda ve ergenlerde görülmemiştir, ancak 8-14 yaş arasındaki alt grubun post hoc analizi, sürekli glukoz sensörünü kullanan çocukların, geleneksel kan şekeri izleme yöntemlerini kullanan çocuklara kıyasla HbA1c düzeylerinin <%7 olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu faydalar 14 yaşından büyük ergenlerde gö-

r lmemiştir. Herhangi bir yaş grubunda ciddi hipoglisemi atakları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu tip sürekli kan şekeri monitorizasyonu, glukoz düzeylerinin yükselme veya düşme eēilimlerinde farkındalıēının artması nedeniyle olgu memnuniyetini de arttırmıştır. Birkaç cihaz ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır ve piyasada bulunmaktadır. Ayrıca sürekli kan şekeri monitorizasyonu cihazı, insülin pompası tedavisine dahil edilebilir. Kullanılan sisteme baēlı olarak, sensör glukoz deēerleri insülin dozunu manuel, yarı otomatik veya otomatik olarak ayarlamak için kullanılır.

Somogi ve Dawn Fenomeni

Somogi fenomeni

DM’li olgularda akşam yapılan NPH veya uzun etkili insülin analogunun dozunun fazla gelmesi gece hipoglisemisine neden olabilir. Böyle bir durumda rebound olarak artan insülin karşıtı hormonların etkisi ile sabah kan şekeri y kseklēi görülebilir. Somogy fenomeninde insülin dozunu artırmak yerine azaltmak c z md r.

Dawn (şafak) fenomeni

Gece hipoglisemisi olmadan sabah erken saatlerde ortaya çıkan kan şekeri y kseklēine dawn fenomeni denir. Bu durum sabaha karşı artan insülin ihtiyacının bir sonucudur. Sabah erken saatlerde artan büyüme hormonu pikine de baēlı olabileceēi düşünülmektedir. Dawn fenomeninde insülin dozu artırımını c z md r. Her iki fenomenin ayırımı için gece 03.00’de kan şekeri ölçümü önerilir.

Diyabet ve Beslenme Tedavisi

Doēru beslenmenin diyabet tedavisinde önemli bir yeri vardır. Her olgunun uygulayacaēı beslenme programı kişinin boy, vücut aēırlıēı, fiziksel aktivite, kullandıēı insülin tipi ve beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurularak oluşturulmalıdır. ocuk ve adolesanların normal büyüme ve gelişmelerini saēlamak için gerekli kaloriyi almaları gerekir. DM’li kişilerde etkili kan şekeri kontrolünün saēlanması kişinin kendisinin beslenme programının

düzenlenmesine etkin katılımı başarıdaki en önemli noktalardan birini oluşturmaktadır. Diyabetin uzun süreli kontrol ve izleminde, insülin şemaları, beslenme programı, fizik aktivite ve kan şekeri izleminin birbirine entegrasyonu sağlanmalıdır.

Tip 1 DM’li olgular sağlıklı beslenerek kan şekeri, LDL-kolesterol ve kan basıncı düzeylerini normale yakın bir düzeyde tutmalıdır. Tip 1 DM’liler için beslenme hedefleri şu şekilde sıralanabilir: (1) İnsülin tedavisini her bireyin diyetine ve fiziksel aktivite düzeyine entegre ederek mümkün olduğunca normal kan şekeri düzeylerini korumak (2) Optimal kan basıncı ve lipit düzeylerine ulaşmak (3) Makul bir vücut ağırlığı, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve korumak için yeterli kalori almak (4) Risk faktörlerini kontrol etmek ve hem akut (hipoglisemi ve kısa süreli hastalık) hem de uzun süreli (hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve diğer mikro ve makrovasküler komplikasyonlar) diyabet komplikasyonlarını önlemek (5) Sağlıklı gıda seçenekleri ile genel sağlığı iyileştirmek (6) Kişisel ve kültürel tercihleri gözönünde bulundurarak bireysel beslenme ihtiyaçlarını belirlemek. Her beslenme hedefinin göreceli önemi, bireysel olgu özelliklerine göre değişir.

Diyabette günlük ihtiyaca uygun miktarda karbonhidrat, yağ ve protein tüketilmesi son derece önemlidir. Sağlıklı beslenme kurallarına uygun olarak gerekli tüm besinlerin alınması sağlanmalıdır. Kalori içeren besin öğelerini karbonhidrat, protein ve yağlar oluştururken, kalori içermeyen besin öğeleri vitamin, mineral ve sudur.

Alınması gereken besin öğeleri

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar enerjinin ana kaynağını oluşturur ve ideal olarak total günlük enerjinin %55-60’ını oluşturmaktadır (*Tablo IV*). Karbonhidratlar genel olarak basit veya kompleks karbonhidratlar olarak ayrılır. Basit karbonhidratlar şekerlerdir. Besinlerde doğal olarak bulunurlar.

Meyve, bal, reçel, pekmez, şekerleme basit karbohidratlara örnektir. Kompleks karbonhidratlar ise taneli tahıllarda ve bazı sebzelerde bulunurlar.

Tablo IV. *Günlük kalori ihtiyacının dağılımı*

Besin Ögesi	Kalori oranı (%)
Total karbohidratlar	55-60
Basit şekerler	10-14
Proteinler	8-13
Total yağlar	30
Satüre yağlar	<10
Monoansatüre yağlar	15-20
Poliansatüre yağlar	<15
ω -6	2-3
ω -3	0.2-0.5
Kolesterol	<100 mg/1000 kcal
Lif	0.5 g/kg/gün

Proteinler ve yağlar

Protein alımı cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığına göre değişim göstermektedir. 6-10 yaş grubunda günlük total enerjinin %8'inin, adolesanlarda ise %13'ünün proteinlerden sağlanması önerilmektedir. Bitkisel proteinlerin hayvansal proteinlere oranı en az 1 olmalıdır. Hayvansal proteinden zengin gıdalar satüre yağ asitlerinden zengindirler, LDL-kolesterol sentezini artırır ve insülin hassasiyetini azaltırlar. Yağlar da önemli bir enerji kaynağıdır. Günlük kaloringin %25-30'unu oluşturmaktadır. Diyetteki yağlar üç ana grupta toplanabilir:

- Monoansatüre yağlar (zeytinyağı)
- Poliansatüre yağlar (çoğu bitkisel yağ)
- Satüre yağlar (hayvansal yağlar)

Satüre yağlar günlük kaloringin %10'undan azını oluşturmaktadır. Protein ve yağlar sınırlı miktarda tüketilirse kan şekerini karbohidratlar kadar çok yükseltmezler. Yağlar karbohidratların emilimini azaltarak kan şekerinde geç yükselmeye neden olurlar. Bu süre yağ miktarına göre 8-16 saat arasında değişmektedir. Normal miktarda tüketilen proteinlerin kan şekeri üzerine fazla etkisi yoktur. Ancak fazla miktarda protein tüketilmesinde proteinlerin bir kısmı zaman içinde glukoza dönüşebilir ve kan şekerinde geç yükselmeler

görülebilir. Bunu önlemek için protein tüketiminin arttığı durumlarda her 100 gram protein 15 gram karbohidrat eş değeri olarak kabul edilip bolus insülin dozunun buna göre hesaplanması önerilir.

Vitamin ve eser elementler

Diyabetik bireylerde görülen hiperglisemi ve glukozüri idrarla vitamin ve eser element kaybına yol açabilir. Düşük kalorili ve yetersiz diyetle beslenenlerde bu eksiklik daha da belirgindir. Diyetteki posalı gıda miktarının arttırıldığı olgularda özellikle çinko ve magnezyum eksikliği görülebilir. Diyabetik ketoasidozda hipermagnezüri görülebilir ve bunun sonucunda gelişen hipomagnezemi hayatı tehdit edebilir. Kötü kontrollü diyabetik bireylerde B6 vitamini eksikliği görülebilir. Diyabetli çocukların günlük vitamin ve mineral ihtiyacı aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan farklılık göstermez.

Diyetteki lif miktarı

Diyette fazla miktarda çözünebilir lifli gıdaların olması kan şekeri kontrolü ve lipidemik durumun düzenlenmesinde faydalıdır. Çözünebilir lifli gıdalar çok hidrofilik olmalarından dolayı doyumluk hissini çabuklaştırır ve barsak duvarında ince bir tabaka oluşturarak karbonhidrat, lipid ve kolesterolün emilimini azaltır. Çözünebilir lifler sebzelerde (fasulye, bezelye, enginar, patlıcan, mantar gibi) ve meyvelerde (elma, armut, portakal, erik gibi) bulunur. Günlük lif ihtiyacının 0,5 g/kg/gün olması sağlanmalıdır.

Tıbbi beslenme tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, beslenmenin DM'li kişiler için tıbbi, yaşam tarzı ve kişisel faktörlere göre uyarlandığı ve diyabet yönetiminin ayrılmaz bir bileşenidir. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasında (DCCT çalışması), öğün planına bağlılık (beslenmede tutarlılık), hiperglisemiye yanıt olarak gıda ve/veya insülinin ayarlanması, yemek miktarı ve içeriği için insülin dozunun ayarlanması, hipogliseminin uygun tedavisi (hipoglisemiyi aşırı tedavi etmemek), yatma vaktindeki ara öğün tüketimi ve ekstra gece atıştırmalarından kaçınma gibi spesifik diyet davranışları ile yoğun insülin tedavisi alan grupta ortalama HbA1c düzeyinde 1 puan daha düşük değerlere ulaşılmıştır (%8 vs %7). Beslenme tedavisine uyum, glisemik kontrolü sağlarken hipoglisemi ve kilo alımını en aza indirger.

Tip 1 diyabet için beslenme tedavisini düzenlerken beş temel noktaya dikkat edilmelidir:

- Ana ve ara öğünlerde günlük karbohidrat alımında tutarlı olunması
- Kan şekeri düzeyine, öğünden alınması planlanan gıda miktarı ve aktiviteye göre insülin dozunun ayarlanması
- Kilo yönetimi (kalori alımı ile kalori alımı dengelenmelidir)
- Besin içeriği (seçilen protein, karbohidratlar ve yağların dengesi)
- Öğün-insülin zamanlaması

Gıda alımındaki özellikle karbonhidrat alımındaki değişiklikler, tip 1 DM'li olgularda düzensiz kan şekeri düzeylerine ve hipoglisemiye neden olabilir. Bazal insülini kısa etkili öğün öncesi insülinlerle birleştiren yoğun insülin rejimleri, öğünlerin karbohidrat içeriğinde bir miktar esnekliğe izin verir. Yoğun insülin tedavisi alan olguları içeren bir çalışmada eğer öğünde karbohidrat içeriğindeki değişiklikler için öğün öncesi insülin dozu ayarlanması yapılmışsa, öğün içindeki toplam karbohidrat miktarının glisemik yanıtı etkilemediği gösterilmiştir. Kısa etkili insülin analogları veya insülin pompaları kullanan olgular için 4-5 gramdan fazla karbonhidrat içeren atıştırmalıklarla ek bolus insülin enjeksiyonları yapılması gerekebilir. Sabit dozlarda kısa ve orta etkili insülin alan olgular için, tüketilen karbonhidrat miktarında tutarlı olmak gerekir. Bu olgulardaki karbohidrat tutarlılığı; daha düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkilendirilirken, kalori, protein veya yağ alımlarındaki günlük değişkenlikler HbA1c ile önemli ölçüde ilişkili değildir.

Öğün planlaması

Karbonhidrat tutarlılığını elde etmek için temel ve gelişmiş karbohidrat sayımı, değişim sistemi ve örnek menüler dahil olmak üzere çeşitli öğün planlama yaklaşımları vardır. Bireysel olgular için en iyi yaklaşım, yaşam tarzlarının ve öğrenme yeteneklerinin değerlendirilmesi ile belirlenir.

Karbohidrat sayımı

En basit şekliyle, karbohidrat sayımının amacı, günlük ana ve ara öğünlerle tutarlı bir karbohidrat tüketimi modeli uygulayarak glisemik kontrolü teşvik

etmektir. Karbohidrat alımı doğrudan postprandiyal kan glukozunu belirlediğinden, karbohidrat tüketiminin yönetimi ve belirli miktarlarda karbohidrat için uygun insülin dozu ayarlaması glisemik kontrolü iyileştirir. Karbonhidrat sayımını öğrenen olgular, her gün ana ve ara öğünlerde önceden belirlenmiş bir miktarda karbonhidrat tüketir ve bu miktar tüketilen gıda başına gram karbonhidrat olarak hesaplanır. Hesaplanan karbohidrat alımı, beslenme hedeflerine ve normal yeme düzenine bağlı olarak karbohidratlardan elde edilen toplam kalorilerin optimal bir yüzdesinden elde edilir. Olguların basit aritmetik hesaplamaları yapıyor olmaları gerekir. Olgular, uygun bir ana ve ara öğün hedeflerini belirlemek, porsiyon boyutlarını ölçmeyi veya tahmin etmeyi ve gıda etiketlerini okumayı öğrenmek için, genellikle diyetisyen tarafından verilen karbohidrat sayımı konusunda özel bir eğitime ihtiyaç duyacaktır.

Karbonhidratlar vücudun çalışması için gerekli temel enerji kaynağıdır. Tüm karbonhidratlar vücutta glukozla çevrilir. Glukoz ise tüm organlar ve dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır. Karbonhidratlar yemekten sonra beklenen şeker yükselmesinin oluşturan ana faktördür. Alınan karbohidratlar yemekten yaklaşık 2 saat sonra glukozla dönüşürler ve ilk 15 dakikada kanda belirirler. Yapılan çalışmalar alınan karbonhidratın tipinden çok miktarının kan şeker yükselmesinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Yenilecek karbonhidrat miktarı biliniyorsa kan şekerinin ne kadar yükseleceği de öngörülebilir. Bu yöntemde o öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarı kullanılan insülin tedavi programına göre ya sabit olarak belirlenir ya da değişken olarak ne şekilde hesaplanacağı ve buna karşılık gelen hızlı veya kısa etkili insülin miktarının belirlenmesi kişinin kendisine veya bakımından sorumlu yakınına öğretilir. Karbonhidrat sayımı eğitiminde amaç karbonhidrat alımı ile insülin arasındaki dengeyi kurmak ve kan şekeri regülasyonunu sağlamaktır. Karbonhidrat sayımı etkili, esnek olduğu ve kolay uygulanabildiği için yaygın kullanılmaktadır.

Karbonhidratların cinsi ve miktarı kan şeker düzeyini ve artma hızını belirleyen ana faktördür. Ancak protein ve yağlar da alınma miktarlarına göre etki ederler. Proteinler de sonuçta glukozla dönüştükleri için belli miktarın üzerinde alındıkları zaman kan şekerinde yükselmeye neden olurlar. Yağlar ise karbonhidratların emilimini geciktirirler ve bu nedenle kan şekerinde geç yükselmeye (3-6 saat) neden olurlar. Hızlı etkili insülin kullananlarda çok yağ-

lı gıdalarla alınan karbonhidratların geç emilimine bağlı önce kan şekerinde düşme daha sonra ise yükselme gözlenebilir. Karbonhidrat sayımının eğitiminde basitten karmaşığa doğru giden üç farklı aşama mevcuttur.

- **Başlangıç dönemi (1.aşama):** Amaç karbonhidrat hesaplama kavramının benimsenmesi ve sabit karbonhidrat alımını sağlamaktır. Bu dönemde kişiye özel karbonhidrat/insülin oranı ve insülin sensitivite faktörü hesaplanır. Bunlar alınan karbonhidrat miktarına göre verilmesi gereken insülin miktarının belirlenmesi ve kan şekeri yüksekliklerinin düzeltilmesi için gerekli olan verilerdir.
- **Orta dönem (2.aşama):** Karbonhidrat sayım becerilerinin geliştirilmesi ve esnek beslenme programlarının uygulanmasını içerir. Alınan karbonhidrat miktarına göre insülin dozu değişikliklerinin yapılması, kan şekeri ölçüm şemalarının değerlendirilmesi ve gerekli değişikliklerin önerilmesi, gıdaların birbiri ile ilişkisi, fizik aktivite ve kan şekeri düzeyine göre yapılacak değişikliklerin benimsenmesi bu aşamada yer alır.
- **İleri dönem (3.Aşama):** Bu dönemde amaç çoklu doz insülin ve insülin pompa tedavisi kullanan tip 1 DM’li olgularda karbonhidrat alımı ile insülin miktarı arasındaki ilişkiyi geliştirip diyabet kontrolünü iyileştirmektir. Gıda seçimlerinde, porsiyon miktarlarında daha fazla esneklik sağlayabilmek için; sık kan şekeri ölçülmeli, iyi bir kayıt sistemi geliştirip, düzenli kayıt tutmalıdır.

Karbonhidrat eğitiminde hangi gıdaların karbohidrat, protein ve yağ içerdiği tanıtılır. Porsiyon miktarlarına göre karbonhidrat içeriklerinin tahmin edilmesi sağlanır. Eğitim sırasında tartı, porsiyon ölçekleri, hesap makinesi, çeşitli besin ambalaj ve etiketleri, besin resimleri kullanılır.

Karbohidrat değişim sistemi

Değişim sistemi 1950 yılında Amerikan Diyetisyenler Derneği (şimdi Beslenme ve Diyetetik Akademisi olarak adlandırılır), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi tarafından öğünlerde tutarlılığı sağlamak ve DM’li insanlar için daha geniş bir yelpazede yiyecek seçenekleri sunmak için bir eğitim aracı olarak geliştirilmiştir. Karbonhidrat değişim sisteminde 15 gram karbonhidrat içeren gıda miktarlarının

listesi kullanılır. Başlangıçta, değişim gıdaları altı gruba ayrılmaktaydı: nişasta/ekmek, et ve et ürünleri, sebzeler, meyve, süt ve yağ. Her bir grup için 15 gr karbonhidrat içeren birim miktar belirlenir. Bir grup içinde listelenen her yiyecek kısmı birbiri ile “değiştirilebilir” olarak kabul edilmektedir çünkü kalori, karbonhidrat, protein ve yağ bakımından yaklaşık olarak aynı besin değerini içeriyordur. Gıda grupları daha yakın zamanda karbonhidrat tutarlılığı kavramlarının öğretimini basitleştirmek için üç gruba ayrılmıştır. Bu üç grup karbonhidrat, et ve et ürünleri ve yağdır. Değişim listeleri aynı zamanda iyi lif kaynağı olan gıdaları ve yüksek sodyum içeriğine sahip gıdaları da tanımlar. Değişim sistemi ile öğün planlama yaklaşımı, olguların kalori, yağ ve karbonhidrat hedeflerine ulaşmalarına yardımcı olacak bir araç olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, birçok olgu bu sistemin karmaşık bir sistem olduğunu ve öğrenmesinin zor olduğunu düşündürmektedir.

Örnek menüler

Örnek menüler, her ana ve ara öğünde yenecek yiyeceklerin zamanını ve miktarlarını belirten öğün menüleridir. Tip 1 DM’li olgular için, kalori ihtiyaçlarını karşılamak ve ana ve ara öğünlerde tutarlı karbonhidrat alımı sağlamak için menüler geliştirilmiştir. Diyetisyenler menüleri genellikle yiyecek tercihlerini ve tıbbi beslenme tedavisi hedeflerini içerecek şekilde uyarlar. Bir kişinin tipik yiyecek alımını inceledikten sonra örnek menüler oluşturulur. Örnek menüler oldukça rutin beslenme alışkanlıkları olan ve çok çeşitli yiyecekler yemeyen olgular için en uygundur. Ayrıca ne yenir konusunda yapılandırılmış rehberliğe ihtiyaç duyan olgular için de uygundur.

İnsülin Doz Ayarlaması

İnsülin dozu öğünde yenilmesi planlanan karbonhidrat miktarı, öğün öncesi kan şekeri düzeyi ve öğün sonrası planlanan aktivite durumuna göre belirlenir. İnsülin-karbonhidrat oranı kişiye göre değişkenlik göstermesi nedeniyle her diyabetli için hesaplanmalıdır. Bu hesaplamalar açlık ve tokluk kan şekeri değerleri hedef aralıkta olduğu zamanlarda belirlenir. İnsülin-karbonhidrat oranını belirlemek için öğünde alınan gram cinsinden karbonhidrat miktarını öğünde yapılan insülin ünitesine bölünür. Örneğin öğünde alınan 45 g karbonhidrat öğün öncesi yapılan 3 ünite insüline bölündüğünde insülin-karbonhid-

rat oranı 1:15 olarak hesaplanır. İnsülin-karbonhidrat oranları günün zamanına göre değişebilir ve stres, hastalık ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerden etkilenir.

İnsülin-karbonhidrat oranlarını hesaplamak için diğer iki yöntem 450-500 kuralı ve ağırlık yöntemidir. Bu yöntemler bireysel varyasyonu hesaba katmaz ve bu nedenle ayrıntılı kayıtlar kullanmak kadar doğru sonuç vermez.

450-500 kuralı: Öncelikle günlük alınan toplam insülin miktarı hesaplanır. 500 sayısı toplam alınan günlük insülin miktarına bölündüğünde 1 ünite hızlı etkili insülin analoguna karşı gelen karbonhidrat miktarı hesaplanır. Kısa etkili (regüler) insülin için 500 yerine 450 sayısı kullanılır. Örneğin, günlük toplam insülin dozu 50 ünite ise ve diyabetli hızlı etkili insülin içeren bir rejim kullanıyorsa, her ünite insülin yaklaşık 10 g karbonhidrata ($500/50=10$) denk gelmektedir. İnsülin/karbonhidrat oranı 1:10'dur. Bu hesap tahmini olduğu için bu oranın mutlaka doğrulanması gereklidir. Doğrulamak için kan şekeri ölçümü yapılır, tüketilecek karbonhidrat miktarı hesaplanır, karbonhidrat için gerekli insülin yapılır, 2 saat sonra tekrar kan şekeri ölçümü yapılır, ölçüm hedef değer içinde ise oran uygundur, tokluk kan şekeri yüksek ya da düşük ise oranda değişiklik yapılmalıdır. Ortalama karbonhidrat/insülin oranları 1-6 yaş arasında 20/1, daha büyük prepubertal çocuklarda 10-12/1, pubertal yaş grubunda 8-10/1'dir.

Kan glukoz düzeyi normalden yüksek ise öğün öncesi veya öğünler arasında hiperglisemiye düzeltmek için yapılması gereken insülini hesaplamada insülin düzeltme faktörü kullanılır. İnsülin düzeltme faktörünü hesaplamada regüler insülin için 1500 sayısı günlük toplam insülin dozuna bölünür. Hızlı etkili insülin için ise 1800 sayısı günlük toplam insülin dozuna bölünür. Örnek olarak, hızlı etkili insülin kullanan bir diyabetlide günlük toplam insülin dozuna 45 ünite ise, o zaman insülin düzeltme faktörü kan şekerindeki her 40 mg/dL değişiklik için 1 ünite ($1800/45$) olacaktır. Diyabetlinin öğün öncesi ölçülen açlık kan şekeri değeri 180 mg/dL ise ve açlık kan şekeri değerini 100 mg/dL'e düzeltmek isterse, diyabetli 100 mg/dL hedefine ulaşmak için tükettiği karbonhidrat miktarına karşılık gelen insüline ek olarak fazladan 2 ünite hızlı etkili insülin yapması gerekmektedir.

Diyabetli olgu hipoglisemik ise (kan şekeri <70 mg/dL), normoglisemiye sağlamak için hızlı etkili karbonhidrat alınmalıdır. Kan glukoz düzeyleri 51-70 mg/

dl arasında ise alınması gereken hızlı etkili karbohidrat miktarı 10-15 g iken kan şekeri ≤ 50 mg/dl olduğunda bu miktar 20-30 g'dır. Hızlı etkili karbonhidrat alımından 15 dakika sonra tekrar kan şekeri düzeyi ölçülmeli ve kan şekeri düzeylerine göre hızlı etkili karbohidrat alımını tekrarlamak gerekir. Kan şekeri >70 mg/dL olduğunda, olgu öğünde alınan karbonhidrat alımını karşılamak için uygun dozda insülin yapabilir. Hipoglisemik ataktan sonra öğün alımı gecikecekse, 15 gram karbonhidrat içeren bir ara öğün tüketilmelidir. Aşırı tedavi edilen hipoglisemi atakları, kan glukozunda arzu edilenden daha fazla bir artışa ve artan kalori alımına neden olarak kilo alımına neden olabilir.

Günlük kalori ihtiyacını belirlenmesi

Bireysel bir olgu için alınması gereken kalori miktarı birçok faktöre bağlıdır:

- Diyabetlinin vücut ağırlığının ideal sınırlarda olup olmaması (obezite veya düşük vücut ağırlığı)
- Yağ dağılımı ve bel çevresi
- Kas kütlesi
- Günlük aktivite durumu

Kalori alımını azaltmak ve kilo kaybını sağlamak, aşırı kilolu (vücut kitle indeksi [VKİ] persentilin ≥ 85 ve <95 persentil arasında olması) ve obez (VKİ persentil ≥ 95 persentil) tip 1 diyabetliler için aşırı yağ dokusu ile ilişkili komorbidite riski nedeniyle büyük önem taşır. Diyabetli olgular son birkaç yıldır ideal ağırlığına yakınsa ve HbA1c düzeyleri de normale yakınsa, mevcut kalori alımları büyük olasılıkla uygundur.

Kilo alımı, tip 1 DM'de yoğun insülin tedavisinin potansiyel bir olumsuz etkisidir ve insülin dozu besin alımıyla eşleştğinde ve glukozüri ortadan kalktığında ortaya çıkar. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Denemeleri'ndeki (DCCT) diyabetlilerde ortalama ağırlık artışı yoğun tedavi grubunda 5.1 kg ve geleneksel tedavi grubunda 2.4 kg idi. Çalışma sonunda, yoğun tedavi grubunun %33'ü aşırı kiloluyken, konvansiyonel tedavi grubunda bu oran %19 idi.

HbA1c glukozüri oluşturacak kadar yüksekse, yoğun insülin tedavisine ek olarak kilo alımını önlemek için kalori alımını günde 250-300 kalori kadar

azaltmak gerekir. Yoğun insülin tedavisi ile kilo alımını en aza indirmek için uygulanabilecek diğer bir strateji, ana öğün miktarını arttırmak veya istenmeyen bir ara öğün eklemek yerine tercihen hipoglisemi durumunda insülin dozlarını azaltmaktır. Kalori alımını daha da azaltmak için, yağ alımını azaltmak ve hipoglisemi riskini en aza indirmek için karbonhidrat alımını belirli bir düzeyde tutmaya çalışmak gereklidir.

Bireyin kalori ihtiyacı yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, aktivite ve pubertal duruma göre farklılık gösterir. Çocukluk çağında günlük kalori ihtiyacının belirlenmesinde iki metot kullanılır.

- *Yaşa göre:* 12 yaşın altındaki çocuklarda bazal ihtiyaç 1000 kcal olarak kabul edilir. Buna ilave olarak, erkek çocuklar için $125 \text{ kcal} \times \text{yaş}$, kız çocuklar için $100 \text{ kcal} \times \text{yaş}$ eklenerek toplam kalori ihtiyacı hesaplanır. Aktiviteye göre %10-20 oranında azaltma veya arttırma yapılabilir.
- *Ağırlığa göre:* Kızlar için 14, erkekler için 18 yaşına kadar; ilk 10 kg için 100 kcal/kg , 10-20 kg arası $1000 \text{ bazal kcal} + 50 \text{ kcal/kg}$, 20-70 kg arası $1500 \text{ bazal kcal} + 20 \text{ kcal/kg}$ olacak şekilde toplam kalori ihtiyacı hesaplanır.

Glisemik indeks ve glisemik yük

Aynı miktarda karbonhidrat içeren gıdaların kan şekeri üzerinde farklı glisemik etkileri olabilir. Bu farklılıklar glisemik indeks ve glisemik yük kavramlarının gelişmesine yol açmıştır:

Glisemik indeks, karbonhidrat içeren gıdaların kan şekeri üzerindeki göreceli etkisinin in vivo bir ölçümüdür. Belirli bir yiyeceğin glisemik indeksi, 50 g karbonhidrat içeren test gıdasının bir kısmının alınmasından sonra kan şekeriindeki artışın bir referans gıdadaki (genellikle beyaz ekmek veya glukoz) aynı miktarda karbonhidratla karşılaştırılarak değerlendirilmesi ile belirlenir. Glisemik indeks besinlerin şeker veya beyaz ekmekle karşılaştırıldıklarında kan şekerini hangi oranda yükselttiklerini gösteren bir indekstir. Glisemik indeksi yüksek olan gıdalar kan şekerini hızlı yükseltirler, glisemik indeksi düşük olanlar ise yavaş yükseltirler. Düşük glisemik indeksli yiyecekler; nişastalı olmayan sebzeler, fındık, baklagiller ve arpa ve dönüştürülmüş pirinç gibi belirli tahılları içerir. Yüksek glisemik indeksli gıdalar arasında patates,

şeker, beyaz ekmek ve tahıllardan yapılan diğer rafine ürünler bulunur. Sağlıklı beslenme için besinlerin bir bölümünün glisemik indeksi düşük gıdalardan seçilmesi önerilir. Bazı besinlerin glisemik indeksi *Tablo V*'de verilmiştir.

Tablo V. Besinlerin Glisemik İndeksi

Besin	Glisemik İndeks
Ekmek	100
Bal	126
Pirinç (6 dakika kaynatılmış)	121
Patates	120
Havuç	92
Elma	52
Kırmızı mercimek	38
Yoğurt	52
Süt	44

Glisemik yük, karbonhidrat alımının kandaki glukoz düzeyini nasıl etkilediğini gösteren yeni bir yöntemdir. Glisemik indeks aynı miktarda alınan karbonhidrat üzerinden gıdaları karşılaştırır. Alınan karbonhidrat miktarının değişmesi kandaki glukoz düzeyini etkiler. Glisemik yük, bir yiyeceğin glisemik indeks değerinin ve toplam karbohidrat içeriğinin miktarının sonucudur. Glisemik yük kavramı, kan şekeri cevabı sadece tüketilen karbonhidratın kalitesinden (yani glisemik indeks) değil, aynı zamanda tüketilen karbonhidrat miktarından da etkilendiği için geliştirilmiştir. Glisemik yük glisemik indeksin o besin maddesinin 100 gram porsiyonundaki gram cinsinden karbonhidrat miktarıyla çarpımı ve çıkan sonucun 100'e bölünmesiyle hesaplanır. Glisemik yükün ≥ 20 olması yüksek, 11-19 olması orta, ≤ 10 olması düşük glisemik yük olarak adlandırılır.

Glisemik indeks ve glisemik yük, tek başına glisemik kontrolden çok daha fazla sağlık etkisine sahip olabilir. Birkaç prospektif çalışma, glisemik indeks ve glisemik yükü yüksek besin içeren diyetleri, Tip 2 DM, koroner kalp hastalığı ve bazı kanserlerle ilişkilendirmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar düşük glisemik yük içeren diyetlerin özellikle bu hastalıklara yatkın olan aşırı kilolu ve insülin direnci olan kişiler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Tip 1

ve tip 2 DM’li olgularda yapılan 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, düşük glisemik indeks diyetleri, yüksek glisemik indeks içeren standart bir Amerikan Diyabet Derneği (% 95 CI 0.13-0.72) diyeti ile karşılaştırıldığında HbA1c’de %0.43 (% 95 CI 0.13-0.72) azalma ile sonuçlanmıştır. Avrupa çapında 31 klinikten 2810 tip 1 DM’li olguyu içeren kesitsel bir çalışmada, diyetteki glisemik indeksin HbA1c düzeyi ile bağımsız pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Glisemik indeks ve glisemik yük çoğu olgu için anlaşılması ve uygulanması zor olabilir. Araştırma çalışmalarında birçok olgu glukozun referans değeri 100 olarak alındığında besin alımlarını 55’den daha düşük bir glisemik indekse sabitlemektedir.

Diyabet Tedavisi ve Fiziksel Aktivite/Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite veya egzersiz, diyabet yönetiminin önemli bir bileşenidir. Yaş grubuna uygun, severek yapılan egzersiz kan şekeri düşürücü ve insülin etkisini artırıcı özelliği nedeniyle tip 1 DM tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturur. Egzersizin faydaları iyi glisemik kontrolün sağlanması, kilo kontrolü, komorbiditelerde azalma (hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık), ruh halinin düzelmesi ve yaşam kalitesinde artma olarak sayılabilir. Düzenli egzersiz ayrıca kas kitlesini ve gücünü artırır, yağ dokusunu azaltır, obeziteyi önler, kemik mineral yoğunluğunu artırır, insülin duyarlılığını artırır, HDL kolesterolü artırır, LDL kolesterolü azaltır, kalp ve akciğerleri güçlendirir ve kalp ve damar hastalığı riskini azaltır, kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur, strese karşı dayanıklılığı artırır, depresyon riskini azaltır. Tip 1 DM’li çocuklar ve gençler, diyabeti olmayan gençler için önerilen sıklıkta, sürede ve türde günlük fiziksel aktivite yapmalıdır. Amerikan Ulusal Tıp Akademisi diyabetli çocuk ve adölesanların haftanın çoğu gününde 30 dakika veya daha fazla orta düzeyde fiziksel aktivite yapmasını önermektedir. Kilo vermek ve kilosunu korumak isteyen bireyler bundan daha fazlasına ihtiyaç duyabilirler ve bu olguların 60-90 dakika orta/ağır düzeyde fiziksel aktivite yapmaları önerilir.

Tip 1 DM’li ergenler diyabetik olmayanlara göre egzersiz kapasitesinde azalma ve kas ve kalp fonksiyonlarında değişiklikler gösterme eğilimindedir. Tip 1 DM’li çocuk ve ergenler diğer kronik hastalıkları olan çocuklara benzer şekilde akranlarından daha az aktif olma eğilimindedirler. Tip 1 DM’li olgu-

larda aktivite düzeylerinin düşük olmasının daha zayıf kondisyon, daha kötü glisemik kontrol ve aşırı kilolu veya obez olma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz, tip 1 DM’li ergenlerde daha iyi kardiyovasküler otonomik regülasyon ve yaşam beklentisinin artması ile ilişkilidir. Çeşitli klinik hedeflerine (HbA1c, lipit, kan basıncı ve vücut kitle indeksi) ulaşan Tip 1DM’li gençler, klinik hedeflere ulaşmayanlara göre daha iyi aktivite düzeylerine ve daha fazla insülin duyarlılığına sahiptir.

Tip 1 DM’li erişkinlerde düzenli fiziksel aktivitenin genel metabolik kontrol üzerine yararlı bir etkisi açıkça gösterilmemiştir. Bununla birlikte, tip 1 DM’li çocuklarda ve ergenlerde kesitsel ve girişimsel çalışmalar, artmış fiziksel aktivitenin, başlangıçtaki HbA1c düzeyine ve yapılan egzersiz miktarına bağlı olarak, HbA1c düzeylerinde hafif (%0,3-0,5) azalmaya neden olacağını göstermektedir. Hareketsiz zamanın (ve özellikle ekran başında geçen zamanın) azaltılması, diyabetlilerde metabolik kontrol ile ilişkili görünmektedir. 3-20 yaşları arasındaki olguların geniş, kesitsel bir araştırmasında, düzenli fiziksel aktivite yapmayan diyabetliler en yüksek HbA1c düzeylerine sahiptir. Bilgisayar ekranı karşısında fazla süre geçirmek de bu diyabetli popülasyonunda daha zayıf metabolik kontrol ile ilişkilidir. Bir meta-analiz, egzersizin günlük insülin dozunu düşürdüğünü ve bel çevresini ve lipit düzeylerini (düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliseritler) önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Tip 1 DM’li ergenlerde daha iyi düzeyde kardiyorespiratuar duruma sahip olmak, sadece daha iyi glisemik kontrol ile değil, aynı zamanda glisemik değişkenliğin azalması, sağlıklı yaşam kalitesinin artması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkilidir. Egzersiz tip 1 DM’li gençlerde gözlenen anormal diyastolik fonksiyonu iyileştirebilir. Bununla birlikte, tek bir ağır egzersizin tip 1 DM’li gençlerde geçici olarak mikroalbüminüriyi arttırdığı da bilinmelidir.

Egzersiz fizyolojisi

Diyabetli olmayan kişilerde egzersiz sırasında insülin düzeyi düşer, karaciğer ve kasta depolanan glukoz serbestleşir ve öncelikle bu glukoz enerji kaynağı olarak kullanılır. Egzersiz süresi uzarsa yağlar da enerji kaynağı olarak kullanılır. Diyabetlilerde ise egzersizin akut etkileri kan şekeri düzeyi ile ilgilidir. Diyabetlilerde egzersiz sırasında insülin düzeyinde kendiliğinden

azalma olmadığından alınan insülin miktarının düzenlenmesi gerekir. İyi ve kötü kontrollü diyabetlilerde egzersizin kan şekeri üzerine etkileri farklıdır. İyi kontrollü diyabetlilerde insülin düzeyi yeterlidir ve kan şekerinde düşme riski fazladır. İnsülinin etkisi olarak kaslar dolaşımdan glukoz almaya devam eder ve karaciğerde glukoz yapımı azalır. Gerekli önlemler alınmazsa egzersize başlandıktan kısa süre sonra, egzersizden hemen sonra, egzersizden saatler sonra hipoglisemi görülür. Kötü kontrollü diyabetlilerde insülin eksikliği vardır ve egzersiz paradoksal olarak kan glukozunu artırır. İnsülin eksikliği kasların dolaşımdan glukoz alımını bozar, stres hormonlarının artışı nedeni ile karaciğerden dolaşıma glukoz geçişi artar, kan glukozu yükselir ve keton yapımı hızlanır. Ağırlık kaldırma ve hızlı koşu gibi ağır egzersizlerde dolaşımda stres hormonları hızla yükselir. Bu durumda diyabetli olmayan kişilerde insülin düzeyi hızla yükselir hiperglisemi önlenir. Diyabetli kişilerde insülin de artış olmayacağı için kan glukozu yükselir.

Aerobik ve anaerobik egzersiz: Egzersiz, “aerobik” veya “anaerobik” olarak sınıflandırılabilir. Aerobik aktiviteler, aynı büyük kas gruplarının her seferinde en az 10 dakika boyunca sürekli, ritmik ve tekrarlanan hareketleri ile karakterizedir. Anaerobik aktiviteler, bir ağırlığı taşımak veya dirençli bir yüke karşı koymak için kas gücü kullanımı ile karakterizedir. Gerçekte, çoğu spor aktivitesi ve oyun hem aerobik hem de anaerobik eylemlerin bir kombinasyonudur. Hem aerobik hem de anaerobik aktiviteler, tip 1 DM’li büyüyen çocukta sağlık için faydalıdır.

Tip 1 DM’li bireylerde, egzersize kan glukozu yanıtı, egzersizin tipine ve yoğunluğuna bağlıdır. Diyabetli bireyler egzersize farklı yanıt verirler ancak belirli bir egzersiz türü ve yoğunluğuna tutarlı yanıtlar verme eğilimindedirler.

- **Aerobik egzersiz:** Aerobik aktiviteler genellikle tip 1 DM’de kan glukoz düzeylerinde azalma ile ilişkilidir. Egzersiz öncesi kan glukoz düzeyi daha yüksek olan bireyler, uzun süreli aerobik egzersiz sırasında kan glukoz değerlerinde daha fazla mutlak düşüş gösterme eğilimindedir.
- **Anaerobik egzersiz:** Anaerobik ve çok yoğun aerobik aktiviteler genellikle kan glukozu düzeylerini azaltmaz ve bazı durumlarda kan glukozunda yükselmelerle ilişkili olabilir. Örnek olarak, hız koşusu (depar) öncelikle anaerobik metabolizma üzerinden etkisini gösterir ve plazma katekolamin düzeylerindeki artışa neden olur ve sonuç olarak kan glukozu düzeyleri

yükselir. Kısa depar (10-30 saniye), aktivite öncesi glukoz düzeyi normal ve insülin düzeyi bazal düzeyde olduğu sürece tip 1 DM'li ergenlerde kan glukozu düzeyini arttırır.

- Karışık egzersiz: Karışık anaerobik/aerobik aktivite, kan glukozu üzerinde ılımlı etkilere sahip olma eğilimindedir. Bu tür aktiviteler, birçok takım ve bireysel sporu ve çocuk oyun alanı aktivitelerini (futbol ve diğer saha sporları, basketbol ve beyzbol gibi) içerir. Bu aktiviteler, kısa süreli orta düzeydeki aktivitelerin (anaerobik), daha düşük düzeydeki aktiviteler (aerobik) ile karışık halde bulunması ile oluşur.

En iyi egzersiz severek yapılan egzersizdir. Kalp sağlığı için yürüyüş, koşu, bisiklet, yüzme ve dans gibi aerobik egzersizler önerilir. Egzersiz zamanını kişi kendi programına göre ayarlamalıdır. Diyabet takibinde genel prensip, diyabetin kişinin normal düzenini bozmayacak şekilde hayatına adapte edilmesi olmalıdır. Kişi kendi hayatını diyabete göre değiştirmemelidir. İdeal egzersiz haftada 5 gün, 30 dakikalık egzersizdir. Proliferatif retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonu olan olgular ağır derecedeki aktiviteleri (ağırlık kaldırma gibi) uygulamamalıdır. Periferik nöropatiye bağlı duyu kaybı olanlar koşu gibi egzersizleri travma riski nedeniyle uygulamamalıdır. Otonomik nöropatisi olan olgularda sempatik ve parasempatik sistemde oluşan bozukluklar nedeniyle hipoglisemi semptomlarının hissedilememesi ve sıvı ve elektrolit dengesizliği riski mevcuttur.

Tip 1 DM'li çocuk veya ergenler, hipoglisemi ve hiperglisemi risklerinden kaçınmak için uygun yönetim ile çok çeşitli fiziksel aktivitelere katılmaya teşvik edilmelidir. Kan glukozu egzersize başlamadan önce kontrol edilmelidir. Egzersiz öncesi kan glukozu için optimal hedef aralık 90-250 mg/dL'dir. Bu aralıkta kan glukoz değeri olan diyabetliler genellikle aşağıda belirtildiği gibi karbonhidrat alımı ve insülin ayarlarıyla egzersiz yapabilirler. Hiperglisemi (kan glukozu ≥ 250 mg/dL) olan olguların keton düzeyleri kontrol edilmelidir.

Egzersiz için mutlak veya göreceli kontrendikasyonlar şunlardır:

- Son zamanlarda ciddi hipoglisemi atağı geçirme öyküsü: Önceki 24 saat içinde ciddi hipoglisemi atağı varsa, egzersiz kontrendikedir. Ciddi hipoglisemi, kan glukozu < 54 mg/dL olması veya dışardan yardım gerektiren kognitif bozukluğu olan hipoglisemik bir olay olarak tanımlanır. Önceden ciddi

hipoglisemi olması, egzersiz sırasında karşıt hormonların yanıtı bozar ve böylece tekrarlayan hipoglisemi riskini artırır. Ciddi hipoglisemisi olmayan olgular (Kan glukozu 54-70 mg/dL) egzersize başlamadan önce tedavi edilmelidir ve egzersiz sırasında glukoz düzeyleri yakın izlenmelidir.

- Ketozise eşlik eden ciddi hiperglisemi: Hiperglisemili olguların (kan glukozu ≥ 250 mg/dL) egzersize başlamadan önce keton düzeyleri (ideal olarak kan beta-hidroksibutirat testi ile) ölçülmelidir. Keton düzeyi çok yüksekse (örn. beta-hidroksibutirat $>1,5$ mmol/L), egzersiz kontrendikedir. Ketoz derecesi daha düşük olan olgular, kan şekerinin ek insülin ile düzeltilmesinden sonra yakın izlem ile orta düzeyde egzersiz yapabilir.
- Yaralanmalar: Yaralanma mevcut ise egzersiz yapılması önerilmez. Yaralanmalar katekolamin ve kortizol yanıtlarını artırma eğiliminde olduğundan tip 1 DM'li olgularda hiperglisemiyi artırabilir. Hiperglisemi ayrıca yaranın iyileşme sürecini de bozabilir. Hipoglisemi de hem akut yaralanma hem de sürekli organ hasarı riskini artırabilir.

Egzersiz sırasında glisemik kontrol

Egzersiz sırasında kan glukoz düzeylerinin korunması, çalışan kasa karbonhidrat sağlanması ve normal beyin fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Karbonhidratlar, yüksek yoğunluktaki egzersiz sırasında kullanılan ana substrattır. Dolaşımdaki glukoz miktarı çok azdır ve egzersiz sırasında özellikle karaciğer ve iskelet kasındaki büyük endojen karbonhidrat depolarından sürekli olarak yenilenmelidir. Egzersiz sırasında hipoglisemiyi önlemek için yapılması gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

- İnsülin dozunda azalma: Egzersizden önce verilen insülin dozunun azaltılması hipoglisemi riskini ve ekzojen karbonhidrat ihtiyacını azaltır.
- Ekstra karbonhidrat tüketimi: Tip 1 DM'li çocuklar veya ergenler genellikle 60 dakikadan fazla süren egzersiz öncesinde, sırasında ve sonrasında ekstra karbonhidrat tüketmelidir. Bu strateji, önceden öngörülemeyen egzersiz yapmaya eğilimli olan ve bu nedenle zamanında insülin azaltmasının yapılmasının mümkün olmadığı, aktif olan çocuklar için pratiktir. Ekstra karbonhidrat dozlarının miktarı ve zamanlaması, egzersizin yoğunluğu ve süresi de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır.

Kan şekeri egzersiz sırasında düşebileceği ve bu düşüklük egzersizden 24 saat sonrasına kadar uzayabileceğinden DM’li çocuklar ve aileleri egzersiz sonrası hipoglisemi riski açısından gerekli önlemleri almalıdır. Fiziksel aktiviteden bir saat önce, birkaç dakika önce, ve aktivite bittikten sonra kan şekeri mutlaka ölçülmelidir. Kan şekeri düşükse ara öğün alınmalıdır. Kan şekeri yükseğe idrarda keton bakılmalı, eğer keton saptanırsa egzersiz yapılmamalıdır, ek doz insülin ile ketozis düzeltilmelidir. Egzersiz sırasındaki su kaybı da kan şekerini daha fazla yükselmesine neden olabilir. Egzersizden önce, egzersiz sırasında ve sonrasında sıvı alımına dikkat edilmelidir. Ani kan şekeri düşüklükleri için hızlı etkili şekerli gıdalar bulundurulmalıdır. Acil durumlar için glukagon iğnesinin ve bunu uygulamayı bilen bir erişkinin olduğundan emin olunmalıdır. Kullanılan insülin planına göre değişmekle birlikte egzersizin insülin enjeksiyonundan ne kadar sonra yapıldığı önemlidir. Egzersiz herhangi bir öğünden iki saat sonra yapılıyorsa veya planlanmamış egzersiz ise ek karbonhidrat almak gerekir. Öğünden sonraki iki saat içinde yapılıyorsa ve planlanmış egzersiz ise öğün insülini azaltılmalıdır (*Tablo VI*). Spor yapılan günün ilerleyen saatlerinde veya gecesinde de kan şekeri düşüklüğü ihtimaline karşı hazırlıklı olunmalı ve uygun ölçümler yapılmalıdır. Egzersiz öncesi uygulanan insülin enjeksiyonunun yeri de önemlidir. Egzersiz enjeksiyon bölgesinde kan akımını artıracığı için insülin emilimi de artar. Örneğin koşu öncesi bacadan yapılan insülin, insülin emilimindeki artış nedeniyle hipoglisemiye neden olabilir. Bu durumda enjeksiyonun karından yapılması daha uygun olur. Egzersiz tipi ve vücut ağırlığına göre alınması gereken ek karbonhidrat miktarları *Tablo VII*’de verilmiştir.

Tablo VI. Postprandial egzersiz planlandığında öğün öncesi hızlı etkili insülin dozunun azaltılma önerileri

Egzersiz Yoğunluğu	Öğün öncesi uygulanan bolus insülin dozundaki azaltılma yüzdesi	
	30 dakikalık egzersiz	60 dakikalık egzersiz
Düşük (25% VO ₂ max)*	25	50
Orta (50% VO ₂ max)	50	75
Ağır (75% VO ₂ max)	75	-

* VO₂ max: Maksimal oksijen alımı

Tablo VII. Egzersiz tipi ve vücut ağırlığına göre alınması gereken ek karbohidrat miktarları
İnsülin pompası ve egzersiz

Aktivite tipi	Ek karbohidrat (gram/saat)		
	20 kg için	40 kg için	60 kg
Yürüyüş			
4 km/saat	18	24	32
6 km/saat	24	32	40
Basketbol	47	93	140
Futbol	34	67	100
Koşu			
8 km/ saat	34	62	84
12 km/saat	-	84	114
Tenis	23	40	59
Bisiklet			
10 km/saat	14	23	37
15 km/saat	20	37	56
Yüzme 30 m/dk (kurbağalama)	28	56	107

Egzersiz sırasında kan şekerini normal aralıkta tutabilmek için insülin pompası kullananlar enjeksiyonla insülin yapanlara göre daha avantajlıdır. Egzersiz esnasında pompa çıkarılabilir, bazal insülin hızı azaltılabilir ve geçici bazal hız ayarlanabilir. Pompa kullananlar 1 saatten daha kısa süreli egzersiz yaparsa pompa 1 saate kadar çıkartılabilir veya bazal hız azaltılabilir. Ancak pompadan ayrı kalma süresi uzarsa hiperglisemi görülebilir. Çarpma, aşırı hareket gibi durumlar söz konusu olduğunda pompa çıkarılarak egzersiz yapılması daha uygundur. Bir saatten uzun sürecek egzersizlerde 1. saatin sonunda fazladan bolus vermek gerekir. Bolus dozu egzersiz sırasında geçen süre içinde gerekecek bazal dozun yarısı olmalıdır. Pompa ile egzersiz yapıldığı durumlarda egzersiz öğün bolusundan 2 saat sonra yapılıyorsa; bazal doz egzersizden 1 saat önce geçici olarak % 30-50 azaltılmalı ve azaltma egzersiz süresini ve sonraki 90 dk'yı içine alacak şekilde olmalıdır. Böylece egzersiz sonrası hipoglisemi riski azalır. Egzersiz öğün bolusundan sonraki 1,5 saat içinde yapılıyorsa bolus dozunda değişiklik yapmak gerekir. Bolus dozu eg-

zersizin süre ve derecesine göre gereksinim duyulacak karbohidrat miktarı ile hesaplanır. Bu yapabilmek için kişiye özel karbonhidrat/insülin oranı ve aktivitenin ne kadar ek karbonhidrat ihtiyacı gerektirdiği bilinmelidir. Örneğin; her 10 gr karbonhidrat için 1 ünite insülin kullanan bir diyabetli 30 gr karbohidrat gerektiren bir aktivite için 3 ünite daha az insüline ihtiyaç duyar. Egzersiz öncesi, sırasında veya hemen sonrasında uygulanacak düzeltme bolusunun da %50 azaltılması gerekir. Yoğun egzersizin etkisi 24 saate kadar uzadığı için bazal hızlarda geçici azaltma yapmak gerekebilir. Azaltma miktarı saatlik bazal hızın %10-20'si olacak şekilde düzenlenir.

Beden eğitimi

Diyabetli çocuk ve gençler diyabetli olmayan yaşlıları ile beden eğitimine katılmalıdırlar. Beden eğitiminden önce ~ 15 gr karbonhidrat alınmalı, birkaç kez dersten önce ve sonra kan şekeri ölçümleri yapılarak uygun planlama sağlanmalıdır. Egzersiz için yapılacak değişiklikler her çocuk için özeldir, kişisel farklılıklar önemlidir. İlk defa yapılacak aktivitelerde egzersiz esnasında, hemen sonra ve devamında hipoglisemi açısından izlem gereklidir.

Diyabet Tedavisi ile İlgili Diğer Sorunlar:

Psikososyal sorunlar

Diyabetli olguların depresyon, anksiyete, okul devamsızlığı, aile çatışması ve diğer akıl sağlığı sorunları açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu özellikle 10 yaş ve üstü çocuklar ve diyabet yönetim rejimine uymayanlar için önemlidir. Önemli depresyonu veya diğer endişeleri olan bireylerin psikiyatri uzmanları tarafından değerlendirilmesi önerilir. Diyabetin diğer kronik hastalıklar gibi olgu ve ailesi üzerinde psikolojik etkisi vardır. Depresyon ve anksiyete büyük çocuklarda, diyabetli ergenlerde ve ebeveynlerinde yaygındır. Ergenler ayrıca yeme bozukluğu riski altındadır. Bağımsızlığı ve atılganlığı artıran normal bir gelişim dönemi olan ergenlikte, olgunun bakımına yetişkinlerin katılım düzeyi aile çatışmasına neden olabilir. Bu psikolojik sorunlar daha kötü glisemik kontrole, hastanede yatış riski ve diyabetik ketoasidoz ataklarına yol açmaktadır. Ek olarak, tek ebeveynli aileler, kötü sosyoekonomik durum ve bir ebeveyn veya yakın aile üyesindeki kronik fiziksel veya zihinsel

sağlık sorunları gibi faktörler, kötü diyabet kontrolü ve artmış hastaneye yatış riski ile ilişkilidir. Örnek olarak, Yeni Zelanda'dan yapılan bir çalışmada Mao-ri veya Pasifik etnik kökeninin ve sosyal yoksunluğun tip 1 DM'de kötü metabolik kontrolün bağımsız belirleyicileri olduğu bildirilmiştir. Bu psikososyal sorunlara yönelik kapsamlı diyabet yönetimi, glisemik kontrolü iyileştirebilir ve yüksek riskli ergenlerde bile hastaneye yatışı azaltabilir. Kontrollü iki çalışmada, yapılandırılmış psikoeğitim desteği, daha önce kötü kontrol edilen ergenlerde glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirdiği ve hastaneye kabul oranlarını azalttığı görüldü. Ek olarak, yeni tanı konulan tip 1 DM'li olguların psikolojik taraması, kötü uyum ve zayıf diyabet kontrolü riski altında olan ailelerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Diyabetli çocuklarda ve ergenlerde sağlıkla ilişkili daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili faktörler arasında başlangıç yaşının geç olması, hiperglisemik atak sayısının az olması, HbA1c düzeyinin daha düşük olması, ve erkek cinsiyeti bulunmaktadır.

Ebeveynin veya bakım verenin katılımı

Çeşitli çalışmalar ailenin DM yönetiminin kalitesini belirlemedeki tutum ve desteğinin rolünü incelemiştir.

- Ebeveynler için stres ve destek sistemleri: Ebeveyn yorgunluğu (tükenmişlik sendromu) DM'nin kötü kontrol riskini artırabilir. Bir ebeveynde tükenmişlik sendromu öngörücüleri arasında düşük benlik saygısı, yetersiz sosyal destek, yüksek kontrol ihtiyacı, boş zaman yokluğu, finansal kaygılar ve çocuğun hastalığının günlük hayatı etkilediği algısı yer almaktadır. Bir başka çalışmada, babanın diyabet bakımına katılımının ergenlerde diyabet yönetimi için önemli olduğu bildirilmiştir.
- Ebeveynlik tarzı: Bir çalışma, çocuklarda DM kontrolünün, ebeveynlerin açık ve tutarlı beklentiler belirledikleri, aynı zamanda çocuğun görüşlerine ve ihtiyaçlarına cevap verdikleri yetkili bir ebeveynlik tarzı tarafından optimize edildiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, diyabet bakımı için bakım verenlerle daha fazla sorumluluk paylaşan ergenlerin diyabet yönetimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, klinisyen tarafından yönetilen sohbet oturumlarına katılmayı seçen tip 1 DM'li ergenlerde HbA1c düzeylerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir.

Aşılar

Diyabetli çocuklara standart aşı şemasındaki tüm aşılar aşı şemasına uygun şekilde uygulanmalıdır. Yıllık influenza aşısı 6 aydan büyük tüm çocuklara uygulanmalıdır. İnaktif aşı (enjeksiyon formu), nazal canlı zayıflatılmış aşıya tercih edilir. Konjüge pnömokok aşısı tüm çocuklar için önerildiği gibi DM’li çocuklar için de önerilmektedir. Ayrıca DM’li çocuklar invaziv pnömokok hastalığı açısından yüksek risk grubu olara kabul edildiği için pnömokok polisakkarit aşısı da önerilir. Aşılar ve tip 1 DM gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair günümüzde kanıt yoktur.

Diyabet Eğitimi

İyi bir diyabet eğitimi ve izlemi hastaneye yatış ve acile başvuru sıklığını azaltmaktadır. Diyabet eğitimi tanıdan itibaren başlar. Öncelikle diyabetin nasıl bir hastalık olduğu, nasıl tedavi edilmesi gerektiği öğretilir. Bu dönemde öğretilmesi gereken ana konular insülin uygulamak, kan şekeri ve keton ölçümleri, kayıt sistemi, hipogliseminin tanı ve tedavisi, beslenme programları, ana ve ara öğün zamanları, gıdaların karbohidrat ve yağ içerikleridir.

İnsülin verilmesi

İnsülin tipleri ve etkileri, insülin dozları, insülin enjeksiyon tekniği konusunda eğitim yapılır. Aile bireyleri kan şekeri değeri ve yemeğin karbohidrat içeriğine göre ne kadar insülin yapılması gerektiğini öğrenmelidir.

Kan şekeri ölçümü

Parmaktan kan şekeri ölçümü yapılması öğretilmelidir.

Keton ölçümü

Kan şekerinin 250 mg/dl’nin üzerinde ardarda çıkması durumunda ve hastalık dönemlerinde idrarda keton ölçümü yapılmalıdır.

Hipoglisemi

Hipogliseminin belirti ve bulguları ve tedavisi öğrenilmelidir.

Yaş Gruplarına Göre Diyabet Bakımı

Diyabetli çocuk ve adölesanlarda yaş, kognitif kabiliyet, duygusal matürasyon diyabet bakımında sorumluluk alma ve diyabet ilişkili semptomlar ile ilgili iletişim kurabilme açısından önem taşır. Yeni çalışmalarda ciddi hipogliseminin yanı sıra uzun süreli hipergliseminin de küçük yaştaki çocuklarda nörolojik gelişim üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmiş olması pediatrik yaş grubunda değişken ve yaşa özel glisemik kontrol hedeflerini ortadan kaldırmıştır. Ancak hedefler her olgunun kendine özgü özellikleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Amerikan Diyabet Asosiyasyonunun (ADA) çocuk ve adölesanlarda diyabet bakımı kılavuzundaki önerileri aşağıda belirtilmektedir.

Süt çocukluğu döneminde diyabet bakımı

Bir yaştan üzerindeki DM'li çocuklar ciddi hipoglisemi açısından en riskli grubu oluştururlar. Bu yaş grubunda hipogliseminin saptanması da klinik bulguların spesifik olmaması ve çocukların kendilerini tam olarak ifade edememeleri nedeniyle zordur. Hipogliseminin erken dönemde saptanmaması konvülsiyon ve komaya neden olur ve kalıcı nörolojik sekeller bırakabilir. Ayrıca tekrarlayıcı ve uzun süren hipoglisemiler ve süreklilik gösteren hiperglisemiler özellikle 5 yaş altı çocuklarda beyin gelişimi ve öğrenme kapasitesini olumsuz etkilemektedir.

Sıkı glisemik kontrolün hipoglisemi riskini arttırdığı bilinmektedir. Günümüzde yeni kullanılmaya başlayan modern metodlar ile hipoglisemiriski artmadan sıkı glisemik kontrolü sağlamak mümkün olabilmektedir. Bu nedenle süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi hedefleri de daha büyük yaştaki çocuklar ile aynı olacak şekilde önerilmektedir. Bu dönemde sık kan şekeri ölçümü, karbohidrat alımının yakın izlemi gerekir ve aile genellikle hipoglisemi endişesi içindedir. Beslenmenin ve aktivitenin düzenli olmaması, öğünleri bitirememe, çok uzun sürede yeme veya yemek istememek gibi durumlar da ailenin stresini arttıran nedenlerdir. Bu nedenle öğün sonrası insülin uygulama bu problemleri kısmen de olsa azaltır. Sürekli kan şekeri monitorizasyonu hipogliseminin erken saptanması ve ağır hipoglisemilerin önlenmesi açısından yarar sağlar. Ailenin eğitimi, diyabet ekibine hızlı ulaşımı bu yaş grubunda komplikasyonların önlenesi bakımından önemlidir.

Erken çocukluk döneminde diyabet bakımı

Bu dönem 1-3 yaş arasını kapsar ve sorunlar süt çocukluğu dönemine benzerdir. Ebeveynlerin diyabet yönetimini bilmesi, günlük bakımdan sorumlu olması ve hipoglisemi, hiperglisemi ataklarını önlemesi gerekir. Ancak bu yaş grubunda da beslenme sorunları, aktivitenin öngörülememesi zorlaştırıcı faktörlerdir. Sık kan şekeri izlemi veya sürekli kan şekeri izlemeyi sağlayacak yöntemler ve insülin pompası gibi esneklik sağlayacak insülin verme yolları bu zor dönemde yardımcı olabilmektedir. Bu dönemde konuşma ve iletişim ile ilgili ilerleme olur ancak çocuklar enjeksiyon kan şekeri ölçümü gibi ağırlı işlemlere neden maruz kaldıklarını anlayamadıkları için bağırma, tekmeleme, ısırma gibi davranış biçimleri gösterebilirler. Kan şekeri ölçümü ve insülin uygulanmalarına duygusal olmayan şekilde yaklaşım ve pozitif güçlendirme bu durumlarda başarılı bir yöntem olarak uygulanabilir. Ayrıca her zaman aynı davranış biçimini göstererek bu işlemlerin vazgeçilmez ve tartışılmaz olduğunu öğretmek bakımından önemlidir.

Kreş ve anaokulu döneminde diyabet bakımı

Bu dönem 2-6 yaş aralığını kapsar ve diyabet bakımından büyük oranda ebeveynler sorumludur. Kreş ve anaokulu görevlileri ve okul hemşirelerinin de kısmen bu süreçte diyabet bakımına katılması gerekir. Bazen çocuklarda malzemelerin hazırlanması, ölçüm sırasında bazı basamakların yerine getirilmesinde istekli olabilirler ancak yaşları gereği çabuk sıkılırlar ve bu sürece devam ettirmek istemezler. Okul veya kreşteki personelin eğitimi temel ve acil durumlarda müdahale yapabilecek bilgi ve beceri düzeyinin sağlanması önemlidir. Ailenin çocuğun kreş veya ana oklunda ihtiyacı olabilecek tüm malzemeyi temin etmesi ve okulda bulundurması gerekmektedir. Ayrıca ailenin DM'li çocukların tüm okul ve okul sonrası aktivitelere katılabileceklerini bilmesi ve bu şekilde tutum sergilemesi önemlidir.

Okul çağındaki çocuklarda diyabet bakımı

7-11 yaş arasındaki dönemdir. Bu dönemde çocuklar insülin enjeksiyonlarının nasıl yapıldığını öğrenir ve kan şekeri ölçümü ve insülin uygulamaları ebeveyn gözetiminde çocuk tarafından uygulanmalıdır. Diyabetle ilgili psikosozyal problemler bu dönemde ortaya çıkabilir. Çocuklar kendilerini ak-

ranlarından farklı olarak görebilir ve bu durum sosyal ilişkilerinde soruna neden olabilir. Ebeveynler böyle bir durumda bireyin okula devamlılığını ve akranlarıyla normal ilişkiler kurması için okul aktivitelerine katılımlarını sağlamalıdır.

Adölesan dönemde diyabet bakımı

Adölesanlar kendi bakımlarını yapabilmelerine rağmen yetişkin gözetimi olmayanların glisemik kontrolünün kötü olduğu bilinmektedir. Ebeveyn-çocuk çatışması da kötü kontrole neden olmaktadır. Diyabet izleminde adölesan ve ebeveynlerin birlikte rol alması ise iyi bir glisemik kontrol ile sonuçlanır. Adölesan dönemde dikkat edilmesi gereken diğer durumlar aşağıda verilmiştir.

Araba kullanma: Diyabetli adölesan sürücüler araba kullanmadan önce kan şekeri düzeylerini ölçmelidir. Hipoglisemi mevcut ise karbohidrat içeren ara öğün alınmalı ve kan şekeri normale geldikten sonra araba kullanılmalıdır.

Alkol kullanımı: Orta miktarda alkol, yiyeceklerle birlikte alındığında, plazma glukozunu veya serum insülini önemli ölçüde artırmaz; bununla birlikte, karışık bir içeceğin alkolsüz bileşeninin karbohidrat içeriği kan şekerini yükseltebilir. Adölesan veya erişkin diyabetliler alkol almayı seçerse, alımlarını kadınlar için günde en fazla bir içecek veya erkekler için günde iki içecek ile sınırlandırmalıdır; alkol gıda ile tüketilmelidir. Alkol tüketimi ciddi hipoglisemiye neden olabilir. Diyabetliler, alkol alımının kan şekeri düzeyleri üzerindeki herhangi bir ani veya gecikmeli etkisini değerlendirmek için kan şekeri düzeylerini izlemelidir.

Sigara: Sigara uzun dönem diyabet komplikasyonları için risk faktörüdür.

Psikolojik bozukluklar: Diyabetli adölesanlarda depresyon ve yeme bozuklukları gibi psikiyatrik sorunlar üç kat daha fazla görülmektedir.

Erişkin geçiş döneminde diyabet bakımı

Tip 1 DM olgusu genç erişkinliğe yaklaştıkça, aile ve diyabet ekibinin desteğiyle bağımsız öz-yönetime düzenli bir geçiş yapılmalıdır. Yetişkin bakımına geçiş sırasında ve sonrasında aşağıdaki sorunların her biri izlenmelidir:

- Araba kullanmak, alkol almak ve sigara içmek
- Kasıtlı olarak insülinin kötüye kullanımı dahil yeme bozuklukları riski

- Gebeliğin anne ve fetal risklerini en aza indirmek için doğum kontrolü eğitimi
- Alkolün glisemik kontrol ve tütünün diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları üzerindeki olumsuz etkileri hakkında eğitim
- Sürüş sırasında hipoglisemik atakların önlenmesi ve yönetimi
- Yetişkin diyabet kliniğinde daha fazla özerklik beklentisi ile ilgili eğitim

Genç yetişkinler, yetişkin bir programa geçtikten sonra diyabet bakım sağlayıcıları ile temas sıklığını azaltma eğilimindedir ve bu olgularda kötü glisemik kontrol ve daha yüksek hastanede yatış oranı görülmektedir. Öz bakım davranışları bu geçiş döneminde bozulma eğilimindedir ve birçok kurumda geçiş uygulamaları optimal değildir. Yetişkin sağlık hizmetlerine geçişi kolaylaştırma stratejileri arasında daha uzun veya daha sık ilk ziyaretler, bir geçiş koordinatörünün kullanımı veya genç yetişkinler için tasarlanmış bir kliniğe geçiş bulunmaktadır.

İzlem

Tip 1 diyabetin uzun süreli izleminde amaçlar:

- Sıkı bir glisemik kontrol sağlayarak uzun süreli komplikasyon riskini azaltmak ve hipoglisemiye önlemek
- Diyabetli çocuk ve aile için gerçekçi hedefler belirlemek ve DM’li çocuğun yaşı, gelişimi, sosyal durumu dikkate alınarak aile ve DM’li birey için uygun bir izlem planı oluşturmak
- Normal büyüme, gelişme ve emosyonel olgunlaşmanın sağlanması ve sürdürülmesi
- Aile ve DM’li bireye gerekli ve yeterli eğitim vererek diyabet izleminde hedeflenen amaçlara ulaşılmasını sağlamak

Diyabetin izlemi bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu ekipte pediatrik endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyabet konusunda eğitilmiş beslenme uzmanı ve eğitilmiş psikolog yer almalıdır. Tip 1 DM’li çocuk ve adolesanlarda diyabet izlem sıklığı ihtiyaca göre değişir. Yeni diyabet tanısı konulduğu dönemde eğitim amaçlı kontrol aralıkları sık olmalıdır. Glisemik kontrolü sağlamak ve

insülin dozlarını ayarlamak için kısa aralıklarla izlem gerekir. Ayrıca önemli tedavi değişiklikleri (insülin pompa tedavisine başlanması gibi) yapıldığı zamanlarda da izlem aralıkları daha sık olmalıdır. Eğitim süreci tamamlanıp glisemik kontrol sağlandığı dönemden itibaren izlem aralıkları her 3 ayda bir olacak şekilde düzenlenir. Her 3 ayda bir yapılan kontrollerde rutin fizik inceleme aşağıda belirtilen özellikler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bunlar;

- Boy ve ağırlık ölçümleri ile büyüme takibi
- Kan basıncı izlemi (hipertansiyonun erken saptanması)
- Pubertenin değerlendirilmesi
- Tiroid muayenesi (guatr, otoimmün tiroidit açısından)
- Cilt muayenesi (insülin yapılan ve kan şekeri ölçülen yerlerin lipohipertrofi veya atrofi açısından incelemesi)
- Göz muayenesi (yılda bir dilatasyon yapılarak fundoskopik muayene)
- Ekstremiteler muayenesi (eklem kısıtlılığı, parmak sertliği, periferik nöropati bulguları) yapılır

Glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve uzun süreli komplikasyonların taranması açısından yapılması önerilen laboratuvar tetkikleri;

- Glikolize hemoglobin (HbA1c) (Her 3 ayda bir yapılır)
- İdrar albümin/kretinin oranı (10 yaşından itibaren veya puberte daha erken başladıysa puberte başladığı dönemden itibaren veya diyabet tanısından itibaren 5 yıl geçince yılda bir kez yapılır)
- Çöliak açısından tarama (Tanı anında ve belirti ve bulgu olduğu zaman veya belirti yok ise izlemde her 2-3 yılda bir yapılmalıdır)
- Lipid profili (Sonuç normal ise 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer sonuç anormal ise yılda bir kez tekrarlanmalıdır.)
- TSH ölçümü (Otoimmün tiroidit açısından yılda veya iki yılda bir tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör taraması yapılmalıdır.)

10 yaşın üzerinde ve 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan çocuklarda yılda bir kez;

- Mikroalbüminüri incelemesi
- Oftalmolojik muayene
- Nöropati açısından ayak muayenesi yapılmalıdır.

Enfeksiyon Sırasında İzlem

Enfeksiyon hastalıkları DM’li bir çocuğun metabolik dengesini bozabilir. Üst solunum yolu hastalığı, akut gastroenterit gibi hafif bir enfeksiyonda artan stres hormonları insülin karşıtı etki gösterir ve karaciğerde glukoz yapımını artırır, dokuların glukoz kullanımını azaltır. Böyle bir durumda insüline direnç gelişir ve kullanılmakta olan insülin dozu yetersiz kalabilir, kan şekeri yükselebilir ve kanda keton düzeyi artabilir, diyabetik ketoasidoz görülebilir. Diğer bir taraftan ağızdan beslenemeyen, kusma veya ishal nedeniyle sıvı kaybı olan olguya uygun dozlarda insülin yapılmadığında ciddi hipoglisemi görülebilir.

Enfeksiyon hastalıkları insülin direncine neden olduğundan diyabetli çocuğun besin alımı bu dönemde azalmış olsa bile insülin ihtiyacı mevcuttur ve bu nedenle insülin tedavisi kesilmemelidir. Hatta insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı artabilir ve ek doz insülin yapılması gerekebilir. Ek doz miktarı kan şekeri ve keton varlığına bağılı olarak toplam günlük dozun %10-20’si arasındır. Ek doz insülin yapılırken iki doz arası regüler insülin için 3-4 saat, hızlı etkili insülin için 2-3 saat olmalıdır. Olguda kusma ve ishale bağılı hipoglisemi mevcut ise bazal insülin dozu %20 azaltılmalıdır. Enfeksiyon durumunda kan şekeri ve idrar ketonu ölçümü 2-4 saat aralıklarla yapılmalıdır.

Büyüme İzlemi

Tip 1 diyabette kötü glisemik kontrol büyümenin yavaşlaması, aşırı kilo alımı, puberte gelişiminde gecikmeye neden olabilir.

Mauriac Sendromu kötü kontrollü tip 1 DM’li çocuklarda görülür ve büyüme geriliğı, gecikmiş puberte, anormal glikojen depolanması ve steatoza bağılı hepatomegali, cushingoid görünüm ile karakterizedir. Hiperglisemi ve ketozis ataklarının indüklediğı hiperkortizolemi Mauriac Sendromuna neden olabilir. Glisemik kontrol tekrar sağlandığında büyüme hızında düzelme görülebilir.

Otoimmün Hastalıklar Açısından İzlem

Tip 1 DM’li çocuk ve adolesanlar otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar açısından da risk altındadır ve bu hastalıklar için belli aralıklarla taranma yapılmalıdır. HLA-DR3 genotipine sahip olan tip 1 DM’li olgularda eşlik eden otoimmün endokrinopati riski daha fazladır.

Otoimmün tiroidit

Tip 1 DM’li olguların %20’sinde tiroid otoantikor (anti-tiroid peroksidaz ve/veya anti-tiroglobulin) pozitifliği mevcuttur. Tip 1 DM’li olguların %2-5’i otoimmün tiroidit geliştirir. Otoimmün tiroidit prevalansı DM’li kızlarda erkeklere kıyasla daha fazladır.

Çölyak hastalığı

Tip 1 DM’li olguların %5 ince barsak biyopsisi ile doğrulanan çölyak hastalığı geliştirir. %7-10’unda ise anti-endomisyal antikor pozitifliği mevcuttur. Çölyak hastalığı ve tip 1 DM’e genetik yatkınlığın paylaşılan bazı spesifik allelelere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Addison hastalığı

Tip 1 DM’li olguların %1’inden azında otoimmün adrenalit görülmektedir. Yapılan bir çalışmada tip 1 DM’li olguların %2’sinde 21 hidroksilaza karşı antikor tespit edilmiştir.

Poliglandüler otoimmün sendrom tip 2

Tip 1 diyabet poliglandüler otoimmün sendrom tip 1 ve 2’nin her ikisine de eşlik edebilse de tip 2’nin komponenti olarak daha sık görülmektedir.

Psikiyatrik Bozukluklar Açısından İzlem

Depresyon

Diyabetli çocuk ve adolesanlarda DM’li olmayanlara göre daha sıktır. En yüksek depresyon oranı tanı anından sonraki bir yıl içindedir. Tekrarlayan depresyon epizodları açısından adolesan kızlar erkeklere kıyasla daha yüksek

risk altındadır. 2672 diyabetik adolesanı kapsayan bir çalışmada depresyon prevalansı %22,6 olarak bulunmuştur. Hafif depresyon semptomları grubun %14'ünde saptanırken orta-ciddi depresyon %8,6 oranında saptanmıştır. Depresyonun yüksek HbA1c düzeyi ve acile başvuru sıklığında artış ile birlikte olduğu görülmüştür. Kognitif davranış terapisi, aile terapisi, psikodinamik terapi gibi tedavi seçenekleri tip 1 DM'de görülen psikiyatrik bozukluklarda uygulanabilir. Amerikan diyabet derneği (ADA) 10 yaş ve zeri DM'li çocukların depresyon açısından en az yılda bir kez taranmasını önermektedir.

Yeme bozuklukları

Diyabetli adolesan kızlar DM'li olmayanlara kıyasla yeme bozukluğu geliştirmeye daha yatkındırlar. Gözlemsel bir çalışmada yaşları 12-19 arası değişen tip 1 DM'li kızların DM'li olmayanlara kıyasla klinik olarak yeme bozukluğu geliştirme oranı 2.4 kat, subklinik yeme bozukluğu geliştirme oranı 1.9 kat fazla bulunmuştur. Yeme bozuklukları, bu olgularda glisemik kontrol ve uzun vadeli sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Başlangıçta ve başlangıçtan 4-5 yıl sonra tip 1 DM'li 91 kadının (ortalama yaş 15 yıl) değerlendirildiği bir çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

- Yirmi altı (%29) olgu başlangıçta bir yeme bozukluğuna sahip olduğunu bildirmiş ve bu olguların 16'sında (%18) takipte bu bozukluk devam etmiştir.
- Başlangıçta normal yeme alışkanlığı olan olguların %15'i takipte yeme bozukluğu geliştirmiştir.
- Kilo vermek için diyet yapmak, insülini bırakmak ve aşırı yemek yeme en yaygın görülen yeme bozukluklarıydı.
- Yeme bozukluğu olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Yeme bozukluğu fazla olan olgularda başlangıçta HbA1c değerleri; orta düzeyde yeme bozukluğu olan veya normal beslenme alışkanlıkları olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla %11,1'e karşılık %8,9 ve %8,7). Yeme bozukluğu olan olguların takibinde retinopati geliştirme olasılığı daha yüksek bulundu.
- Diyabetli olguları, özellikle genç kadınları bir yeme bozukluğu (veya insülin uygulamasının yanlış bildirilmesi) açısından değerlendirmek ve

yeme bozukluğu saptandığında uygun psikolojik ve beslenme desteği vermek önemlidir.

Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları Açısından İzlem

Tip 1 DM’li çocuk ve adolesanlarda görülen en sık görülen akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Diyabetin uzun dönem komplikasyonları ise mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar iken kardiovasküler bozukluklar ve hipertansiyon makrovasküler komplikasyonlardır. Uzun dönem vasküler komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda başlar ancak klinik bulgu vermesi erişkin yaş grubunu bulur.

Bugüne kadar yürütülen en geniş ve en kapsamlı diyabet çalışmalarından biri olan DCCT çalışmasında, Amerika ve Kanada’da 29 tıp merkezinde ve 1441 tip 1 DM’li olguda konvansiyonel insülin tedavisi ve yoğun insülin tedavisinin komplikasyonlar üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Yoğun insülin tedavisinin diyabetik retinopati riskini %34-76, diyabetik nefropati riskini %35-56, diyabetik nöropati riskini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Tip 1 Diyabet için Araştırma Aşamasındaki Tedavi Seçenekleri

Tip 1 DM’nin aşağıdaki yönleri önemli araştırma konularıdır, ancak henüz çocukların rutin klinik kullanımları yoktur:

Diyabetin önlenmesi

Tip 1 DM’in erken dönemlerinde bağışıklık sistemini düzenleyecek immün-modülatör ilaçların kullanımı ile ilgili girişimler bildirilmiştir, ancak nu ilaçların uzun vadede başarı henüz net değildir. Bunlar, glutamik asit dekarboksilaz (GAD)’a karşı geliştirilen bir aşı, rituksimab, teplizumab vb immümodülatörleri içerir.

Yapay pankreas

Gerçek zamanlı glukoz düzeylerine göre insülin veren ve bilgisayarla çalışan bir algoritma tarafından kontrol edilen “Kapalı döngü” insülin pompası cihazları aktif olarak geliştirilmektedir.

Yardımcı tedaviler

İnsülin tedavisinin metformin, amilin analogları (pramlintid) ve glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri (örn., Eksenatid) gibi ajanlarla takviye edilmesi, tip 1 DM’li yetişkinlerde araştırılmıştır, ancak bu ajanların güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu yardımcı tedaviler arasında, pramlintid yetişkinlerdeki çalışmalara dayanarak en umut verici olanıdır, ancak ciddi hipoglisemiden kaçınmak için dikkatli bir yönetim gerektirir.

Metformin

Metforminin insülin tedavisine ek olarak kullanılması, diyabet kontrolünü iyileştirmenin ve tip 1 DM’de kilo alımını azaltmanın bir yolu olarak önerilmiştir. İnsülin tedavisine ek olarak rastgele metformin veya plasebo kullanan tip 1 DM’li aşırı kilolu ergenlerde yapılan bir çalışmada, metformin kullanımının altı ayda glisemik kontrolü iyileştirmediği ve gastrointestinal yan etkilere neden olduğu gösterildi. Bununla birlikte, metformin alan grup, çalışma sırasında daha düşük bir ortalama toplam günlük insülin dozu kullanmaktaydı ve çalışma sırasında bu grupta daha az kilo artışı olduğu gösterildi (kontrol grubunda 2 kg ile karşılaştırıldığında, metformin grubunda ortalama kilo artışı 0 kg). Ayrıca, metformin grubundaki katılımcıların %24’ü plasebo grubundaki katılımcıların sadece % 7’sine kıyasla, vücut kitle indekslerini en az %10 azaltabilmişti. Bu çalışma, glisemik kontrolü geliştirmek için metforminin aşırı kilolu ergenler için yardımcı tedavi olarak reçete edilmesini desteklememektedir, ancak metforminin bazı olguların kilo vermesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Transplantasyon

Tip 1 DM’li olgular için pankreas veya adacık hücresi nakli teknikleri geliştirilmeye devam etmektedir. Pankreas nakli, böbrek nakli gerektiren son aşama böbrek hastalığı olanlar da dahil olmak üzere yaşam kalitesinin kabul edilemez olduğu ciddi ilerleyici diyabet komplikasyonları olan yetişkinlerde yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Abraham MB, Davey RJ, Cooper MN et al. Reproducibility of the plasma glucose response to moderate-intensity exercise in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(9):1291-1295.
2. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19 Suppl 27:205-226.
3. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes care*. 1995;18(11):1415-1427.
4. Affenito SG, Adams CH. Are eating disorders more prevalent in females with type 1 diabetes mellitus when the impact of insulin omission is considered? *Nutr Rev*. 2001;59(6):179-182.
5. Aman J, Skinner TC, de Beaufort CE, Swift PG, Aanstoot HJ, Cameron F. Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatric diabetes*. 2009;10(4):234-239.
6. Anderson EJ, Richardson M, Castle G et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Journal of the American Dietetic Association*. 1993;93(7):768-772.
7. Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2014;27(7-8):635-641.
8. Beraki A, Magnuson A, Sarnblad S, Aman J, Samuelsson U. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). *Diabetes research and clinical practice*. 2014;105(1):119-125.
9. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A et al. Achieving ADA/ISPAD clinical guideline goals is associated with higher insulin sensitivity and cardiopulmonary fitness in adolescents with type 1 diabetes: Results from RESistance to InSulin in Type 1 AND Type 2 diabetes (RESISTANT) and Effects of METformin on CardiovasculaR Function in AdoLescents with Type 1 Diabetes (EMERALD) Studies. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):436-442.
10. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A et al. Renal function is associated with peak exercise capacity in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):126-131.
11. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care*. 2003;26(8):2261-2267.
12. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G et al. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(3):574-581.

13. Carter PJ, Cutfield WS, Hofman PL et al. Ethnicity and social deprivation independently influence metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(10):1835-1842.
14. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-2054.
15. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S148-S164.
16. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55(3):542-551.
17. Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. *Pediatric diabetes*. 2007;8(1):44-47.
18. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):67-71.
19. Danne T, Lange K, Kordonouri O. Real-time glucose sensors in children and adolescents with type-1 diabetes. *Hormone research*. 2008;70(4):193-202.
20. de Beaufort C, Jarosz-Chobot P, Frank M, de Bart J, Deja G. Transition from pediatric to adult diabetes care: smooth or slippery? *Pediatric diabetes*. 2010;11(1):24-27.
21. de Lima VA, Mascarenhas LPG, Decimo JP et al. Physical Activity Levels of Adolescents with Type 1 Diabetes Physical Activity in T1D. *Pediatric exercise science*. 2017;29(2):213-219.
22. de Wit M, Snoek FJ. Depressive symptoms and unmet psychological needs of Dutch youth with type 1 diabetes: results of a web-survey. *Pediatric diabetes*. 2011;12(3 Pt 1):172-176.
23. Delahanty L, Simkins SW, Camelon K. Expanded role of the dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: implications for clinical practice. The DCCT Research Group. *Journal of the American Dietetic Association*. 1993;93(7):758-64, 67.
24. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 1993;16(11):1453-1458.
25. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB et al. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(5):700-705.
26. Dumesnil JG, Turgeon J, Tremblay A et al. Effect of a low-glycaemic index--low-fat--high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *The British journal of nutrition*. 2001;86(5):557-568.
27. Ellis DA, Frey MA, Naar-King S, Templin T, Cunningham P, Cakan N. Use of multisystemic therapy to improve regimen adherence among adolescents with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2005;28(7):1604-1610.

28. Elmesmari R, Reilly JJ, Martin A, Paton JY. Accelerometer measured levels of moderate-to-vigorous intensity physical activity and sedentary time in children and adolescents with chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179429.
29. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The effect of a short sprint on postexercise whole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):4193-4200.
30. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes care*. 2002;25(1):148-198.
31. Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2003;4(1):19-23.
32. Galler A, Lindau M, Ernert A, Thalemann R, Raile K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(11):2356-2359.
33. Gonder-Frederick L, Zrebiec J, Bauchowitz A et al. Detection of hypoglycemia by children with type 1 diabetes 6 to 11 years of age and their parents: a field study. *Pediatrics*. 2008;121(3):e489-495.
34. Graveling AJ, Frier BM. Risks of marathon running and hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(5):585-588.
35. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes care*. 1995;18(10):1330-1336.
36. Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):907-911.
37. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines. *Sports medicine*. 2007;37(11):937-946.
38. Gusso S, Pinto T, Baldi JC, Derraik JGB et al. Exercise Training Improves but Does Not Normalize Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(9):1264-1272.
39. Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, Robinson E, Cutfield WS, Hofman PL. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes care*. 2012;35(10):2089-2094.
40. Hatherly K, Smith L, Overland J et al. Glycemic control and type 1 diabetes: the differential impact of model of care and income. *Pediatric diabetes*. 2011;12(2):115-119.

41. Hendricks M, Monaghan M, Soutor S, Chen R, Holmes CS. A profile of self-care behaviors in emerging adults with type 1 diabetes. *The Diabetes educator*. 2013;39(2):195-203.
42. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(6):573-577.
43. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 1995;18(3):361-376.
44. Improving surgical outcomes with data tool. *Healthcare benchmarks and quality improvement*. 2008;15(11):118-119.
45. Jefferson IG, Smith MA, Baum JD. Insulin dependent diabetes in under 5 year olds. *Archives of disease in childhood*. 1985;60(12):1144-1148.
46. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(3):362-366.
47. Jimenez CC, Corcoran MH, Crawley JT et al. National athletic trainers' association position statement: management of the athlete with type 1 diabetes mellitus. *Journal of athletic training*. 2007;42(4):536-545.
48. Kalyva E, Malakonaki E, Eiser C, Mamoulakis D. Health-related quality of life (HRQoL) of children with type 1 diabetes mellitus (T1DM): self and parental perceptions. *Pediatric diabetes*. 2011;12(1):34-40.
49. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res*. 2009;71(4):201-206.
50. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58861.
51. Komulainen J, Kulmala P, Savola K et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes care*. 1999;22(12):1950-1955.
52. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1346-1350.
53. Kornhauser C, Malacara JM, Macias-Cervantes MH, Rivera-Cisneros AE. Effect of exercise intensity on albuminuria in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(1):70-73.
54. Kovacs M, Iyengar S, Goldston D, Stewart J, Obrosky DS, Marsh J. Psychological functioning of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *Journal of pediatric psychology*. 1990;15(5):619-632.

55. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatric diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):345-364.
56. Laffel L. Improved Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Pediatric Patients with Diabetes Mellitus: Results from Two Studies. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18 Suppl 2:S223-233.
57. Lafusco D, Galderisi A, Nocerino I et al. Chat line for adolescents with type 1 diabetes: a useful tool to improve coping with diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011;13(5):551-555.
58. Landolt MA, Vollrath M, Laimbacher J, Gnehm HE, Sennhauser FH. Prospective study of posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(7):682-689.
59. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics*. 2006;117(4):1348-1358.
60. Levin L, Ban Y, Concepcion E, Davies TF, Greenberg DA, Tomer Y. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol*. 2004;65(6):640-647.
61. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2241-2250.
62. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(6):1455-1461.
63. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes, nutrition & metabolism*. 2002;15(4):246-251.
64. Lukacs A, Mayer K, Juhasz E, Varga B, Fodor B, Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2012;13(5):432-437.
65. Lukacs A, Mayer K, Torok A, Kiss-Toth E, Barkai L. Better cardiorespiratory fitness associated with favourable metabolic control and health-related quality of life in youths with type 1 diabetes mellitus. *Acta physiologica Hungarica*. 2013;100(1):77-83.
66. Maggio AB, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(7):1206-1211.
67. Miculis CP, De Campos W, da Silva Boguszewski MC. Correlation between glycemic control and physical activity level in adolescents and children with type 1 diabetes. *Journal of physical activity & health*. 2015;12(2):232-237.

68. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *American journal of epidemiology*. 1993;137(1):74-81.
69. Nakhla M, Daneman D, To T, Paradis G, Guttman A. Transition to adult care for youths with diabetes mellitus: findings from a Universal Health Care System. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1134-1141.
70. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs of today*. 2005;41(8):547-555.
71. Noser AE, Huffhines L, Clements MA, Patton SR. Diabetes conflict outstrips the positive impact of self-efficacy on youth adherence and glycemic control in type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(7):614-618.
72. Nuttall FQ. Carbohydrate and dietary management of individuals with insulin-requiring diabetes. *Diabetes care*. 1993;16(7):1039-1042.
73. Orr DP, Golden MP, Myers G, Marrero DG. Characteristics of adolescents with poorly controlled diabetes referred to a tertiary care center. *Diabetes care*. 1983;6(2):170-175.
74. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;139:380-391.
75. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(2):183-9 e1.
76. Pastors JG WJ, Gunderson H. Diabetes meal-planning strategies. In: Ross TA BJ, O'Connell BS, editor. *Diabetes Medical Nutrition Therapy and Education*. Chicago: American Diabetes Association; 2005.
77. Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes care*. 2011;34(11):2477-2485.
78. Peterson P, Salmi H, Hyoty H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;82(1):37-42.
79. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(1):84-88.

80. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia*. 1994;37(1):70-74.
81. Pivovarov JA, Taplin CE, Riddell MC. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(4):242-255.
82. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(10):1163-1173.
83. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes care*. 1999;22(5):667-673.
84. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-2518.
85. Riddell MC, Pooni R, Yavelberg L et al. Reproducibility in the cardiometabolic responses to high-intensity interval exercise in adults with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;148:137-143.
86. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatric diabetes*. 2019;20(1):99-106.
87. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2008;9(1):65-77.
88. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1997;336(26):1849-1854.
89. Schwartz DD, Cline VD, Axelrad ME, Anderson BJ. Feasibility, acceptability, and predictive validity of a psychosocial screening program for children and youth newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(2):326-331.
90. Shorer M, David R, Schoenberg-Taz M, Levavi-Lavi I, Phillip M, Meyerovitch J. Role of parenting style in achieving metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(8):1735-1737.
91. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
92. Singhvi A, Tansey MJ, Janz K, Zimmerman MB, Tsalikian E. Aerobic fitness and glycemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(6):566-570.

93. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(26):2767-2777.
94. Stewart SM, Rao U, Emslie GJ, Klein D, White PC. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(5):1315-1319.
95. Svoren BM, Butler D, Levine BS, Anderson BJ, Laffel LM. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(4):914-922.
96. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;359(14):1464-1476.
97. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
98. Vesco AT, Anderson BJ, Laffel LM, Dolan LM, Ingerski LM, Hood KK. Responsibility sharing between adolescents with type 1 diabetes and their caregivers: importance of adolescent perceptions on diabetes management and control. *Journal of pediatric psychology*. 2010;35(10):1168-1177.
99. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes care*. 1988;11(7):567-573.
100. Williams BK, Guelfi KJ, Jones TW, Davis EA. Lower cardiorespiratory fitness in children with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(8):1005-1007.
101. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(3):242-247.
102. Wolever TM, Nguyen PM, Chiasson JL et al. Determinants of diet glycemic index calculated retrospectively from diet records of 342 individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;59(6):1265-1269.
103. Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2006;29(7):1512-1517.
104. Zielinska-Wieniawska A, Bielecki M, Wolanczyk T et al. Health-related quality of life in Polish children and adolescents with perinatal HIV infection - short report. *AIDS care*. 2019;1-7.

DIYABETİK KETOASİDOZ

Dr. Yağmur ÜNSAL*, Dr. E. Nazlı GÖNÇ**

Diyabetik ketoasidoz (DKA), mutlak veya göreceli insülin eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonemi ile karakterize ciddi bir metabolik bozukluktur. İnsülin eksikliğinin yanı sıra glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların artışı da patogeneizde rol oynar. DKA, başlıca tip 1 diabetes mellitusun (DM) akut komplikasyonu olmakla birlikte tip 2 DM’de de insülin, ihtiyaca göre yetersiz kaldığında görülebilir.

Tablo 1. Diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri

Hiperglisemi (kan şekeri > 200 mg/dl)
Metabolik asidoz (venöz pH < 7,3 ve serum bikarbonatı < 15 mmol/L)
Ketonemi (serumda β -hidroksibütirat ≥ 3 mmol/L) ve/veya orta/ağır ketonüri

Mutlak insülin eksikliğine bağlı gelişen DKA, yeni tanı tip 1 DM’de veya insülini yapılmayan, tanıli tip 1 DM’lilerde görülür. Bazal insülin gereksinimini karşılayan uzun etkili insülinin unutulduğu veya yapılmadığı durumlar daha risklidir. İnsülin pompası (sürekli subkütan insülin infüzyonu tedavisi) kullanan diyabetliler de pompa veya infüzyon setinde yaşanan sorunların insülini kesintiye uğratması nedeniyle DKA riski taşır. Tanılı tip 1 DM olgularında tekrarlayan DKA başvuruları insülin tedavisi anne-babaları tarafından uygulanan çocuklarda daha seyrek, insülinlerini kendi uygulayan adölesanlarda daha sıktır.

İnsülinin göreceli eksikliğine bağlı gelişen DKA ise tanıli ve insülin kullanan diyabetlilerde sepsis, travma, ameliyat ya da ateşli hastalık gibi stres durum-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

larında oluşan insülin direnci nedeniyle insülin dozunun yetersiz kalması sonucunda görülür.

Epidemiyoloji

Günümüzde tip 1 DM'nin epidemiyolojisi değişmekte, hastalık insidansı artmakta, hastalığın başlangıç yaşı erkene kaymaktadır. Tip 1 DM'nin sık görüldüğü bölgelerde tanıda DKA sıklığı daha düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı anında DKA sıklığı %48,5, hastanemizde yürütülen çalışmada %50,8'dir. Bu oran İtalya'da %40, Romanya'da %60, Polonya'da ise %54'tür. Tanılı diyabetlilerde DKA gelişme riski yıllık %1-10'dur. Yeni tanı ve tanıli DM'de DKA riskini artıran faktörler *Tablo II ve III*'te gösterilmiştir.

Tablo II. Yeni tanı tip 1 DM'de DKA için risk faktörleri

<5 yaş
Tanının gecikmesi
Düşük sosyoekonomik seviyedeki ailelerin çocukları
Ailenin sosyal güvencesinin olmaması
Tip 1 DM prevalansının düşük olduğu ülkelerde yaşamak

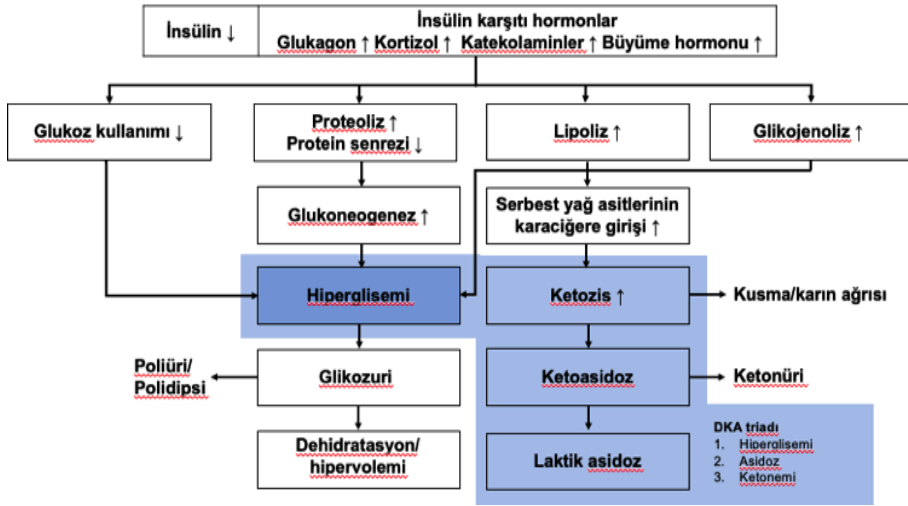
Tablo III. Tanılı tip 1 DM izleminde DKA için risk faktörleri

İnsülin dozlarının atlanması
Metabolik kontrolün kötü olması veya daha önce DKA atağı geçirilmesi
Psikiyatrik bozukluk
Yeme bozuklukları
Peripubertal ve adolesan kızlar
Enfeksiyon
İnsülin pompası

Patogenezi

İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artması karaciğer ve böbrekte glukoneogenez ve glikojenolizin artmasına, periferde glukoz kullanımının

azalmasına, lipoliz ve ketogenezin artmasına neden olur. Hiperглиsemi hiperozmolariteye, asit yapıdaki ketonların artışı da metabolik asidoza yol açar. Renal glukoz atılım eşikini aşan hiperглиsemi (>180 mg/dl) ve hiperketonemi ozmotik diürez, dehidratasyon ve elektrolit kaybı ile sonuçlanır. Ağır ketozun neden olduğu kusma ağızdan sıvı alımını zorlaştırarak kayıpları artırır ve sonuçta dehidratasyon artar. Dehidratasyon, glukoz ve ketoasitlerin klerensini azaltır, stres hormonları artar, insülin direnci, hiperглиsemi ve ketonemi ağırlaşır. Hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidoz, ketoasidoza eklenerek metabolik asidozu derinleştirir (Şekil 1).



Şekil 1. Diyabetik ketoasidozun patofizyolojisi

Klinik Bulgular

Bulgular, DKA'nın ağırlığı, süresi, diyabetlinin sıvı ve elektrolit alımını ne kadar koruyabildiği ve aldığı sıvıların içeriğine göre değişir (Tablo IV). DKA'da hücre içi ve hücre dışı sıvı ve elektrolit kaybı belirgindir. Ağır dehidratasyona rağmen plazma katekolaminleri, antidiüretik hormon ve ozmotik basınç arttığı için kan basıncı genellikle normaldir, yüksek de ölçülebilir. Glukozüri, ozmotik diürece neden olarak idrar çıkarımının devam etmesini sağlar. Bu nedenle ağır dehidratasyon olmadıkça renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmaz. Bu döngü sıvı, elektrolit ve eksojen insülin tedavileriyle kırılmaz ise ölümcül dehidratasyon ve asidoz kaçınılmazdır.

Tablo IV. DKA'nın klinik bulguları

Halsizlik, yorgunluk
Poliüri, polidipsi
Noktüri, enürezis
Polifaji
Kilo kaybı
Dehidratasyon
Nefeste aseton kokusu
Taşikardi, takipne
Kussmaul solunumu
Bulantı - kusma
Karın ağrısı
Konfüzyon, bilinç düzeyinde ilerleyici kötüleşme, koma

Sık görülen bir belirti olan karın ağrısı hastanın metabolik durumu düzelene kadar devam edebilir. Karın ağrısına yol açan cerrahi nedenlerin ayırdedilmesi çok önemlidir.

Fizik Muayene

Fizik muayene, DKA'ya eşlik eden veya neden olan hastalıkların belirlenmesi, klinik seyrin izlenmesi ve beyin ödemi gibi tedavi ile ilgili komplikasyonların belirlenmesi için önemlidir.

Fizik muayenede;

- Hava yolu değerlendirilir.
- Solunum değerlendirilir (cilt rengi, solunum sayısı, eforu).
 - o Oksijen saturasyonu
- Dolaşım ve dehidratasyon değerlendirilir (kalp hızı, kan basıncı, kapiller dolum zamanı, periferik nabızlar). Dehidratasyonun derecesini belirlemek genellikle zordur. Kapiller dolum zamanı (normal: <1,5-2 sn), cilt turgoru,

muköz membranlar, göz küreleri, göz yaşı, periferik nabız dolgunluğu, kan basıncı ve oligüri ile değerlendirilmelidir.

- Bilinç durumu değerlendirilir (Glasgow koma skalası).
- Güncel kilonun belirlenmesi için hasta tartılmalıdır.
- Eşlik eden ya da DKA'ya neden olan hastalıklar (özellikle enfeksiyon) değerlendirilmelidir.

Laboratuvar incelemeleri

Serum incelemeleri

- Glukoz düzeyi
- Keton düzeyi
- Elektrolitler (Na, K, Cl, P)
- Kan üre nitrojeni, kreatinin
- Venöz pH, HCO_3
- Tam kan sayımı (DKA'da stres yanıtı olarak beyaz küre sayısı artabilir, lökositoz her zaman enfeksiyon göstergesi olmayabilir)

İdrar incelemeleri

- Tam idrar tetkiki (glukoz, keton, mikroskopi)

Enfeksiyon odağı saptanmış ise gerekli kültürler (idrar, boğaz) alınmalı, gerekirse akciğer grafisi çekilmelidir.

Elektrolit imbalansı olan hastalara elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Düzeltilmiş sodyumun hesaplanması

DKA'da serum sodyumu hiperglisemi nedeniyle dilüsyona uğrar, gerçek sodyum değerinden daha düşük ölçülür. Bu nedenle düzeltilmiş sodyum hesaplanır:

$$\text{Düzeltilmiş sodyum} = \text{Ölçülen serum sodyumu} + 1.6 \times \frac{(\text{Serum glukozu} - 100)}{100}$$

Tedavi boyunca düzeltilmiş sodyumun değişimi izlenmeli, ve normal aralıkta tutulması hedeflenmelidir. Düzeltilmiş sodyumun düşük olması beyin ödemi riskini arttıracak için bu durumda sıvının sodyum konsantrasyonu artırılmalıdır.

Serum ozmolalitesinin hesaplanması

Serum ozmolalitesinin hesaplanması, verilecek sıvı hızının belirlenmesi için önemlidir.

$$\text{Serum ozmolalitesi (total)} = 2 \times \text{serum sodyumu (mEq/L)} + \frac{(\text{glukoz (mg/dl)})}{18} + \frac{\text{BUN}}{2.8}$$

Normal=275-295 mOsm/kg H₂O

Tanıda serum ozmolalitesi genellikle 300mOsm/kg H₂O'nun üzerindedir. Serum ozmolalitesinin >340 mOsm/kg H₂O olduğu ağır hipertonisite durumunda sıvı tedavisi idamenin 1.5 katı hesaplanmalı, 48-72 saatte verilmelidir. Diğer hastalarda sıvı açığı 24-48 saatte düzeltilmelidir.

Metabolik asidoz / Anyon açığı

DKA'da anyon açığı artmış metabolik asidoz vardır. Anyon açığı, beta-hidroksibütirat, asetoasetat gibi anyonların artması ile 20-30 mmol/L'ye kadar yükselebilir. Anyon açığının >35 mmol/L olması laktik asidozu akla getirmelidir. Anyon açığı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır, normali 12 ± 2 mmol/L'dir.

$$\text{Anyon açığı} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

Ketozis ve dehidratasyon düzelmesine rağmen metabolik asidoz devam ediyorsa yeniden anyon açığı hesaplanmalıdır. Normal anyon açıklı metabolik asidoz, hiperkloremik asidozu işaret eder, intravenöz sıvı tedavisinde klor yükünün fazla olması ile ilişkilidir.

DKA'nın sınıflandırılması

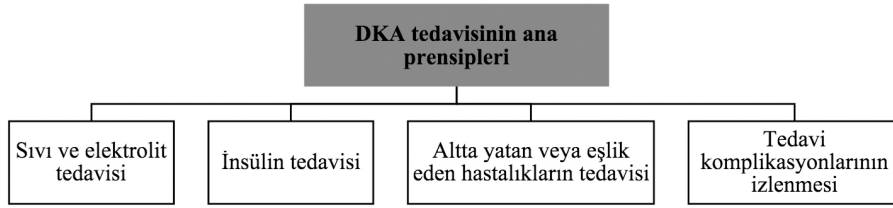
DKA'nın ağırlığı kan şekeri yüksekliğinden bağımsız, pH, bikarbonat ve bünç durumuna göre belirlenir.

Tablo V. Asidozun derecesine göre diyabetik ketoasidoz sınıflandırması

Hafif: venöz pH 7,2-7,3 veya serum bikarbonatı 10-15 mmol/L
Orta: venöz pH 7,1-7,2 veya serum bikarbonatı 5-10 mmol/L
Hafif: venöz pH <7,1 veya serum bikarbonatı <5 mmol/L

Tedavi

DKA tedavisi bu konuda deneyimli bir ekip ile hastanın vital ve nörolojik bulgularının, sıvı-elektrolit dengesinin ve laboratuvar incelemelerinin sürekli izlenebileceği bir merkezde, tercihen yoğun bakımda yürütülür. Tedavi, ketoasidoz düzelene kadar intravenöz yoldan elektrolit içeriği yüksek sıvılar ve insülin ile devam eder, bu dönemde oral beslenmeye izin verilmez. Hasta ketoasidozdan çıktıktan sonra oral beslenme ve subkütan insülin tedavisine geçilir.

**Şekil II.** DKA tedavisinin ana prensipleri

Tedavinin amaçları

- Sıvı ve elektrolit açığını düzeltmek
- Asidoz ve ketozisi düzeltmek
- Hiperglisemiyi düzeltmek
- Tedavi komplikasyonlarını önlemek, izlemek ve gerektiğinde acil müdahale etmek
- DKA'ya neden olabilecek, altta yatan ya da eşlik eden hastalıkları tedavi etmek

Acil polikliniğinde DKA'ya ilk yaklaşım

Olguların akut tedavisi pediatrik temel yaşam desteği yönergelerine uygun yapılmalıdır. Bu amaçla hava yolu, solunum ve dolaşım değerlendirilmeli, bilinç durumuna göre önlem alınmalıdır.

- *Hava yolu:* Bilinci kapalı hastada hava yolu güvenceye alınmalı, pulmoner aspirasyonu engellemek için nazogastrik sonda ile dekompresyon yapılmalıdır.
- *Solunum:* Dolaşım bozukluğu/şok nedeni ile oksijenizasyonu bozuk olan hastaya oksijen, gerekirse solunum desteği verilmelidir.
- *Dolaşım:* Dolaşım bozukluğu/şokta olan hastanın damar yolu açılmalı ve gerekli kan tetkikleri alındıktan sonra sıvı-elektrolit tedavisi başlanmalıdır. Damar yolu açılmıyorsa intraosseöz yoldan sıvı tedavisi verilmeli, özellikle çok küçük çocuklarda tromboz riski olduğu için santral katater takmaktan kaçınılmalı, takılmak zorunda kalındıysa mümkün olan en kısa zamanda çıkarılmalıdır.
- Ateşi olan hastalarda ateş odağı aranmalı, gerekli kültürler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Klinik ve biyokimyasal monitorizasyon

DKA tedavisi sırasında klinik ve biyokimyasal değişimlere uygun olarak tedavideki değişiklikler saatlik tablolara kaydedilmelidir.

Tablo VI. Diyabetik ketoasidoz izlem planı

<i>Saatlik izlem</i>
Vital bulgular (nabız, solunum sayısı, kan basıncı)
Aldığı-çıkarıldığı sıvı izlemi (Üriner kataterizasyon her hastada gerekli değildir. Bilinci kapalı olan, idrar veremeyecek hastalarda (süt çocuğu, ağır hasta) kullanılır.
Kapiller kan şekeri ölçümü
Hastanın nörolojik muayenesi (beyin ödemi açısından)
<i>2-4 Saat Arayla İzlem</i>
Serumda
Elektrolitler (Na, K, Cl, P)
Kan üre nitrojeni, kreatinin
Kan gazı
Kan/idrar ketonu

Sıvı ve elektrolit tedavisi

Sıvı ve elektrolit tedavisi dolaşımı, hücre içi ve dışı sıvı ve elektrolit açığını düzeltir, laktik asidozu önler, idrarla keton ve glukoz atılımını artırır, böbrek fonksiyonlarını korur. Sıvı kaybı orta dereceli DKA'da %5-7, ağır dereceli DKA'da ise %7-10'dır. Sıvı tedavisi diyabetli çocuğun hidrasyon durumuna göre planlanır ancak çocuklarda dehidratasyon derecesini belirlemek zordur. Bu nedenle ketoasidozla başvuran bir çocuk en az orta derece dehidrate kabul edilmelidir.

Sıvı tedavisine ilk 1-2 saatte yükleme sıvısı verilerek başlanmalı, ardından 24-48 saatte verilecek sıvı miktarı hesaplanmalı, tedaviye başka merkezde başlanmışsa daha önce verilen sıvı miktarı düşülerek intravenöz sıvı ihtiyacı hesaplanmalıdır. Obez çocuklarda intravenöz sıvı ihtiyacı boy ve vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanan vücut yüzey alanına veya ideal ağırlığa göre hesaplanmalı, aşırı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır.

Yükleme (resüsitasyon) sıvısı

Yükleme sıvısı, doku perfüzyonunu düzeltmek için tedavinin ilk saatlerinde verilen intravenöz sıvıdır. 10 ml/kg (maksimum 500 ml) %0,9 NaCl bir saatte intravenöz infüzyon olarak verilir. Doku perfüzyonu iyi olmayan hastalarda yükleme sıvısı bir kez daha tekrarlanabilir. Bu tedavi ile kan şekerinde düşme gözlenir, doku perfüzyonu düzelir, verilecek insülin tedavisinin etkinliği artar. DKA'lı hastada nadiren şok görülebilir; bu durumda etkili plazma hacminin sağlanması için hızla 20 ml/kg %0,9 NaCl verilmeli, beyin ödemi için hasta izlenmeli, bolus dozdan sonra hastanın durumu değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır.

Devam sıvının hesaplanması

DKA tedavisinde 24 saatte verilecek sıvı, günlük idame sıvı miktarının 1,5-2 katı olup 24 saatlik toplam sıvı dehidratasyon derecesine göre *Tablo VII*'e gösterildiği gibi hesaplanır. Yükleme sıvısı bu miktardan çıkarıldıktan sonra kalan devam sıvısı 24 saatte verilir. 24 saatte verilen toplam sıvı 4000 ml/m²'yi geçmemelidir.

Tablo VII. Toplam sıvının hesaplanması (Vücut yüzey alanına (VYA) göre)

Dehidratasyon derecesi	Sıvı tedavisi (ml/m ²)
Hafif	2500-3000
Orta	3000-3500
Ağır	3500-4000

Devam sıvısı = Dehidratasyon derecesine ve VYA'ya göre hesaplanan sıvı-yükleme sıvısı

Sıvı tedavisinin içeriği ve verilme süresi

Sıvı tedavisinin miktarı, içeriği, verilme hızı DKA tedavisinin en önemli komplikasyonu olan beyin ödeminin önlenmesi için önemlidir. *Tablo VIII*'de DKA gelişmiş bir çocuğun ortalama elektrolit kayıpları görülmektedir. Tedavide verilecek sıvılar bu kayıplar dikkate alınarak hesaplanır.

Yükleme sıvısından sonra verilen devam sıvısı en az %0,45 NaCl konsantrasyonunda olmalıdır. Aynı damar yoluna bağlı %5 dekstroz ve %0,9 NaCl'den oluşan iki mayinin aynı anda verilmesi ile bu tedavi uygulanır. Tedavi boyunca düzeltilmiş sodyum düzeyi kontrol edilerek sıvıdaki sodyum miktarı ayarlanır. Sodyumu alt sınırdan tutmamak beyin ödeminin korunması için önemlidir.

Tablo VIII. DKA tedavisinde elektrolit replasmanı (idame+kayıp) miktarı

	24 saatlik idame ihtiyacı	Ortalama kayıp
Sodyum (mEq/kg)	2-4	5-13
Potasyum (mEq/kg)	2-3	3-6
Klor (mEq/kg)	2-3	3-9
Fosfat (mmol/kg)	1-2	0,5-2,5

Potasyum tedavisi

DKA'da ozmotik diürez ve dehidratasyona bağlı sekonder hiperaldosteronizm nedeni ile idrarda potasyum atılımı artar. Kusma da kaybı artırır. Tanıda toplam vücut potasyumu azalmış olmasına rağmen potasyum, metabolik asidoz ve insülin eksikliği nedeniyle hücre içinden hücre dışına çıktığı için serum

potasyum düzeyi genellikle normal ölçülür. Böbrek fonksiyonlarını bozan ağır dehidratasyon varlığında hiperkalemi gelişebilir. Tanıda hipokalemi daha nadirdir. Hipokalemi, insülin tedavisi sırasında asidoz düzelirken potasyumun hücre içine girmesi sonucunda gelişir, yeterli potasyum replasmanı yapılmazsa kardiyak aritmi görülebilir.

Yükleme sıvısının ardından, hasta idrar yaptıktan sonra sıvı tedavisi ve insülin infüzyonu ile birlikte potasyum replasmanına da başlanır. Tercih edilecek potasyum preparatları KCl veya KPO_4 'tür. Serum potasyum düzeyine göre sıvı tedavisine eklenecek potasyum miktarları *Tablo IX*'de gösterilmiştir. Serum potasyum düzeyi $<2,5$ mEq/L ise kardiyovasküler ve nöromusküler komplikasyonların engellenmesi için potasyum tedavisine yükleme sıvısı ile başlanır, $K>2,5$ mEq/L olana kadar insülin tedavisi ertelenir. 2-4 saat arayla serum potasyum ölçümü yapılarak tedavi düzenlenir, potasyumun normal aralıkta olması hedeflenir. Serum potasyum düzeyi > 6 mEq/L ise potasyum replasmanı başlanmaz, kontrol potasyum düzeyine göre tedavi planlanır.

Tablo IX. Serum potasyum düzeyine göre potasyum replasmanı

Serum K düzeyi (mEq/L)	K miktarı (mEq/L)
2,5-3,5	40-60
3,5-5,9	30-40
>6	-

İntravenöz potasyum replasmanı için maksimum hız $0,5$ mEq/kg/sa'dır. Yüksek dozda potasyum replasmanı yapılan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmiler açısından EKG ile izlem yapılmalıdır; T dalgasında düzleşme, QT aralığının genişlemesi, U dalgasının görülmesi hipokalemiyi, P dalgasında düzleşme, T dalgasında sivrileşme, QT aralığının daralması, QRS'in genişlemesi hiperkalemiyi gösterir.

Fosfor tedavisi

DKA'da hücre içindeki fosfor hücre dışına çıkarak osmotik diürez ile idrardan kaybedilir. Toplam vücut fosforu azalmış olsa da fosfor hücre dışına çıktığı için tanıda serum fosforu genellikle normal ölçülür. İnsülin tedavisi başladıktan sonra fosfor hücre içine girer ve hipofosfatemi belirginleşir.

Ağır hipofosfatemi bulguları

- Metabolik ensefalopati (irritabilite, parestezi, konfüzyon, nöbet, koma)
- Miyokard ve diyafram kasılmasının bozulması
- Kas güçsüzlüğü, proksimal miyopati, disfaji, ileus
- Hemoliz, azalmış fagositoz ve granülosit kemotaksisi, trombositopeni
- Rabdomiyoliz

DKA tedavisinde rutin fosfor replasmanının klinik yarar sağladığı gösterilmemiştir, bu nedenle her hastaya önerilmez. Serum fosforu <1 mg/dL olduğunda hücre içi ATP azaldığı için hücresel fonksiyonlar azalır, 2-3-difosfogliserat azaldığı için de doku oksijenasyonu bozulur. Bu nedenle serum fosforu <1 mg/dL olan veya yukarıda belirtilen bulguları olan olgularda fosfor replasmanı önerilir. Tedavide KPO_4 ve KCl kombine olarak kullanılır. Bu solüsyonların bulunamadığı durumlarda ise oral fosfor solüsyonu kullanılabilir.

Bikarbonat Tedavisi

Dehidratasyon ve ketoasitlerin birikmesine bağlı gelişen metabolik asidoz, sıvı ve insülin replasmanı ile düzeltilir. Sıvı tedavisi ile hipovoleminin düzeltilmesi doku perfüzyonunu ve renal fonksiyonları düzeltir, organik asitlerin atılımını sağlar, laktik asit yapımını engeller. İnsülin ise ketoasit oluşumunu engeller ve ketoasitlerin metabolize olmasını sağlar, bikarbonat oluşumunu artırır. Bu nedenle yeterli sıvı ve insülin tedavisi verildiğinde bikarbonata gereksinim duyulmaz. Ayrıca bikarbonat tedavisi ile metabolik asidozun hızlı düzeltilmesi hipokalemiye ve paradoksik santral sinir sistemi asidozuna bağlı beyin ödemine yol açabilir. Bu nedenle asidozu düzeltmek için rutin bikarbonat tedavisi verilmemelidir.

Bikarbonat tedavisi endikasyonları

- Hayatı tehdit eden hiperkalemi
- Ağır asidozda ($pH < 6,9$)
- Solunum ve dolaşımın stabil olmaması

Bikarbonat tedavisi gereken durumlarda $1-2$ mEq/kg $NaHCO_3$ sıvı içinde $1-2$ saatte intravenöz infüzyon olarak verilir. Bikarbonat tedavisi akut kardiyak arit-

miye neden olabileceği için bolus verilmemelidir. Bikarbonat tedavisi ile amaç asidozu düzeltmek değil, hastanın acil kritik durumdan çıkmasını sağlamaktır.

İnsülin Tedavisi

DKA'da sadece sıvı tedavisi dahi kan şekeri konsantrasyonunda belirgin azalma sağlasa da normal hücre metabolizmasının sağlanması, lipoliz ve ketogenezin baskılanması, kan şekerinin normal aralığa getirilmesi için insülin tedavisi gereklidir. Yükleme sıvısı verildikten sonra devam sıvısı ve insülin tedavisi aynı anda farklı damar yollarından başlanır. Tedavide kristalize (regüler) insülin kullanılır.

İnsülinin başlangıç dozu

- < 5 yaş için 0.05 Ü/kg/sa
- >5 yaş için 0.1 Ü/kg/sa

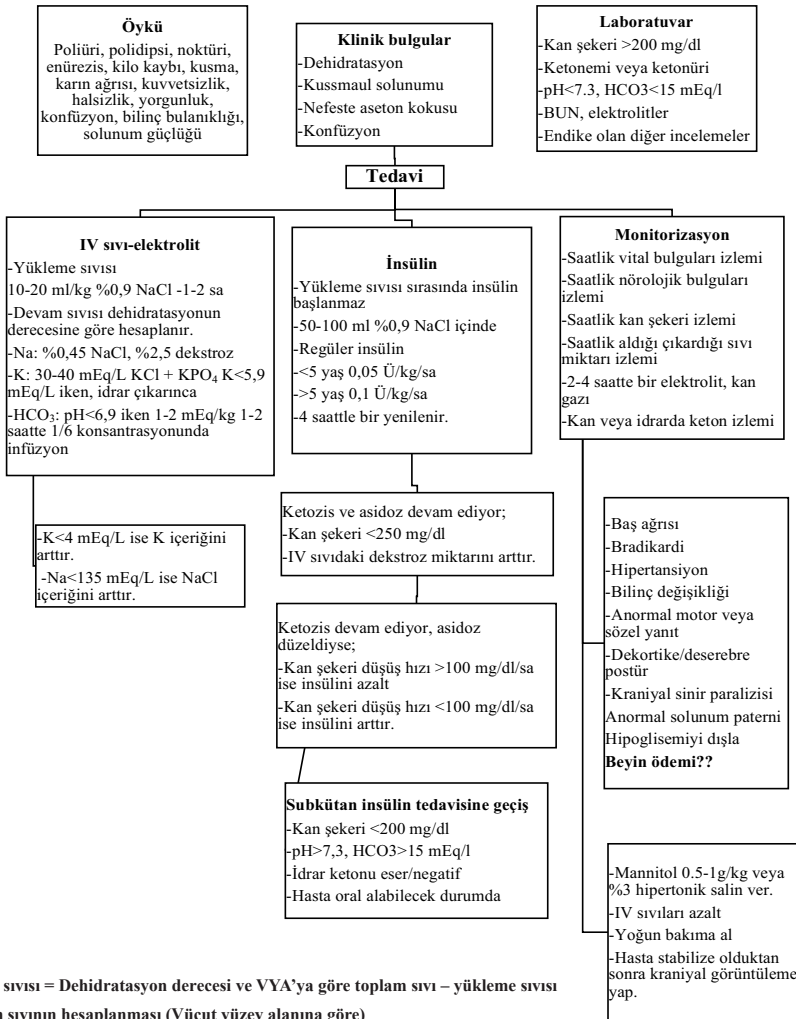
İnsülin, plastik ve cam yüzeylere yapıştığı için insülinli sıvı her dört saatte yeniden hazırlanmalı ve infüzyona başlamadan önce insülinli sıvı mayi seti içinden geçirilerek set doyurulmalıdır. Dört saatlik hesaplanan insülin 50-100 ml %0,9 NaCl içinde sabit bir hızla, tercihen infüzyon pompası ile verilmelidir.

Yükleme sıvısından sonra kan şekerinde belirgin düşüş gözlenir. Tedavinin ilk iki saatinden sonra kan şekeri düşüş hızı 50-100 mg/dl olmalıdır, ilk altı saatte kan şekeri düşüşü 600 mg/dl'nin üzerinde olmamalıdır. Tedavi ile hiperglisemi ketoasidozdan daha hızlı düzelir. Ketoasidoz, insülin tedavisi ile düzeldiği için kan şekerinin beklenenden hızlı düştüğü durumlarda ketoasidoz düzelene kadar insülin miktarı azaltılmamalı, sıvıdaki dekstroz miktarı artırılmalıdır. Kan şekeri <250 mg/dl olduğunda %10 dekstroz içeren sıvıya geçilmeli, gerektiğinde sıvının dekstroz konsantrasyonu kademeli olarak %12,5'e kadar artırılmalı, kan şekerinin 150-200 mg/dl arasında tutulması hedeflenmelidir.

İdrarda keton ölçümünde kullanılan keton çubukları nitroprussid reaksiyonu ile sadece aseton ve asetoasetatı gösterir. Oysa ki DKA'da kanda ilk ve en çok artan keton beta-hidroksibütirattır., asetoasetat ve aseton düzeyi daha düşüktür ve insülin tedavisi ile ketoasidoz düzelirken keton yapımı azalır, beta-hidroksibütirat asetoasetata dönüşerek idrar ile atılır. Bu nedenle idrardaki asetoasetat tedavinin başında az iken tedavi ile birlikte artar. Bu durum klinikte karışı-

mıza tedavi sırasında idrarda keton atılımının azalması yerine artması olarak çıkabilir; ketoasidoz tedavisine yanıtızsızlık olarak değerlendirilmemelidir.

Diyabetik ketoasidozun biyokimyasal parametreleri (glukoz, asidoz, anyon açığı, keton konsantrasyonu) düzelmiyor ise verilen sıvının yeterliliği, insülinin hazırlanması ile ilgili hatalar (insülin dozu, sıvının hazırlanma şekli, insülinli mayinin 4 saatte bir değiştirilmemesi) ve insülin direncine neden olan enfeksiyon gibi faktörler gözden geçirilmelidir. Bu faktörler gözden geçirildikten sonra ketoasidoz ve kan şekeri düzelene kadar insülin dozu arttırılmalıdır.



Şekil III. Diyabetik ketoasidozun tedavi algoritması

Subkutan İnsülin Tedavisine Geçiş

İntravenöz insülin tedavisi kesilerek subkutan kristalize insülin tedavisine geçmek için aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır.

- Vital bulguların stabil olması
- Kusma, karın ağrısı bulgularının düzelmesi, hastanın oral alabilecek durumda olması
- Asidozun düzelmesi ($\text{pH} > 7,3$, $\text{HCO}_3^- > 15$ mmol/L),
- Keton düzeyinin azalması, ketonürinin eser veya negatif olması
- Kan şekerinin 150-200 mg/dl olması

Yeni tanı DM’li olgularda başlangıç subkutan insülin dozu 1 Ü/kg/gün olup kristalize (regüler) insülin 6 saat arayla 4 dozda verilir. İnsülin infüzyonunu kesmeden, öğünden yarım saat önce kristalize insülin subkutan uygulanır, yarım saat sonra hastaya öğünü verilir ve insülin infüzyonu kesilir. Bir sonraki insülin dozundan önceki açlık kan şekeri ölçümüne göre tedavi dozu %10-20 azaltılarak veya arttırılarak uygulanır. 24-48 saatte yaklaşık günlük insülin dozu belirlenerek bazal-bolus insülin rejimine geçilir. Tanılı diyabetlilerde eski insülin dozlarına direkt geçiş yapılabilir. Subkutan insülin tedavisine geçildikten sonra hipoglisemi ve hiperglisemiyi engellemek için sık kan şekeri izlemine devam edilir, her sabah vücut ağırlığı ölçülür.

DKA Tedavisinin Komplikasyonları:

DKA tedavisinde görülebilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır. Morbidite ve mortalitesi en yüksek olan komplikasyon beyin ödemidir.

- Hipoglisemi
- Hipokalemi
- Hipofosfatemi
- Yetersiz hidrasyon, böbrek yetmezliği
- Fazla hidrasyon, pulmoner ödem
- Hiperkloremik asidoz
- Rabdomiyoliz
- Beyin ödemi

Beyin ödemi

DKA tedavisinin en önemli komplikasyonu beyin ödemi olup DKA ile başvuran olguların yaklaşık %0,5-%0,9'unda görülür. Beyin ödeminin %21-24'ü mortalite ile sonuçlanır, kurtulan olguların çoğu nörolojik sekel ile iyileşir. Beyin ödemi, en sık tedavinin 4-12. saatinde görülse de tedavinin herhangi bir döneminde veya nadiren tedaviyi başlamadan da gelişebilir. Beyin ödeme neden olan faktörler net değildir. Bazı çalışmalarda DKA tedavisinde serum osmolalitesinde meydana gelen ani değişimin ve sıvının hızlı verilmesinin beyin ödeme neden olduğu bildirilse de daha yeni çalışmalarda dehidratasyon ve serebral hipoperfüzyonun da beyin ödeme yol açtığı gösterilmiştir. Çocuklara özgü bir komplikasyondur, 20 yaş üzerinde olgu bildirilmemiştir.

Beyin ödemi riski taşıyan olgular

- < 5 yaş
- Yeni tanı diyabetliler
- Semptomları uzun süren diyabetliler

Beyin ödemi riskini arttıran faktörler

- Tanıda ağır asidoz olması
- Asidozun derecesine göre hipokapninin daha belirgin olması
- Serum üre nitrojen düzeyinin yüksek olması
- Tedavide bikarbonat kullanılması
- Tedavinin erken döneminde serum ozmolalitesinin belirgin azalması
- Serum sodyum konsantrasyonunun düşük olması
- İlk 4 saatte verilen sıvı miktarının fazla olması
- Sıvı tedavisinin ilk saatinde, yükleme sıvısı ile birlikte insülinin başlanması

Beyin ödemi tanısı için klinik kriterler kullanılır. Tedaviden önce de görülen bulgular beyin ödemi tanısında kullanılmaz. Bu kriterler tanısız, majör ve minör olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. 1 tanısız veya 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriterin sensitivitesi %92, yalancı pozitiflik oranı %4'tür. Santral sinir sistemi görüntülemesi beyin ödemi tanısı için bir kriter değildir, klinik olarak

semptomatik hastada kraniyal görüntüleme için tedavi geciktirilmemeli, tedaviye başlanmalı, hasta stabilize olduktan sonra görüntüleme yapılmalıdır.

Beyin ödeminin tanısal kriterleri

- Ağrılı uyarana anormal motor veya sözel yanıt
- Dekortike veya deserebre postür
- Kraniyal sinir paralizisi (III, IV ve VI)
- Anormal solunum paterni (inleme, Cheyne-Stokes solunumu, apne)

Majör kriterler

- Mental değişiklik, bilinç durumunda dalgalanma
- İntravasküler hacimde genişleme ve uykudan bağımsız olarak kalp hızında azalma (20/dk daha fazla)
- Yaşa uygun olmayan inkontinans

Minör kriterler

- Kusma
- Baş ağrısı
- Letarji, kolay uyandırılmama
- Diyastolik kan basıncının > 90 mmHg olması
- < 5 yaş

Beyin ödemi tedavisi

- Beyin ödeminden şüphelenildiği anda tedaviye başlanır.
- Baş, orta hatta olacak şekilde 30° yükseltilir.
- Sıvı tedavisinin miktarı 1/3'e düşülür. Hipotansiyon, serebral perfüzyon basıncını azaltır bu nedenle hipotansiyondan kaçınılmalıdır.
- Hiperozmolar ajanlar (mannitol veya %3 NaCl) yatak başında bulundurulmalıdır.
 - o İntravenöz mannitol 0,5-2 g/kg dozunda 10-15 dakikada verilir. Etkisi 15 dakikada başlar, 120 dakika sürer, gerekli görülür ise 30 dakika sonra doz tekrarlanabilir.

- o Mannitol tedavisine alternatif olarak intravenöz hipertonic salin (%3 NaCl) 2,5-5 ml/kg, 10-15 dakikada verilir. Bu tedavi mannitol uygulamasına 15-30 dakikada yanıt alınamayan hastalarda da uygulanabilir.
- Solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon gerekebilir, hazırlıklı olunmalıdır.
- Ensefalopati, ağır progresif baş ağrısı veya fokal nörolojik defisit olan hastalarda intrakraniyal hemoraji gibi acil cerrahi veya serebrovasküler tromboz gibi antikoagülan tedavi gerektiren durumları saptayabilmek için görüntüleme gereklidir. Ancak klinik olarak semptomatik hastada kraniyal görüntüleme için tedavi geciktirilmemeli, hasta stabilize olduktan sonra görüntüleme yapılmalıdır.

Tanılı Diyabetlilerde Tekrarlayan DKA'nın Engellenmesi İçin Yapılması Gerekenler

- İyi bir diyabet eğitimi vermek, eğitimi belli aralıklarla yinelenmek
- Düzenli diyabet izlemi
- Düzenli kan şekeri izlemi
- Özellikle insülin direncini arttıran (enfeksiyon, stres) durumlarda sık kan şekeri izlemi yapmak, kan şekeri yüksek izlendiğinde;
 - o İdrarda keton takibi yapmak
 - o İnsülin dozlarını arttırmak, ek doz insülin yapmak
 - o Sıvı ve elektrolit kaybının engellenmesi için oral sıvı alımını (su, soda) arttırmak
 - o Kusma, ishal gibi sıvı alımını bozan, sıvı kaybını arttıran durumlarda zaman kaybetmeden hastaneye başvurmak
- DKA'ya neden olan psikososyal nedeni belirlemek ve düzeltmek
 - o Aile ortamı
 - o Ailenin ve çocuğun diyabeti kabul etmesi
 - o Depresyon gibi psikolojik hastalıklar
 - o Yeme bozuklukları

KAYNAKLAR

1. Ardicli, D., Kandemir, N., Alikasifoglu, A., Ozon, A., & Gonc, N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(7-8), 635-64.
2. Brown TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J*. 2004;21(2):141-144.
3. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7): 694-700.
4. Demir F, Günöz H, Saka N, et al. Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):49-56.
5. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188-194.
6. Gesuita R, Maffei C, Bonfanti R, et al. Socioeconomic Inequalities Increase the Probability of Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: A 2014-2016 Nationwide Study of 2,679 Italian Children. *Front Pediatr*. 2020;8:575020.
7. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264-269.
8. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2013;14: 435-446.
9. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med*. 1998;31(1):41-48.
10. Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the incidence of diabetes and its implications. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1473-1474.
11. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA*. 2017;318(14):1358-1366.
12. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1261-e1318.
13. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1361-e1399.

14. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005;146(5): 688-692.
15. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med*. 1992;9(3):279-284.
16. Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):314-320.
17. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373(6):548-559.
18. Pinhas-Hamiel O, Sperling M. Diabetic ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. Basel, Switzerland: Karger; 2017:112-113.
19. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19): 2511-2518.
20. Ugale J, Mata A, Meert KL, Sarnaik AP. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):e103-e107.
21. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(11):2878-2894.
22. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):332-338.
23. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl. 27):155–177.
24. Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics*. 2004;113(1, pt 1): e57-e60.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

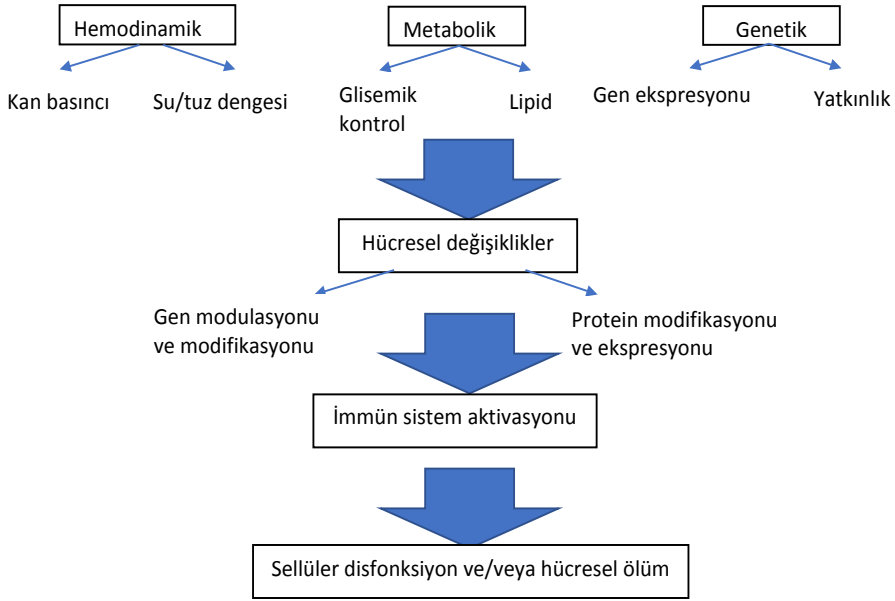
Dr. Dicle CANORUÇ EMET*, Dr. Nazlı GÖNÇ**

Tüm dünyada diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak diyabetin kronik komplikasyonlarının da daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonları yaşamı tehdit eden, yaşam kalitesini bozan bir seri organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Çocukluk çağında saptanan kronik komplikasyonlar nadir olmakla birlikte organ disfonksiyonlarının çekirdekleri küçük yaşta atılmaktadır. Bu nedenle çocuk sağlığı ile ilgilenen hekimlerin bu komplikasyonları bilmesi, tanınması ve gelişmesini engellemeye yönelik çalışması çok önemlidir.

Tip 1 diyabette kronik komplikasyon gelişiminde en önemli faktör hiperglisemiye maruz kalmanın derecesi ve süresidir. Literatürde geniş diyabet çalışmalarından biri olan DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) çalışmasında da tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalarda yoğun insülin tedavisi ile kronik komplikasyon sıklığında yaklaşık %30-70 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Ancak bazı diyabetlilerde sıkı glisemik kontrole rağmen kronik komplikasyonlar görülebilmektedir, bu durum patogeneizde başka faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (*Şekil 1*).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.



Şekil 1. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde etkisi olan faktörler

Diyabetin kronik komplikasyonlarını bu yazıda kronik metabolik komplikasyonlar ve kronik vasküler komplikasyonlar ana başlıkları altında inceleyeceğiz.

Kronik Metabolik Komplikasyonlar

Mauriac sendromu

Mauriac Sendromu kötü kontrollü diyabetin çocukluk çağına özgü kronik metabolik komplikasyonu olarak bilinir. Büyüme geriliği, gecikmiş puberte ve glikojen depo artışına bağlı hepatomegali ile karakterizedir. Uzun süre kötü glisemik kontrolü (özellikle HbA1c > %10) olan çocuklarda görülür. Büyüme geriliği patogenezi net olmamakla birlikte, uzun süre yetersiz insülin düzeyinin büyüme hormonu-IGF1 aksını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ağır Mauriac sendromu nadir görülür ancak puberte büyüme atağının yeterli olmaması ile kendini gösteren büyüme geriliği ve hepatomegali hafif formu olarak kabul edilebilmektedir.

Eklem hareketlerinde kısıtlılık

Çocuk ve ergenlik döneminde görülebilen diyabetin metabolik komplikasyonlarından biri de eklem hareketlerinde kısıtlılıktır ve periartiküler yumuşak dokuda kalınlaşma ile karakterizedir. Bir veya daha fazla eklem tutulumu hatta omurga hareketinde kısıtlılık şeklinde kendini gösterebilir. Kötü glisemik kontrol, büyüme geriliği ve mikrovasküler komplikasyon sıklığında artış ile direkt ilişkilidir. Son 20 yılda glisemik kontrolde belirgin iyileşme ile birlikte eklem hareketlerinde kısıtlılık görülme prevalansı çok azalmıştır.

Kronik Vasküler Komplikasyonlar

Tip 1 diyabette makrovasküler ve mikrovasküler tutulum ile karakterize kronik vasküler komplikasyonlar, morbidite ve mortalite ile yakın ilişkilidir. Makrovasküler komplikasyonlar ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar ve inme; mikrovasküler komplikasyonlar ise nefropati, retinopati ve nöropatidir.

Vasküler komplikasyonların patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı mekanizmalar suçlanmaktadır ve ana başlatıcı faktör kronik hiperglisemi kabul edilmektedir. Hipergliseminin tetiklediği ve patogeneizde rol oynadığı düşünülen süreçler a) ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşması ve birikmesi b) poliol yolağın uyarılması ve hücre içi sorbitol birikimi ile hücre metabolizmasının bozulması c) hücre içi protein kinaz C yolağının aktivasyonu d) reaktif oksijen türlerinin oluşumunda artış d) büyüme faktörleri ve sitokin gen ekspresyonlarında değişiklikler e) trombosit, makrofaj aktivasyonu ile vasküler inflamasyonda artış olarak sayılabilir.

Vasküler komplikasyonlar açısından bilinen en önemli risk faktörü glisemik kontrolün kötü olmasıdır, ancak diyabet süresi de komplikasyonların gelişmesi için ana belirleyicilerden biridir. Ayrıca puberte, kız cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite de vasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir. Son yıllarda kan şekeri izleminde glisemik değişkenliğin fazla olması da önemli bir etmen olarak kabul edilmektedir.

Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar çocukluk ve ergenlik döneminde genellikle klinik olarak bulgu vermez. Ancak fonksiyonel ve yapısal anormalliklerin erken dönem bulguları hastalığın başlangıcından hemen birkaç yıl sonra bile görülebilmektedir. Çocukluk ve ergenlik, yoğun eğitim ve tedavi ile vasküler komplikasyonların başlaması ve ilerlemesinin önlenilebileceği ve/veya

geciktirilebileceği çok önemli bir dönemdir. Aksi halde, yaşam beklentisini ve kalitesini azaltan hastalıklar ile karşı karşıya kalınacaktır. Bu hastalıklar:

- Diyabetik nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği ve hipertansiyon
- Diyabetik retinopatiye bağlı görme bozukluğu ve körlük
- Periferik nöropatiye bağlı ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü
- Postural hipotansiyon, gastroparezi, diyare, mesane parezisi ve otonom nöropatiye bağlı iktidarsızlık
- Makrovasküler tutulumla bağlı kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve inme

Diyabette uzmanlaşmış klinikler, diyabet yönetimindeki ilerlemeler ve iyi glisemik kontrol ile vasküler komplikasyon insidansında belirgin azalma sağlanmıştır. Bu azalmada risk faktörlerinin belirlenmesi ve komplikasyonlar için düzenli taramanın da önemi büyüktür. Ancak halen, vasküler komplikasyonlar, tip 1 diyabette morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.

Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Mikrovasküler komplikasyon gelişiminde en önemli risk faktörünün hiperglisemi olduğu bilinmektedir. Hiperglisemiye tüm vücut dokuları maruz kalmış olsa da, vasküler yaralanmaya bağlı değişiklikler tüm hücrelerde eşit oranda gerçekleşmez. Retinanın kılcal endotel hücreleri, glomerüler mezangial hücreler ve periferik sinirlerin Schwann hücreleri, glukozun hücre içine taşınmasını etkin bir şekilde kontrol edemedikleri için, hücre içi mekanizmaları indükleyerek hasara neden olan hiperglisemiye karşı savunmasızdırlar. Hiperglisemi endotel geçirgenliğinde artışa bağlı doku hasarına neden olmakta, ancak bu duruma hangi biyokimyasal ve metabolik mekanizmaların yol açtığı kesin bilinmemektedir. Yukarıda anlatılan vasküler komplikasyon patogenezindeki mekanizmalar hala kesinlik kazanmamıştır.

Diyabetik nefropati

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu diyabetik nefropati olup batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en yaygın nedenidir. Diyabetik nefropati, tip 1 diyabette mortalitenin artmasına neden olur. Bu nedenle erken evrede tanımak, önlemek ve tedavi etmek büyük önem taşır. Güncel kılavuz-

lar, Tip 1 diyabette diyabetik nefropati açısından yıllık taramanın 11 yaşından büyük ve/veya diyabet süresi 2-5 yıl olanlarda başlanmasını önermektedir. Diyabetik nefropati taraması idrarda albumin atılımı (mikroalbuminüri) ölçülerek gerçekleştirilir.

Mikroalbuminüri şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Spot idrarda albümin/kreatinin oranı: erkeklerde 2,5-25 mg/mmol veya 30-300 mg/g kreatinin ve kadınlarda 3,5-25 mg/mmol veya 42-300 mg/g kreatinin

veya

- 24 saatlik idrarda: 20-200 mcg/dk albümin atılım hızı veya 30-300 mg/gün albumin

Çalışmalar mikroalbuminüri taramasının 24 saat idrar toplayarak veya spot idrarda yapmanın tanısal açıdan fark oluşturmadığını göstermiştir. Bu nedenle mikroalbuminüri taramasının gün içinde rastgele bir zamanda alınan spot idrar örneğinde albümin/kreatinin oranına bakılarak yapılması güvenilir ve aynı zamanda daha kolaydır. Albumin atılımının egzersiz ile artması ve ortostatik özelliğinden dolayı sabah ilk idrar ile tarama yapmak daha doğru sonuç vermektedir. 6 aylık süre boyunca üç örnekten ikisinde artmış albümin atılımı saptanır ise albüminüri teşhisi konur. Egzersiz, enfeksiyon, böbrek hastalığı (IgA nefropati vb), akut ve ciddi hiperglisemi, ve menstrüasyonun yanlış pozitif sonuca neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Diyabetik nefropati, böbrek morfolojisi ve fonksiyonunda değişiklikleri tanımlayan beş evrede sınıflandırılır:

Evre 1 (hiperfiltrasyon evresi): Glomerüler filtrasyon hızı ve kapiller glomerüler basınçta artış ve normoalbuminüri ile karakterize başlangıç evresidir. Bu evrenin patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır.

Evre 2 (sessiz evre): Bu evrede renal fonksiyon bozukluğu veya albuminüri yoktur, glomerüler filtrasyon hızı korunmuştur. Ancak morfolojik olarak bazal membran kalınlaşması, mezengial kalınlaşma gibi yapısal değişiklikler vardır.

Evre 3 (mikroalbuminürik evre): Bu evrede 20-200 mcg/dk veya 30-300 mg/24 saat veya 30-300mg/g kreatinin albümin atılımı görülür. Mikroalbuminüri diyabetik nefropati gelişiminin en erken belirtici olarak kabul edilmek-

le birlikte son yıllarda aralıklı görülen mikroalbuminürinin geçici olabileceği ve kalıcı böbrek zedelenmesi ile sonuçlanmayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle mikroalbuminüri saptandığında geçici, aralıklı veya persistan olup olmadığını belirlemek gerekir. Persistan mikroalbuminüri 3-6 ay arasında üç ölçümden ikisinin mikroalbuminüri düzeyinde olması olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin geçici olması, normal kan basıncı, iyi glisemik kontrol ve normal lipid düzeyleri böbrek zedelenmesinin kalıcı olmayacağını göstergeleri olarak kabul edilebilir.

Evre 4 (makroalbuminüri evresi): Bu evrede idrarda albümin atılımı 200 mcg/dk veya 300 mg/24 saatten veya 300mg/g kreatinin'den daha fazladır. Uygun tedavi başlanmaz ise bu evre son dönem böbrek yetmezliğinin gelişeceğinin güçlü bir belirteci olarak kabul edilir.

Evre 5 (böbrek yetmezliği) üremi ve son dönem böbrek hastalığı ile karakterizedir. Bu hastalar için ya diyaliz ya da böbrek nakli gerekir.

Aşık proteinüri veya böbrek yetmezliği gibi ileri nefropati aşamaları, tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde nadir görülmesine rağmen, erken evrelerde görülen yapısal ve fonksiyonel böbrek değişiklikleri çocukluk çağına başlayabilir ve sıklıkla ergenlik döneminde de hızlı ilerler. Biyopsi çalışmaları, genç normoalbuminürik diyabetlilerde bazal membran kalınlaşması ve mezanjiyal genişleme gibi renal lezyonların saptanabileceği ve bu değişikliklerin albüminüri için öncül bulgular olduğunu göstermiştir. Nefropatinin ilerlemesi, glisemik kontrolün iyileştirilmesi, hipertansiyonun kontrol edilmesi ve kalıcı albuminüri varlığında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tedavilerinin başlanması ile geciktirilebilir. ACE inhibitörleri ve ARB'nin fetüs gelişimi üzerindeki etkileri nedeni ile ergen kadınlarda kullanırken gebelik olasılığı açısından dikkatli olunmalıdır.

Retinopati

Diyabetik retinopati, proliferatif ve non-proliferatif olarak sınıflandırılan, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan mikrovasküler bir hastalıktır. Dünyada halen önlenebilen görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. En önemli risk faktörleri diyabet süresi ve kötü glisemik kontroldür. Diyabetik retinopatinin geç evrelerine kadar diyabetlinin yakınması olmayabilir, bu nedenle yakınması olmasa dahi tüm

diyabetlilerin düzenli aralıklarla göz muayenesi yaptırması gerekmektedir. Retinopati ergenlikten önce çok nadir görülür bu nedenle taramaya tanıdan 5 yıl sonra ve/veya ergenlik döneminde başlanması ve yıllık tekrar edilmesi önerilir. Erken tanı, zamanında tedavi diyabete bağlı görme kaybı riskini önleme açısından çok önemlidir. Ağır retinopati, lazer fotokoagülasyon ve göz içi anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavileri ile tedavi edilebilir.

Nöropati

Diyabetik nöropati ile ilişkisi gösterilmiş en önemli risk faktörleri diyabet süresi ve kötü glisemik kontroldür. Erişkinlerin aksine, diyabetik nöropatili çocuk ve ergenler, hastalık sürecinin erken dönemlerinde oldukları için çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak çocuk ve ergenlerde subklinik nöropatiyi tanımak, ileri yaşlarda klinik nöropati insidansını azaltma veya geciktirme için erken müdahaleye olanak sağlar; bu nedenle çok önemlidir.

Periferik nöropati

Diyabetik nöropatiler içerisinde en sık görülen alt tip diyabetik sensörimotor polinöropatidir; periferik motor, duyu ve otonomik sinirlerde yaygın hasar ile karakterizedir. “Diyabetik nöropati” ve “periferik nöropati” terimleri de bu tip nöropatiyi ifade etmek için yaygın olarak kullanılır. Nöropati aşamalı meydana gelir ve önce eldiven-çorap tarzında duyu kaybı daha sonra hafif motor fonksiyon kaybı gelişir. Hastalar genellikle ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma ve paresteziden yakınır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tip 2 diyabetli gençlerde diyabetik sensörimotor polinöropati prevalansının tip 1 diyabet tanılı hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tip 1 diyabet tanılı tüm hastalar ergenlikte veya tanıdan 5 yıl sonra ve tip 2 diyabet tanılı hastalar tanıda ve daha sonra en az yılda bir kez diyabetik sensörimotor polinöropati açısından değerlendirilmelidir.

Değerlendirme, öykü ve fizik muayenede sıcaklık, ağrı, dokunma, titreşim duyarısının ve alt ekstremitte tendon reflekslerinin değerlendirilmesini içermelidir.

Otonom nöropati

Otonom nöropati çocuk ve ergenlik döneminde nadir görülür ancak otonomik disfonksiyonun subklinik bulguları diyabet tanısından hemen sonra bile görülebilir ve ergenlik döneminde artış gösterir. Otonomik disfonksiyon bulguları

kalp hızı değişkenliğinin, postural kan basıncı kontrolünün ve karanlığa pupil-ler adaptasyonun bozulmasını içerir. Semptomlar ve yapılacak değerlendirmeler etkilenen sisteme yöneliktir. Gençlerde otonom nöropati için risk faktörleri arasında uzun diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, obezite ve aldoz redüktaz gen (AKR1B1) polimorfizm varlığı yer alır.

Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlara göre daha uzun sürede ortaya çıkar, bu nedenle çocukluk yaş grubunda nadiren aşikar hale gelir. Ancak patofizyolojik temelleri ve erken belirteçleri ergenlik döneminde görülmeye başlar. Tip 1 diyabetli erişkinlerde en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu ve diyabetli popülasyonda kardiyovasküler komplikasyonların genel popülasyona göre çok daha sık ve yaklaşık 10-15 yıl erken görüldüğü düşünüldüğünde bu komplikasyonları erken tanı-maya ve önlemeye çalışmak çok önemlidir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından bilinen risk faktörleri kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetik böbrek hastalığıdır. Ek olarak sedanter yaşam, kötü beslenme, sigara, stres, uyku bozukluğu, depresyon ve obezite gibi yaşam tarzı ve davranış faktörlerinin de önemi büyüktür. Diyabetli çocuklarda yaşam boyu makrovasküler hastalık riskini azaltma stratejileri arasında sigaradan kaçınmak, hipertansiyon ve dislipideminin erken ve etkili tedavisi ve iyi glisemik kontrol yer alır.

Kılavuzlarda dislipidemi ve hipertansiyon açısından tarama önerilmektedir. Tip 1 diyabetli çocuklarda 11 yaşından itibaren dislipidemi taraması yapılır. Sonuçlar normal saptanırsa tarama her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Ailede hiperkolesterolemi, erken kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa veya aile öyküsü bilinmiyorsa taramaya 2 yaştan sonra başlanmalıdır. Taramada açlık lipid düzeylerini ölçmek ideal olsa da diyabetlileri aç bırakmak pratik değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda açlık olmadan lipid düzeyleri ile tarama yapılabileceği, sonuçlarda trigliserid veya LDL yüksekliği saptanırsa ise açlık lipid profilinin değerlendirilmesi önerilmektedir. LDL düzeyi >100 mg/dl olması halinde diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmeli, >130 mg/dl saptanması halinde ise (11 yaşından sonra) statin grubu ilaçlar başlanarak müdahale edilmesi önerilmektedir.

Kan basıncı yılda en az bir kere ölçülür. Hipertansiyon, sistolik ve/veya diastolik kan basıncının cinsiyet, yaş ve boya göre ≥ 95 'in üzerinde olması olarak tanımlanır. Hipertansiyon 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile doğrulanabilir. Diyabet ve hipertansiyonu olan çocuklarda ilk tercih olarak ACE inhibitörleri kullanılır.

Katarakt

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan önce veya tanıdan kısa süre sonra katarakt bildirilen çalışmalar vardır. Bu nedenle, herhangi bir görme bozukluğu varsa, tanıda kapsamlı ilk göz muayenesi yapılır. Aksi takdirde katarakt muayenesi diyabetik retinopati taraması sırasında yapılır.

Artan sıklığı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını bilmek ve erken dönemde tanımak oldukça önemlidir. Bu nedenle güncel klavuzlarda önerilen tarama ve izlem önerileri *Tablo I* ve *Tablo II*'de özetlenmiştir.

Tablo I. Vasküler komplikasyonlar için tarama önerileri ve risk faktörleri

	Taramaya başlama zamanı	Tarama yöntemi	Risk faktörleri
Nefropati	2-5 yıl diyabet süresi olan 11 yaşından büyük hastalar	İdrar albümin/kreatinin oranı	Hiperglisemi Kan basıncı yüksekliği Dislipidemi Sigara
Retinopati	2-5 yıl diyabet süresi olan 11 yaşından büyük hastalar	Fundal fotoğraf veya midriyatik oftalmoskop	Hiperglisemi Kan basıncı yüksekliği Dislipidemi Obezite
Nöropati	2-5 yıl diyabet süresi olan 11 yaşından büyük hastalar	Hikaye, fizik muayene	Hiperglisemi Obezite Yaş ve puberte Diyabet süresi Genetik
Makrovasküler hastalıklar	2-5 yıl diyabet süresi olan 11 yaşından büyük hastalar	2 yılda bir lipid profili, yıllık kan basıncı ölçümü	Hiperglisemi Kan basıncı yüksekliği Dislipidemi Sigara Obezite

Tablo II. *Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önerilen eşik değerler*

Eşik değerler	Öneriler
Boy, yaş ve cinsiyete göre kan basıncı ölçümünün > 90 persentil	Yaşam tarzı değişikliği
Yaşam tarzı değişikliğine rağmen kan basıncı ölçümünün > 90 persentil	ACE inhibitörleri veya diğer antihipertansifler Mikroalbuminüri varlığında ACE inhibitörü veya ARB
Boy, yaş ve cinsiyete göre kan basıncı ölçümünün > 95 persentil	ACE inhibitörleri veya diğer antihipertansifler Mikroalbuminüri varlığında ACE inhibitörü veya ARB
LDL > 100 mg/dl	Diyet ve yaşam tarzı değişikliği
LDL > 130 mg/dl	Statin grubu ilaçlar

KAYNAKLAR

1. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care 2021;44:S180-S99.
2. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19 Suppl 27:262-274.

TİP 2 DİYABET

Dr. Dicle CANORUÇ EMET*, Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU **

Diabetes mellitus (DM); hiperglisemi ile karakterize, endokrin/metabolik bir hastalıktır, etyolojik olarak çeşitlilik gösterir. Periferik insülin direncine ikincil, insülin salınımının artan metabolik ihtiyacı karşılayamaması kısaca, görece insülin eksikliği ile seyreden tipi, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olarak tanımlanır. Etiyopatogenizinin aydınlatıldığı yıllarda diyabetin bu tipinin daha çok orta-ileri yaş hastalığı olduğu düşünülürdü. İlerleyen yıllarda obezite sıklığının aşikar artışına paralel olarak, çocuk ve ergen yaş grubunda da görüldüğü belirlendi. Tanı yaşı T2DM prognozu açısından önemlidir. Erken yaşta başlayan T2DM’de daha sık morbidite ve düşük yaşam kalitesi görülmektedir. Bu durum daha uzun süre hiperglisemi maruziyetine bağlıdır ve uzun dönem komplikasyon riskinin artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle T2DM’yi erken dönemde önlemek, tanımak ve tedavi etmek oldukça önemlidir.

Epidemiyoloji

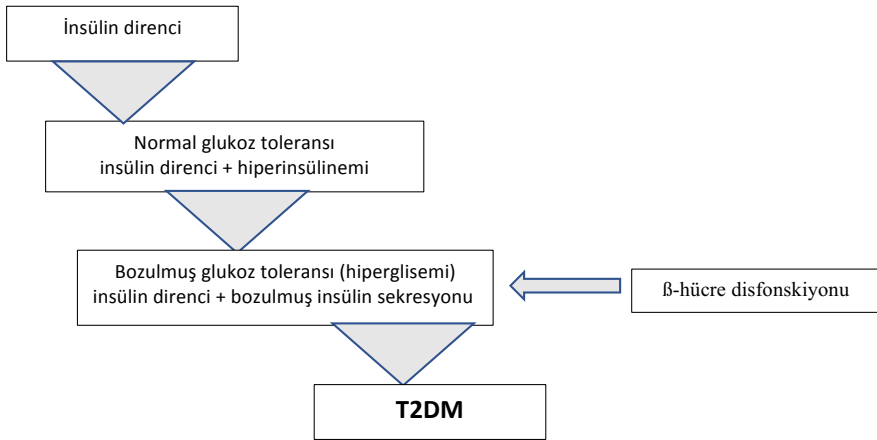
T2DM dünya genelinde hızla artan sıklığı ile erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve ergen yaş grubunda da önemli bir halk sağlığı sorunudur. T1DM’ye göre T2DM ile ilgili epidemiyolojik veriler daha azdır ancak yüksek riskli popülasyonlarda artık erken başlangıçlı diyabet tanısının önemli bir kısmını T2DM’nin oluşturduğu bilinmektedir. Geçmişte, diyabeti olan çocuk ve ergenlerin neredeyse tamamının T1DM olduğu, T2DM veya diğer nadir diyabet formlarının sadece % 1-2 oranında olduğu kabul edilirken, son yıllarda bu durum değişmiştir. Farklı popülasyonlardan bildirilen çalışmalarda T2DM insidansı 1-51/1000 gibi geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Patofizyoloji

T2DM, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. T2DM patogeneğinde periferik insülin direnci, bununla birlikte göreceli olarak insülin sekresyonunun azalması ve karaciğerde glukoz üretiminin artışı söz konusudur. Hastalık başlarında insülin direnci artmış insülin sekresyonu (hiperinsülinemi) ile kompanse edilirken ilerleyen dönemde β -hücre disfonksiyonu ve insülin salgılanmasında görece azalma sonucu T2DM gelişir (Şekil 1). T1DM'den farklı olarak otoimmünite ve mutlak insülin eksikliği hastalık patofizyolojisinde rol oynamaz.



Şekil 1. Tıp 2 DM gelişimi

Multifaktöriyel bir hastalık olan T2DM için bilinen en önemli risk faktörü obezitedir. Bunun yanında genetik, puberte, cinsiyet, çevresel epigenetik ve intrauterin faktörler de T2DM gelişiminde önemlidir.

Obezite

Obezite ilişkili insülin direncinin tüm yaş gruplarında T2DM için önemli bir tetikleyici olduğu kabul edilir. Vücut kitle indeksinin artışı ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır, ancak yağ dağılımındaki farklılığın da etkisi büyüktür. Özellikle insülin direnci ile ilişkilendirilen visseral yağ miktarıdır. Obez çocuk ve ergenlerin insülin düzeylerinin yüksek olduğu ve insülin-bağımlı glukoz metabolizmalarının obez olmayanlara göre farklılıklar gösterdiği

bilinmekle birlikte obez çocuk ve ergenlerin hepsinde T2DM görülmez. Bu durum bize T2DM gelişiminde bireyin insülin sekresyon kapasitesinin ve insülin direncine neden olan mekanizmaların düzenlenmesinde genetik varyasyonun önemini gösterir.

Genetik faktörler

T2DM, poligenik kalıtılan bir hastalık olup genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar. İkiz, aile ve popülasyon çalışmalarından elde edilen veriler T2DM’de genetik faktörlerin rolünü açıkça ortaya koyar. Tek yumurta ikizlerinde T2DM açısından % 80-100 oranında konkordans saptanmıştır. Bir ebeveynin diyabetli olması T2DM görülme riskini % 30-40, her iki ebeveynin de diyabetli olması % 70, ailesinde T2DM tanısı olması ise riski 3,5 kat artırır. Ek olarak T2DM insidansında toplumlara ve ırklara göre belirgin farklılık olması da genetik yatkınlığın önemini vurgular. Son iki dekada artan genom çalışmalarında, T2DM ile ilişkili birbirinden bağımsız 75 farklı gen lokusu tanımlanmıştır (*Tablo 1*).

Tablo 1. T2DM’e yatkınlık yarattığı en iyi bilinen genler

Fonksiyon	Genler
β-hücre sayısında azalma	<i>CDKAL1, CDKN2A, CDKN2B</i>
β-hücre disfonksiyonu	<i>MTNR1B, TCF7L2, KCNJ11</i>
Obeziteden bağımsız artmış insülin direnci	<i>IRS1, PPARG</i>
Obezite ilişkili artmış insülin direnci	<i>FTO</i>

Literatürde tanımlanmış en önemli T2DM duyarlılık geni TCF7L2’yi kodlayan gendir. *TCF7L2*, β-hücresinde aktif Wnt sinyalinde görev alan transkripsiyon faktörünü kodlar ve riskli allel varlığı insülin sekresyonunun azalmış olması ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin etkisinde görev alan proteinleri (IRS 1, IRS 2) kodlayan ve mutasyonları monogenik diyabete neden olan gen (*HNF1A, HNF1B, HNF4A*) polimorfizmleri de artmış T2DM riski ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde *KCNQ1, SLC30A8, HHEX, CDKN2A/B* ve *IGF2BP2* gen lokuslarının da T2DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. T2DM’ye yatkınlık yarattığı gösterilen bu gen lokuslarının çoğunun, pankreas gelişimi, β-hücre fonksiyonu ve insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu

bilgiler ışığında T2DM patogenezinde β hücre disfonksiyonunun insülin direncine eş veya daha önemli bir rol oynadığı kabul görmeye başlanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar T2DM'nin sadece %10'unun genetik komponentini açıklayabilmiş olsa da, hastalık patogenezinde rol oynayan genlerin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar yoğun şekilde devam etmektedir.

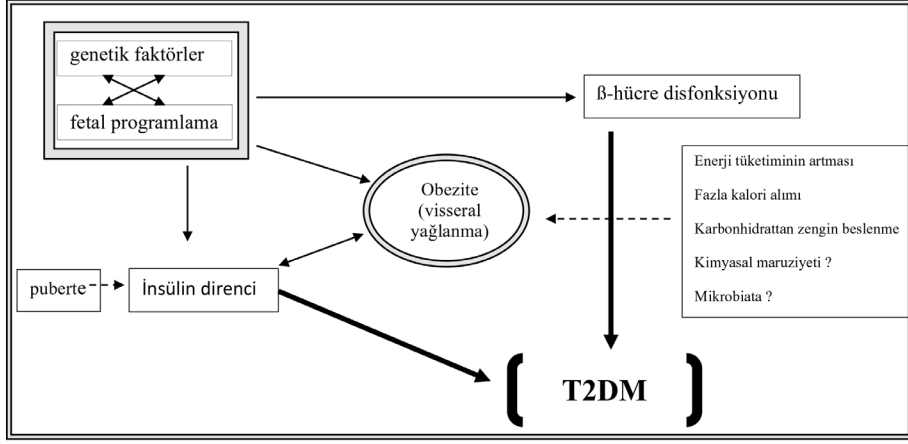
Çevresel ve epigenetik faktörler

Son yıllarda dünya genelinde T2DM sıklığı hızlı arttı. Gen havuzundaki değişikliklerin herhangi bir hastalık insidansına bu kadar hızlı yansıyamayacağı düşünüldüğünde, T2DM insidansındaki artış hastalık patogenezinde çevresel faktörlerin önemini vurgular. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğumda baş çevresinin küçük olması ve annenin gebelikte yetersiz beslenme ile glukoz intoleransı veya T2DM ilişkisi kapsamlı çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu çalışma verileri 20. yüzyılın başlarında David Barker ve arkadaşları tarafından tanımlanan 'Barker hipotezini (fetal programlama) de destekler. Barker hipotezi, fetusun beslenmesi ile intrauterin büyüme-gelişme ve erişkin dönemde görülen kronik hastalıklar arasındaki ilişki olduğunu savunur. İntrauterin dönemde fetusun ve annenin beslenmesindeki yetersizlik, insülin direnci, endokrin pankreas gelişim bozukluğu, β -hücre kapasitesinde azalma ve kortizol sekresyonunun artışı ile T2DM'ye yatkınlık yaratır. Fetusun aşırı beslenmesi doğum ağırlığının fazla olmasına neden olur. Diyabetli anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının fazla olması beklenen bir bulgudur ve bu bebeklerin ilerleyen dönemde T2DM riski yüksektir. Çocukluk döneminde yüksek karbonhidratlı beslenmenin, anne sütü alamamanın ve anne sütünün erken kesilmesinin de obezite ve T2DM riskini arttırdığı bilinir.

Çocukluk çağında T2DM'in ortalama tanı yaşı büyüme hızının yüksek olduğu 13,5 yaştır. Büyüme ve cinsiyet hormonlarının artışının insülin direncinin gelişiminde risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir.

Kesin olmamakla birlikte bazı çalışmalarda arsenik, kalıcı organik kirleticiler, annenin gebelikte nikotin, fitalat, bisfenolA ve pestisit maruziyeti ile T2DM riski arasında ilişki olduğunu gösteren veriler de mevcuttur. Son yıllarda mikrobiom ile obezite arasında ilişki olduğunu savunur çalışmalar da hızla artmaktadır.

T2DM etiyolojisinde genetik varyasyonun rolüne ek olarak çevresel faktörler ve beslenmenin neden olduğu DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik faktörlerin de rol oynadığı giderek daha fazla kabul görmeye başladı ve bu konuyu destekler çalışmalar giderek artmaktadır.



Şekil II. T2DM gelişimini etkileyen faktörler

Çocuk ve Ergenlerde T2DM'in Özellikleri

T2DM, insülin direnci nedeni ile insülin sekresyonunun artan metabolik ihtiyacı karşılayamaması sonucunda gelişir. İnsülin direncine dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, yağlı karaciğer gibi metabolik bozukluklar eşlik edebilir. T2DM'li olgularda başlangıçta insülin düzeyi artmıştır, hastalığın ilerleyen evrelerinde insülin düzeyinde belirgin düşme saptanır. Pubertede T2DM tanısı alan olgular erişkin dönemde tanı alanlarla karşılaştırıldığında, tanı anında insülin düzeyindeki azalmanın daha belirgin olduğu ve ilerleyen dönemde tanıdan insülin bağımlı olmaya kadar geçen sürenin daha kısa olduğu farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca puberte döneminde tanı alan T2DM'li olgularda, T1DM'in aksine tanı anında diyabet ve obezite ile ilişkili komorbiditeler sıktır. Bu açıdan T2DM'in önlenmesi, erken tanısı ve tedavisi önemlidir.

Tip 2 Diyabetin Önlenmesi

T2DM'ye yönelik birincil (primer), ikincil (sekonder) ve üçüncül (tersiyer) koruma yöntemleri vardır.

Primer koruma T2DM ve komplikasyonları açısından risk altında olan çocukları tanımayla ve risk faktörlerini ortadan kaldırmaya odaklanmıştır. Tüm dünyada özellikle son 20-30 yılda adolesan ve çocukluk çağı T2DM insidansındaki hızlı artışın en önemli nedeni obezite olarak kabul edilir. Bu nedenle T2DM'e yönelik primer koruma stratejilerinden en önemli ve etkilisi obeziteyi önleme ve tedavi etmektir. Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Görev Gücü 6 yaş ve üzerindeki çocukların obezite açısından taranmasını ve obez çocukların diyet, fiziksel aktivite, davranışsal danışmanlık içeren programlara dahil edilmesini önermektedir. Farklı çalışmalar ile obezite risk faktörleri üzerine ev ve okul temelli yapılan müdahalelerin vücut kitle indeksinde, obezite prevalansında ve açlık insülin düzeyinde belirgin düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bu açıdan erken dönemde risk faktörüne sahip çocukları tespit edip yaşam tarzı değişiklikleri ile risk faktörünü ortadan kaldırmak oldukça önemlidir. Yaşam tarzı değişikliği obezite/T2DM önlenmesinin en temel ve olmazsa olmaz koşuludur. Yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı sağlansa da bunu idame ettirmek konusunda hastalar ve aileleri zorlanmaktadır. Erişkinlerde ciddi yan etkiye neden olmadan T2DM'e ilerlemeyi yaklaşık % 30 oranında azalttığı bilinen metforminin adolesan yaş grubunda kullanımı ile ilgili uzun dönem çalışma bulunmazken kısa sürede ciddi obezitesi olan adolesanlarda kilo vermede orta derecede etkili bulunmuş ve bozulmuş glukoz toleransı olan gençlerde hiperinsülinemide iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Çocuk ve adolesan yaş grubu obez bireylerde, T2DM riskini azaltma konusunda uzun dönem sonuçları olup konsensüs sağlanmış bir farmakolojik ajan olmadığından yaşam tarzı değişikliği bilinen en etkili yöntem olmayı sürdürmektedir.

İkincil (sekonder) koruma ise T2DM gelişiminin erken dönemde saptanması için tarama yapılmasıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD), puberte başlangıcından veya 10 yaşından sonra obez veya fazla kilolu çocuk ve adolesanların aşağıda tanımlanmış risk faktörlerinden en az birinin varlığı durumunda T2DM için taranmasını önerir:

- Birinci veya ikinci derece akrabasında T2DM tanısı olması
- T2DM açısından yüksek riskli etnik kökeni olması (Amerikan yerlisi, Afrikalı Amerikalı, Latin, Asyalı Amerikalı vb)
- Annede gestasyonel diyabet varlığı

- İnsülin direnci belirtileri veya insülin direnciyle ilişkili durum varlığı (ör. hipertansiyon, dislipidemi, akantozis nigrikans, polikistik over sendromu veya gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı)

ADA, vücut kitle indeksi giderek artan grupta diyabet bulgusu gelişme de en fazla üç yıllık aralar ile taramanın tekrar edilmesini önerir. Diyabet düşündürür semptom (poliüri, polidipsi, ciddi kilo kaybı vb) gelişmesi halinde ise hemen tarama tetkiklerinin yapılması gerekir. Tarama açlık plazma glukozu, HbA1c ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılır. Olguların bir kısmında tarama test sonuçları diyabet kriterlerini karşılamaz ancak normal kabul edilmeyecek kadar yüksektir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT), normal glukoz homeostazı ile diyabet arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluklarıdır. ADA, BAG ve BGT olan hastaları ‘prediyabet’ olarak değerlendirir. Bu hastalar obezse T2DM ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riskleri belirgin artmıştır.

Prediyabet, aşağıda belirtilmiş ADA kriterlerine göre tanımlanır:

- BAG: açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında ise
- BGT: OGTT’inde 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL arasında ise
- HbA1c % 5,7- % 6,4 arasında ise (*Test NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) sertifikalı bir laboratuvar, DCTT (Diabetes Control and Complications Trial) standardize bir metotla yapılmış olmalıdır*)

Obez ergenlerde prediyabet çoğunlukla geçicidir. Puberte ilişkili fizyolojik insülin direncinin ortadan kalkması ile prediyabet tanısı olan obez ergenlerin yaklaşık % 60’ında glukoz metabolizma bozukluğu iki yıl içerisinde düzelir. Farklı etnik kökenli ergenlerde farklı oranlar olsa da Avrupa’da yapılmış çalışmada prediyabet tanısı olan ergenlerin sadece %2’sinin takip eden beş yıl içerisinde T2DM geliştirdiği gösterilmiştir. Prediyabet tanısının kalıcı olacağının ve T2DM’ye ilerleyeceğinin ön önemli göstergesi kilo alımının devam etmesidir. Kilo alımını engelleyecek ve vücut kitle indeksini azaltacak müdahaleler, yaşam tarzı değişiklikleri bu açıdan da çok önemlidir. Şu zamana kadar literatürde prediyabeti olan adolesanlarda metformin vb farmakolojik ilaç kullanımının T2DM’e gidişi azalttığına dair kanıt yoktur. Bu nedenle prediyabeti olan ergenlerde hayat tarzı değişikliği ile karbonhidrat ve kalori alımının azaltılması, hareketli yaşamın özendirilmesi en önemli yaklaşımdır.

T2DM Klinik Özellikleri ve Tanısı

Obezite T2DM'nin bilinen en önemli risk faktörüdür. T2DM tanılı çocuk ve ergenlerin yaklaşık % 85'i obez veya fazla kiloludur. Puberte döneminde fizyolojik olarak insülin direncinde meydana gelen artma nedeni ile vakaların büyük kısmı bu dönemde tanı alır. T2DM, T1DM'ye göre daha yavaş gelişir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda, T2DM'in yaklaşık % 40'ı asemptomatik bireylerin taranması ile saptanırken, %50-70 kadarı ketoz veya asidoz olmaksızın diyabet semptomları ile, %5-12'si ise ağır diyabetik ketoaisodoz veya hiperozmolar hiperglisemik koma ile tanı alır. Hastaların çoğunda insülin direncinin önemli göstergesi olan akantozis nigrikans görülür. T1DM'nin aksine T2DM'li olgularda hipertansiyon, polikistik over sendromu, yağlı karaciğer ve uyku apnesi gibi komorbiditelerin tanı sırasında görülme ihtimali yüksektir.

Tanı iki aşamalıdır, öncelikle diyabet tanısının konması gerekir daha sonra tipinin belirlenmesi gerekir. ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) 2018 kılavuzu, diyabet tanısı için kan şekeri ölçümü ve diyabet semptomlarının varlığına dayanan ADA (*American Diabetes Association*) kriterlerini kullanmayı önerir (*Tablo II*).

Tablo II. Diyabet tanı kriterleri (ADA)

1. Hiperglisemik koma veya diyabetin klasik semptomları ile birlikte plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl
veya
2. En az 8 saatlik açlık sonrası plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl *
veya
3. Oral glukoz tolerans testi 2. saat tokluk plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl * (<i>Test 1,75 g/kg (max 75 gr) anhidroz glukoz içilerek yapılır</i>)
veya
4. $HbA1c \geq \% 6,5$ (<i>Test NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) sertifikalı bir laboratuvarında, DCTT (Diabetes Control and Complications Trial) standardize bir metotla yapılmış olmalıdır</i>) **

* Hiperglisemi semptomu yokluğunda bu kriterler farklı bir gün tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

** $HbA1c$ değerinin % 6,5'in altında olması glukoz değerleri kullanılarak konan diyabet tanısını dışlamaz, çocukluk çağı diyabet tanısında sadece $HbA1c$ değerinin kullanımı tartışmalıdır.

Hastada hiperglisemi saptanmış ancak semptomu yoksa, bir sonraki gün tetkikin tekrar edilmesi ve tanının doğrulanması gerekir. Erişkin kılavuzlarından uyarlanmış HbA1c kriteri pediatrik çalışmalar ile doğrulanmamıştır, bu nedenle ISPAD tanı için yalnız HbA1c'ye güvenme konusunda tedbirli olunmasını tavsiye eder. Stres dönemlerinde görülen ve öncesinde hiperglisemi semptomları olmayan geçici hiperglisemi durumu, diyabet için tanı koydurucu değildir.

Çocuk ve ergenlerde obezitenin artması zor olan diyabet sınıflamasını daha da karmaşık hale getirmiştir. Diyabet tanısı alanların %7-10'unun yanlış sınıflandırıldığı düşünülmektedir.

Diyabet tanısı alan bir çocukta VKİ >85p üzerinde, tanı yaşı >10 yaş, ailede yoğun T2DM öyküsü var, fizik muayenede akantozis nigrikans mevcut, tanı anında insülin direnci bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz) saptanır, iki veya daha fazla sayıda otoantikör negatif bulunmuş ise T2DM düşünülmelidir. Tanı anında ve tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde serum c-peptid ve insülin düzeyi ölçümü T2DM ve T1DM'de benzerlik gösterebilir. T2DM'li olgularda tanı anında β hücrelerindeki glukoz toksisitesi nedeniyle c-peptid düzeyi düşük saptanabilirken, T1DM'de balayı döneminde normal saptanabilir. Ancak tanıdan 12-14 ay sonra hala devam eden normal c-peptid düzeyi T1DM ile uyumlu değildir. Gerçekte T1DM ve MODY olup fazla kilolu veya obez hastalar klinik olarak T2DM tanısı alabilmektedir. Irk ve etnik kökene göre farklılıklar olmakla birlikte yapılan çalışmalarda klinik olarak T2DM tanısı almış hastaların % 10 ila % 20'si kadarında çoğunlukla adacık hücre antikoru olmak üzere diyabet otoantikör varlığı saptanmıştır. Bu nedenle diyabet tanısı konduktan sonra, klinik T2DM düşündürse de tüm hastalarda en az iki diyabet otoantikörünün taranması önerilir. Otoantikör varlığı insülin ihtiyacının hızlı gelişeceğinin ve diğer otoimmün hastalıkların gelişebileceğinin göstergesi olarak görülür. Ketoasidoz, ciddi kilo kaybı ile başvuran klinik T1DM düşündüren obez/fazla kilolu hastalarda da mutlaka diyabet otoantikörleri bakılmalıdır. Bu hasta grubunda da benzer olarak klinik T1DM'ye uysa da altta yatan T2DM olabilir ve iyi glisemik kontrol ile insülin tedavisi kısa sürede kesilebilir.

T2DM Tedavisi

Çocuk ve adolesan yaşta başlayan T2DM'nin uzun dönem sonuçlarına ilişkin veriler yetişkinlere göre çok daha azdır. T2DM'li çocuk ve ergenleri erken

dönemde tanınmanın ve tedavi etmenin, uzun vadeli sonuçları iyileştireceği düşünülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. T2DM tedavisinin amaçları; karbonhidratlı ve yüksek kalorili beslenmeyi azaltıp, fiziksel aktivite ve egzersiz kapasitesinde artış sağlayarak vücut ağırlığını normal aralığa getirmek, normoglisemi sağlamak ve böylece gelişebilecek komorbiditeleri (hipertansiyon, dislipidemi, nefropati, uyku bozuklukları ve karaciğer yağlanması gibi) önlemektir. Bu amaçları sağlamak için kan glukoz düzeylerinin izlemi düzenli olmalı; açlık ve tokluk kan glukoz değerleri kayıt edilmelidir. İzlemin sıklığı, olgunun glisemik durumuna göre belirlenir. Tedavi planında hipoglisemi riski olan ilaç kullanmayan ve metabolik kontrolü iyi olan hastalarda tedavi değişikliği veya hastalık durumu dışında sık rutin kan şekeri takibi gerekmez. ISPAD, T2DM'li gençler için HbA1c hedefinin bazı özel gruplarda < % 6,5, onun dışında <%7 olmasını önermektedir. Bu hedefi sağlamak için tedavide yaşam tarzı, diyet ve aktivite değişikliği ve farmakolojik ajanlar kullanılır. Ancak tedavi amaçlarını sağlamanın en önemli yolu kişiye kendi diyabetini yönetebilecek eğitimin verilmesidir.

Yaşam tarzı, fiziksel aktivite ve diyet değişiklikleri

T2DM yönetiminde en önemli basamak yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasıdır. Bu değişimler diyet düzenlenmesini ve fiziksel aktiviteyi arttırmayı kapsar. T2DM için risk yaratacak yaşam şekli genellikle diğer aile üyelerinde de görüldüğünden, mutlaka ailenin tüm fertleri yaşam tarzında benzer değişiklik açısından teşvik edilmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerini uygulamak zordur, bu nedenle verilecek eğitim ve danışmanlık, yaşam tarzında kademeli iyileştirme hedeflemelidir. Aileler bu sürece dahil edilmeli ve çocuğun yaptığı herhangi bir iyileşmeyi pekiştirici davranmalıdır.

Ailelere beslenme danışmanlığı verilmeli ve ailenin yapısına göre bireysel düzenlenmelidir. Her çocuğa göre gerçekçi kilo verme hedefleri belirlenmelidir. Bu süreçte ailenin ve çocuğun yaşayabileceği psikososyal strese yönelik destek sağlamak da sürecin devamlılığını sağlamak açısından çok önemlidir. Diyet önerilerinde genel ilkeler, kademeli kilo kaybını sağlamak için kalori tüketiminde azaltmayı, şekerli içeceklerin tüketilmemesini, meyve ve sebze tüketiminin artmasını, işlenmiş gıdalar ve basit karbonhidratların azaltılmasını, düşük glisemik indeksli yiyeceklerin tercih edilmesini ve porsiyonlarda azalmayı içerir.

Güncel kılavuzlar çocuk ve adolesan yaş grubunda okulla ilgili olmayan ekran maruziyetinin günde iki saatin altında olmasını ve günde en az 60 dakika orta şiddette egzersiz yapılmasını önermektedir. T2DM'li çocuk ve adolesanlarda düzenli fiziksel aktivite, daha düşük HbA1c ve vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda kilo kaybına yol açan ciddi yaşam tarzı müdahalelerinin vücut kompozisyonunda ve kardiyovasküler risk faktörlerinde önemli iyileşme gösterdiği saptanmıştır.

Medikal tedaviler

Tüm hastalara medikal tedaviden önce yaşam tarzı müdahalesi yapılmalıdır. T2DM'li çocuk ve adolesanlarda yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen metabolik kontrol sağlanamadığında medikal tedaviye ihtiyaç duyulur. Çocuk ve adolesanlarda T2DM tedavisinde ilk basamakta kullanımı önerilen ilaç metformindir. Yaşam tarzı müdahalesi ve metformin ile hedeflenen glisemik kontrol sağlanamadığında veya metformin kullanımının kontraendike olduğu hastalarda insülin kullanımı önerilir. Dünyadaki çoğu ülkede çocuk ve adolesan yaş grubu T2DM'de kullanımı onaylı iki ilaç metformin ve insülinidir. Ancak GLP-1 reseptör agonisti, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi yeni nesil ajanlar ile yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yaş grubu T2DM olgularında 2019 yılında FDA tarafından liraglutid kullanımı onaylanmakla birlikte henüz rehberlerde kullanımı ile ilgili kanıta dayalı bilgi yoktur.

Metformin, periferik dokularda insülin aracılı glukoz alımını artırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılayarak hipergliseminin düzelmesine yardımcı olur. Hipoglisemi riski yoktur. Diğer diyabet ilaçlarının tersine metformin kilo kaybına neden olur ve bu açıdan avantajlıdır. Çoğu klinikte T2DM tanılı çocuk ve ergenlerde kontrendikasyonu yoksa ve hasta metabolik olarak stabil ise, yaşam tarzı değişikliklerinin yanında başlangıç farmakolojik tedavisi olarak metformin önerilmektedir. Kılavuzlarda başlangıç tedavi planının metabolik duruma göre seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

- Asemptomatik ve HbA1c < % 8,5 olan hastalarda metformin monoterapisi
- Diyabetik ketoasidoz olmadan hiperglisemi semptomları olan ve HbA1c $\geq$ 8,5 olan hastalarda metformin+insülin tedavisi

- Ketoz veya ketoasidoz varlığında sadece insülin tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye metformin ancak ketoz düzeldikten ve plazma glukoz düzeyi normale veya normale yakın düzeylere düştükten sonra eklenmelidir.

Metformin güvenli sayılacak bir ilaçtır, ciddi yan etkisi nadirdir, düşük oranda laktik asidoz riski taşır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, siroz, böbrek yetmezliği, kalp ve solunum yetmezliği olan ve kontrast madde ile radyolojik tetkik uygulanan hastalarda laktik asidoz riski nedeni ile kontraendikedir. Tedaviye başlamadan önce böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir. Transaminaz düzeyleri normalden 2,5 kat fazla veya ciddi kreatinin yüksekliği saptanması durumunda metformin tedavisi önerilmez. Yaygın yan etkiler arasında ise hafif ishal, mide bulantısı, hazımsızlık, gaz ve zamanla azalan karın ağrısı bulunur. Yan etkileri en aza indirmek için başlangıç dozu yemeklerle birlikte 500 mg/gün'dür. Doz haftada 500 mg'lık artışlar ile tolere edildiği ölçüde maksimum 2000 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Günde iki doz şeklinde verilir ancak iki doza uymakta güçlük çeken hastalarda, günde bir kez uygulanan uzun süreli metformin preparatları düşünülmelidir. Tanıdan sonra erken dönemde tek başına metformin ile metabolik kontrol sağlanır. Metformin alan hastalarda B12 vitamini ve folik asit emilimi etkilenir bu nedenle günlük multivitamin almaları önerilir. Metformin alan ve elektif cerrahi planlanan hastaların, ameliyattan 24 saat önce metformini kesmesi ve işlemiden 48 saat sonra ilaca devam etmesi önerilir.

Metformin ile glisemik hedeflere ($AK\dot{S} < 130$ mg/dl ve $HbA1c < \%7$) ulaşamadığında tedaviye çocuk ve adolesanlarda onaylı iki ilaçtan (insülin vs liraglutid) birinin eklenmesi düşünülebilir.

Ketozis/ketoasidoz veya $HbA1c > \% 8,5$ olan hastalarda tedaviye insülin ile başlanması gerekir. Farklı insülin rejimleri kullanılabilir, ancak günde bir kez orta etkili veya bazal insülin (0,25-0,5 ünite/kg başlangıç dozu) iyi tolere edilir, hipoglisemi riski daha düşüktür ve genellikle metabolik kontrolü sağlar. Yeni tanı T2DM hastalarında yoğun insülin tedavisi ile kan şekerinin erken normalleşmesi sağlanır. İnsülin kullanırken kilo alımına ve T1DM'deki kadar olmasa da hipoglisemiye dikkat etmek gerekir. Tabloya asidoz eşlik etmediği sürece insülin ile aynı anda metformin başlanabilir. Glisemik kontrolü kaybetmeden insülin tedavisinden metformin monoterapisine geçiş 2-6 hafta içinde metformin dozunu kademeli arttırılarak ve her doz artırıldığında insülin %

KAYNAKLAR

1. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology by Mehul T. Dattani, Charles G. D. Brook, 2020, Diabetes Mellitus, 583-671.
2. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care 2021;44:180-199.
3. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:262-274.
4. *Sperling pediatric endocrinology 2020 5th Edition* Mark A. Sperling, 2020; Diabetes Mellitus, 815-885.
5. *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th Edition Shlomo Melmed, Los Angeles, CA, USA, Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus, Therapeutics of Type 2 Diabetes Mellitus. 2020;1349-1402.

PANKREAS BETA HÜCRE FONKSİYONLARININ GENETİK BOZUKLUKLARI (MODY VE NEONATAL DİYABET)

Dr. Doğuş VURALLI KARAOĞLAN*

MODY (Maturity onset diabetes of the young) Sendromları

MODY (Maturity onset diabetes of the young), klasik olarak 25 yaşından önce başlayan, insülin bağımlı olmayan, otozomal dominant kalıtım gösteren oto-antikor negatif diyabet olarak tanımlanır. Bu tanım her zaman doğru değildir çünkü başlama yaşı ve insülin gereksinimi değişkenlik gösterir. MODY teriminin de son dönemlerde kullanımı azalmıştır. Bu terim yerine beta hücre fonksiyon bozukluğu başlığı altında mutasyonun bulunduğu genin adı ile sınıflandırılmaktadır. Hastalarda beta hücre fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile primer insülin salınımlarında problem vardır. Tek başlık altında toplanmalarına rağmen genetik bozuklukları ve seyirleri değişkenlik gösterir. MODY sendromlarının tanısal ölçüt olarak kabul edilen ortak noktaları şunlardır:

- Diyabetin çocukluk, adolesan veya genç erişkin dönemde, genellikle 25 yaşından önce başlaması
- Genellikle diyabetin insülin bağımlı olmaması ve tanıdan 3 yıl sonra da insülin gereksinimi olmaması veya insülin kullanan hastalarda tanıdan 3 yıl geçmiş olmasına rağmen ölçülebilir düzeyde C-peptid saptanması
- Ailede diyabetin vertikal geçişle kalıtılması (otozomal dominant kalıtım), ailede en az iki, tercihen üç nesilde benzer özellikler taşıyan diyabet olması

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

- Genellikle obezitenin eşlik etmemesi
- İnsülin düzeylerinin yüksek olmaması, yüksek kan şekere göre insülin düzeylerinin göreceli düşük olması

Epidemiyoloji

MODY monogenik diyabetin en sık formudur ve tüm diyabetlerin yaklaşık %2-5'ini oluşturmaktadır. MODY sendromları en sık beyaz ırkta görülür. Diğer diyabet tipleri ile benzer ve ortak özellikleri olması nedeni ile bu olgular sıklıkla tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı almaktadırlar. Genellikle insülin kullanmayanlar tip 2, insülin kullananlar ise tip 1 diyabet tanısı almaktadırlar. Tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı ile izlenen hastalar yeniden incelendiğinde aşağıdaki bulgular varlığında tanıda MODY sendromlarının ağırlıklı düşünülmesi gerekir.

Tip 1 diyabet tanısı ile bağdaşmayan bulgular:

- Anne veya babada tip 1 diyabet
- Diyabet tanısından 3 yıl geçtiği halde kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde iken ölçülebilir C-peptid düzeyinin 200 nmol/l'nin üzerinde olması
- Tanı anında otoantikörlerin negatif olması

Tip 2 diyabet tanısı ile bağdaşmayan bulgular:

- İnsülin direncinin saptanmaması, açlık C-peptid düzeyinin normal sınırlar içinde olması
- Etnik özelliklerinin tip 2 diyabet beklenen gruptan farklı olması (MODY beyaz ırkta fazla)
- Akantozis nigrikansın görülmemesi
- Obez olmaması veya ailede normal vücut ağırlığına sahip diyabetik bireyler olması

Bugüne kadar genetik ve klinik özellikleri tanımlanmış 8 tip MODY sendromu vardır. Bu olgular MODY kliniği taşıyan diyabetlilerin yaklaşık 3/4'üdür. Geri kalanında genetik bozukluk henüz belirlenmemiştir ve MODY-X olarak adlandırılır. MODY genleri pankreas beta hücresi gelişimini, fonksiyonunu ve

regülasyonunu kontrol eder ve bu genlerdeki mutasyonlar, glukoz seviyesinin algılanmasında ve insülin sekresyonunda bozulmaya neden olurken insülinin etkisinde ise herhangi bir kusura neden olmaz. Hepatosit nükleer faktör-1-alfa (*HNF1A*) ve glukokinaz (*GCK*) genindeki mutasyonlar en sık görülen mutasyonlardır. Genetik çalışmaların değerlendirildiği Avrupa ülkelerinde farklı sıklıklar tespit edilmiştir. *GCK* mutasyonları (MODY 2) Fransa’da en sık görülen MODY tipi iken *HNF1A* mutasyonları (MODY3) ise İngiltere’den yapılan çalışmalarda en sık görülen MODY tipi olarak bulunmuştur. Son yıllarda yapılan iki büyük çalışmada ise *HNF1A* mutasyonları tüm MODY olgularının %52-65’inden sorumlu iken *GCK* mutasyonları MODY olgularının %15-32’sinde görülmektedir. Hepatosit nükleer faktör-4-alfa (*HNF4A*) olguların yaklaşık %10’undan sorumludur. Diğer tanımlanan MODY tipleri nadir olarak bildirilmiştir. Genetik defekti olan bazı olgularda ise diyabet gelişmektedir ve bunun nedeni bugün için belli değildir. Klasik MODY fenotipi olan bazı olgularda da MODY genlerinde bilenen bir mutasyon saptanamamıştır.

MODY Genleri

MODY sendromlarına 8 gendeki heterozigot mutasyonlar neden olur. Bunlardan biri glukoz sensörü olarak görev yapan glukokinaz enzim eksikliğinden, diğerleri de transkripsiyon faktör eksikliklerinden kaynaklanır. Transkripsiyon faktörleri değişik dokularda eksprese olurlar. Özellikle pankreas beta hücrelerinin normal gelişimi ve işlevi için temel görevler üstlenirler.

HNF4A (hepatosit nükleer faktör-4alfa) gen mutasyonu (MODY 1)

Kromozom 20 üzerindeki *HNF4A* genindeki mutasyonlar, daha önce MODY1 olarak adlandırılan duruma neden olmaktadır. *HNF4A* hem karaciğerde hem de pankreas beta hücrelerinde eksprese edilir. *HNF4A*’nın işlevlerinden biri, MODY3 sendromunda etkilenen gen olan *HNF1A*’nın transkripsiyonunu düzenlemektir. Bu nedenle *HNF4A* gen mutasyonu olan olgular klinik olarak MODY 3’e benzer, ancak çok daha nadir görülür (<%5). *HNF4A*’daki kusurun hiperglisemiye nasıl neden olduğu ile ilgili kesin mekanizma net değildir, ancak glukozu karşı azalmış insülin sekresyon cevabı ile ilişkilendirilmiştir, bu da insülin sekresyonunda birincil bir genetik kusur olduğunu düşündürmektedir. Sekresyon kusuru ilerleyicidir ve hastalar tipik olarak ergenlik veya

erken çocukluk döneminde hiperglisemi ile başvururlar. Bu hastaların açlıkta hafif hiperglisemileri vardır ancak oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan glukoz değerleri MODY 3'e benzer olarak çok artmıştır. Genellikle diyabet başlama yaşı MODY 3'den daha ileridir ve MODY 3'deki gibi glukozürileri aşikar değildir. Sülfonilürelelere ilk yanıt iyi olsa da, sekresyon kusuru ilerledikçe hastalar insüline ihtiyaç duyabilir. Bu hastalar tip 1 ve tip 2 diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları açısından risk altındadır. *HNF4A* gen mutasyonu taşıyan büyük bir ailede olguların yaklaşık %30'unun insülin kullandığı ve mikrovasküler komplikasyonlarının bulunduğunu bildirilmiştir.

HNF4A, lipoprotein ve pıhtılaşma proteinlerinin hepatik sentezinde önemli bir rol oynamasına rağmen, bu işlevler *HNF4A* diyabetinde büyük ölçüde korunur. Bu durum, *HNF4A* gen mutasyonunun öncelikle pankreas beta hücresi işlevinin bozukluğu olduğunu desteklemektedir. *HNF4A* mutasyonu olan bazı olgularda trigliserid ve apolipoprotein biyosentezi bozular. Bu olguların trigliseridlerinde %50, apolipoprotein AII, CIII ve lipoprotein a düzeylerinde %25 oranında düşüklük saptanabilir. Ayrıca, *HNF4A* gen mutasyonu taşıyıcılarının %56'sının doğum ağırlığı artmış (makrozomi) olarak bulunmuştur. Yenidoğan döneminde yaklaşık %15 kadarında ise geçici hiperinsülinizm gösterilmiştir.

Glukokinaz (GCK) gen mutasyonu (MODY 2)

Glukokinaz geni 7. kromozom üzerinde p15.3-p15.1 bölgesinde yer alır ve 12 ekzondan oluşur. Bu gen ile ilgili tarif edilmiş ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren 3 farklı hastalık vardır. Glukokinaz geninin aktive edici mutasyonları ile yenidoğan ve süt çocukluğunda persistan hiperinsülinemik hipoglisemi görülür. Glukokinaz geninin tek allelindeki inaktive edici mutasyonları MODY 2'ye, her iki allelindeki inaktive edici mutasyonlar ise yenidoğanın kalıcı diabetes mellitusuna yol açar. Glukokinaz ilk tanımlanan MODY genidir. İlk mutasyon 1992 yılında Fransız ve İngiliz olgularda gösterilmiştir. Bugün 600'den fazla mutasyon bildirilmiş olup çoğu olgu İngiltere, Fransa ve İspanya'dan rapor edilmiştir. Hastalığın toplumdaki gerçek sıklığı bilinmemektedir. Sadece hafif hiperglisemi ile seyretmesi nedeni ile toplumda pek çok hasta tanı almamaktadır.

Glukokinaz pankreasın beta hücrelerinde ve hepatositlerde eksprese olur. Bu enzim glukozun glukoz-6-P'a dönüşmesini sağlar ve glukoz metabolizmasının regülasyonunda kilit rol oynar. Glukokinaz karaciğerde glikojen sentezini, beta hücrelerde ise insülin salınımını uyarır. Bu nedenle glukoz sensör olarak görev yapar. *GCK* ekspresyonundaki kusurlar, glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu için daha yüksek bir eşik ile sonuçlanır.

Glukokinaz gen mutasyonunun klinik özelliği osmotik semptomları olmadan hafif açlık hiperglisemisi ile seyretmesidir. Hastalar rutin laboratuvar incelemeleri yapılırken, aile MODY açısından taranırken veya gebelik sırasında glukoz metabolizması test edilirken tespit edilirler. Genellikle açlık kan şekeri 100-145 mg/dl arasındadır, Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) glukozdaki artış genellikle <55 mg/dl'dir. Hemen tüm olguların OGTT'deki glukoz artışı <85 mg/dl (90 p) olarak bulunmuştur. Hastaların glukoz düzeylerindeki yükseklik aylar ve yıllar boyunca sabit olma meyilindedir, tedrici bir artış beklenmemektedir. Buna paralel olarak HbA1c düzeyleri de hafif yüksektir, %7.5'i geçmez. Ebeveynlerinden birinin de benzer şekilde kan glukoz değerleri yüksek bulunur. Bu bireylerin diyabetin uzun dönem komplikasyonlar açısından riski çok düşüktür. Literatürde birkaç olguda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar bildirilmekle birlikte glukokinaz heterozigot mutasyonlarının genel olarak iyi seyirli olduğu ve sadece diyabetik diyetle izlenebileceği bilinmektedir.

HNFI1A (hepatosit nükleer faktör-1alfa) gen mutasyonu (MODY 3)

12. kromozomdaki *HNFI1A* genindeki mutasyonlar daha önce MODY3 olarak adlandırılıyordu. Bu diyabet formu Avrupalı hastalarda daha yaygındır. *HNFI1A*, beta hücrelerinde insülin geninin zayıf bir transaktivatörüdür. *HNFI1A* mutasyonları anormal insülin salgılanmasına yol açabilir; ancak bu durumun diyabete neden olacak kadar kusurlu olup olmadığı bilinmemektedir.

Klinik olarak *GCK* gen mutasyonlarından daha ağır seyreden bir diyabete neden olur. *HNFI1A* diyabetli hastalar, *HNF4A* diyabetli hastalara benzer bir klinik fenotipe sahiptir. Bu hastalarda insülin salınımı çok azalmıştır, glukozu yanıt olarak özellikle ilk faz ve ikinci faz insülin salınımı çok azalmış olarak bulunmuştur. Bu durum genellikle aşikar diyabet tablosuna neden olmakla birlikte sadece hafif hiperglisemi gösteren olgular da bulunmaktadır. *HNFI1A* mutasyonu olan olgularının çoğunda glukoz metabolizması 10 yaşın altında

normal iken, adölesan ve genç erişkin yaşta bozulmaya başlar. Hastaların açlık kan şekerleri hafif yüksek hatta normal bulunmasına rağmen OGTT’de ikinci saat kan glukoz değeri çok yükselmiştir, genellikle artış 90 mg/dl’nin üzerindedir. Diyabetin ortalama görülme yaşı yirmili yaşlardır.

HNFI1A böbreklerde de eksprese olur. *HNFI1A* gen mutasyonu taşıyan bireylerde böbrek tübüllerinde glukozüri eşiği düşüktür, glukozun böbreklerden reabsorbsiyonu bozulmuştur. Glukoz metabolizması normal olan çocukluk döneminde dahi, bu mutasyon taşıyıcılarında glukoz yüklenmesini takiben, kan şekeri renal eşik olan 180 mg/dl’yi aşmadığı halde idrarda glukozüri saptanabilir. Glukoz yüklemesinden iki saat sonra yapılan glukozüri testi, mutasyon taşıyıcılarını taramak için kullanılabilir.

HNFI1A mutasyonu olan olguların tedavisinde insülin kullanılabilir. Genellikle düşük doz insülin ile iyi bir kan şekeri kontrolü sağlanabilmektedir. Ayrıca bu olguların sulfonilüre tedavisine hassas olmaları tedavi seçeneği olarak bu ilaçların da kullanılabileceğini göstermektedir. *HNFI1A* geninde mutasyon olan hastalar sulfonilüre monoterapisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bir klinik çalışmada, daha önce insülin ile tedavi edilen olguların yaklaşık %70’i, bir *HNFI1A* mutasyonu tanımlandığında başarılı bir şekilde sulfonilürelere geçmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan dozlardan çok daha düşük sulfonilüre dozları ile kan şekerini kontrol etmek olasıdır. Ayrıca *HNFI1A* mutasyonu olan olguların sulfonilüre tedavisi ile hipoglisemi riski de fazladır. Bu hastalar tip 1 ve tip 2 diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları açısından risk altındadır. Ek olarak, *HNFI1A* mutasyonu olan diyabetli hastalarda, etkilenmeyen aile üyelerine kıyasla kardiyovasküler mortalite riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

IPF-1 (Insulin promoter faktör-1) gen mutasyonu (MODY 4)

IPF-1 transkripsiyon faktörü, PDX-1 (pankreatik duodenal homeobox-1 protein), IDX-1 (islet duodenum homeobox -1 protein) ve STF-1 gibi farklı adlarla da anılmaktadır. *IPF-1* embriyolojik yaşamda pankreas, duodenum ve pilorun gelişiminde görev alır, daha sonraki dönemde ise insülin gen transkripsiyonunu düzenler. *IPF-1*’in homozigot mutasyonları pankreas agenezi ile sonuçlanır, neonatal dönemde diyabet ve pankreasın ekzokrin yetmezliği bulguları görülür. *IPF-1*’in heterozigot mutasyonları ise daha önceden MODY 4 olarak adlandırılan durum ile sonuçlanır. İnsülin promotör faktör 1 (*IPF-*

1) genindeki mutasyonlar, proteinin insülin geni promotörüne bağlanmasını azaltarak ve belki de beta hücrelerinde fibroblast büyüme faktörü sinyalini değiştirerek MODY4'e yol açabilir . *IPF-1* genindeki daha az şiddetli mutasyonlar, geç başlangıçlı tip 2 diyabete yatkınlık oluşturabilir. Bugüne kadar bildirilen MODY 4 olguları insülin direnci olmayan obez hastalardan oluşmaktadır. Ek olarak, diyabetik olmayan taşıyıcılar, mutasyonu olmayan diyabetik olmayan aile üyelerine göre daha yüksek kan şekeri düzeylerine ve daha düşük insülin-glukoz oranlarına sahiptir.

HNF1B (hepatosit nükleer faktör-1b) gen mutasyonu (MODY 5)

HNF1B transkripsiyon faktörü TCF2 olarak da adlandırılır. *HNF-1B*'nin, *HNF4A* transkripsiyonunu dolayısı ile *HNF1A* gen ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Hepatosit nükleer faktör-1-beta (*HNF1B*) genindeki mutasyonlar, daha önce MODY5 olarak adlandırılan bir sendroma neden olur. *HNF1B* heterozigot mutasyonları pankreas, böbrek, karaciğer ve genital organları tutan multisistemik bir hastalığa neden olur. Erken yaşta gelişen böbrek hastalığı böbreklerin hipoplazik veya kistik olması nedeniyledir. Anormal böbrek gelişimi; fetüste ultrasonografide tespit edilebilen renal displazi, tek veya çoklu böbrek kistleri, glomerülökistik hastalık ve oligomeganefroni (bir renal hipoplazi şekli) şeklinde görülebilir. Bazı olgularda yavaş progresse olan böbrek yetmezliği, hipomagnezemi ve otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığı ile uyumlu bir fenotip bildirilmiştir. Pankreas tutulumunda hem endokrin hem de egzokrin işlevler bozulur ve pankreatik hipoplazi görülür. Diabetes mellitus yenidoğan döneminde dahi bildirilmiştir. Genellikle sulfonilüreeye yanıt vermeyen düşük doz insülin ile tedavi edilen bir diyabet tipidir. Ayrıca iç genital organlarda anomaliler (epididim kistleri, vas deferens atrezisi ve bikornuat uterus), ve nedeni belli olmayan karaciğer enzimlerinde yükseklik bu hastalarda sık rastlanmaktadır.

HNF1B'nin işlevlerinden biri, dokuya özgü gen ekspresyonunun düzenlenmesidir. Böbrekte, *PKHD1* geninin proksimal promotörü, *HNF1B* için bir bağlanma bölgesine sahiptir. *HNF1B*'deki mutasyonlar, *PKHD1*'in ekspresyonunu inhibe eder ve kist oluşumuna yol açar (32). Bu şaşırtıcı değildir, çünkü *PKHD1*'deki mutasyonlar, polikistik böbrek hastalığının otozomal resesif formundan da sorumludur.

NEUROD1 (neurogenic differentiation factor 1) gen mutasyonu (MODY 6)

Nörojenik farklılaşma faktörü-1 (*NEUROD1* veya *BETA2* olarak da adlandırılır) genindeki mutasyonlar, MODY6 olarak adlandırılan duruma yol açabilir. *NEUROD1* normalde endokrin pankreas gelişimi için kilit rol üstlenmektedir. MODY 6 çok nadir görülen bir diyabet tipidir. Erken başlangıçlı tip 2 diyabet kliniği olan az sayıda olguda bildirilmiştir. Genetik nedeni belirlenemeyen MODY (MODY-X) fenotipine uygun 73 hasta ve 51 gestasyonel diyabeti olan olgu değerlendirildiğinde hiçbir olguda *NEUROD1* mutasyonu tespit edilmemiştir.

KLF11 (Krüppel-like factor) gen mutasyonu (MODY 7)

KLF11, MODY 4'e neden olan *IPF1*'in aktivasyonundan sorumlu bir faktördür. Fransız MODY olgularında yeni tanımlanmış bir diyabet tipidir.

CEL (carboxyl ester lipase) gen mutasyonu (MODY 8)

Pankreasta ekzokrin ve endokrin işlev bozukluğuna neden olur. Etiyolojisi belirlenememiş MODY hastalarında sıklığı çok az olarak bulunmuştur.

Diğer genler

İnsülin (*INS*); ATP-binding cassette, subfamily C, member 8 (*ABCC8*); potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 11 (*KCNJ11*); ve kromozom 6q24 paternal uniparental isodisomy (*UPD6*) genleri de MODY fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. *INS*, *ABCC8* ve *KCNJ11*'deki mutasyonlar daha çok neonatal diabetes mellitus ile ilişkilidir.

Tanı

MODY tanısı, genin doğrudan dizilenmesiyle tanısal genetik test yapılarak konur. Birçok ülkedeki laboratuvarlar, öncelikle *HNF4A*, *HNF1A* ve *GCK* genindeki mutasyonlar için klinik testler sunar.

Genetik Test Endikasyonları

MODY'yi tip 1 ve tip 2 diyabetten ayırt etmek önemlidir çünkü diyabet komplikasyonlarının riski ve optimal tedavisi altta yatan genetik kusura göre değişir.

şir. Örnek olarak, *HNFL1A* veya *HNFL4A* mutasyonları olan MODY'li hastalar, erken yaşta tanı aldıkları ve obez olmadıkları için sıklıkla insülin gerektiren tip 1 DM olgular olarak yanlış teşhis edilir. Ancak bu hastaların çoğu sülfonilüre monoterapisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Ayrıca MODY'nin tip 1 ve tip 2 diyabetten ayırt edilmesi, risk altındaki aile üyelerinin daha erken tanımlanmasına olanak tanır. MODY için tipik olarak yüksek bir şüphe indeksi olduğunda (en az iki nesilde otozomal dominant kalıtım paterni olan ailesel diyabet, başlangıç <25 yaş, obez olmayan, negatif adacık otoantikörleri) olduğunda genetik testler istenmelidir.

Bu nedenle tüm hastalarda, tanı anında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve semptomların ortaya çıkma zamanı dahil olmak üzere ayrıntılı bir diyabet öyküsünün alınması önemlidir. İnsülin bağımlılığı diyabet ve ailede diyabet öyküsü olup olmadığını tespit etmek de önemlidir.

Tip 1 diyabetli bir hastada serum otoantikörlerinin ölçümü (adacık hücre antikörleri [ICA], glutamik asit dekarboksilaz [GAD] 65, insülin, tirozin fosfatazlar, insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2) ve IA-2 beta) MODY için genetik testler değerlendirilmeden önce yapılmalıdır. Otoantikörlerin varlığı MODY tanısını pek olası kılmaz. MODY ile tip 2 diabetes mellitus arasında ayırım yapmak daha zordur. Tip 2 diyabetli hastalar için basit (çok kuşaklı olmayan) bir aile öyküsünün varlığı MODY ve tip 2 diyabet arasında ayırım yapmaz. İnsülin direnci MODY'nin bir özelliği değildir. Bu nedenle obezitenin olmadığı durumda diyabet, özellikle tip 2 diyabeti olan adolesanlarda MODY için şüphelidir. Bununla birlikte, obezite veya insülin direncinin belirteçlerinin yokluğu, genel olarak, yetişkinlerde MODY ve tip 2 diyabetin zayıf bir ayırıcısıdır. Bu iki hastalık arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapan hiçbir biyokimyasal test bulunmamaktadır. Mutasyon taşıyıcılarının aile üyeleri için, genetik test düşünülmeden önce diyabeti doğrulamak için biyokimyasal testler yapılmalıdır. Biyokimyasal testler diyabet teşhisini destekliyorsa, MODY mutasyonu tanısını doğrulamak için genetik testler yapılabilir.

Diğer Beta Hücre Gen Defektleri

Beta hücre fonksiyonunda MODY spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmeyen başka nadir genetik kusurlar da vardır. Bunlardan biri çocuklukta

hiperinsülinemiye neden olan sülfonilüre 1 reseptör alt birimindeki (SUR1) dominant olarak kalıtılan missense mutasyondan kaynaklanır, ancak yetişkinlikte beta hücre işlev bozukluğu ve diyabete neden olur. Diğer örnekler arasında mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonları, proinsülinin insüline dönüştürülememesiyle sonuçlanan genetik anormallikler ve mutant insülin moleküllerinin üretimi yer alır.

İnsülin Etkisinde Genetik Bozukluklar

İnsülin reseptöründe (genetik bir kusur veya polikistik over sendromu nedeniyle) veya insülinin yapısında bir dizi nadir anormallik vardır.

Mitokondriyal DNA'daki Genetik Bozukluklar

Anneden kalıtılan diyabet ve sağırılık, transfer RNA'sında 3243. pozisyonda bir genetik mutasyonun neden olduğu nadir bir mitokondriyal bozukluktur. Fenotipik ekspresyon değişken olmasına rağmen, olgular hem insülin sekresyonunda insülin bağımlılığına ilerleyen bir kusura hem de sensörinöral işitme kaybına sahiptir. Diyabet ve işitme kaybının ortalama başlangıç yaşı 30 ile 40 yaşları arasındadır. Görülen diğer bozukluklar arasında kardiyak iletim kusurları, gestasyonel diyabet, proteinüri ve nöropati bulunur. İnsülin bağımlılığı gelişene kadar olgular insülin sekretagoglari ile tedavi edilebilmesine rağmen, metformin daha az etkilidir ve bu popülasyonda daha yüksek laktik asidoz riski taşır. CoQ10 ile takviye bazı faydalar sağlayabilir.

Wolfram Sendromu

Yukarıda açıklanan spesifik genetik kusurlara ek olarak, bir dizi nadir genetik sendrom diyabetle ilişkilendirilmiştir. Bir örnek Wolfram veya DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık) sendromudur ve ilk olarak Wolfram tarafından 1938'de tanımlanmıştır. Bu bozukluk, inkomplet penetrasyon ile otozomal resesif bir özellik olarak kalıtılır. *WFS1* adlı Wolfram sendromundan sorumlu gen, pankreatik beta hücreleri ve nöronlarda eksprese edilen wolframin adı verilen endoplazmik retikulum zarına gömülü bir proteini kodlar. Wolfram sendromunun tahmini prevalansı 1/ 770.000'dir ve tip 1 diyabetli 150 hastadan 1'inde meydana geldiğine inanılmaktadır. Etki-

lenen hastalar genellikle erken çocukluk döneminde insülin gerektiren diyabet ve optik atrofi ve adolesan veya genç yetişkin dönemde diyabet insipidus geliştirir. Diyabet insipidus, supraoptik çekirdekte vazopressin salgılayan nöronların kaybı ve vazopressin öncüllerinin bozulmuş işlenmesinden kaynaklanmaktadır. Ön hipofiz disfonksiyonu da bildirilmiştir. Wolfram sendromunun diğer belirtileri arasında ilerleyici sensörinöral sağırılık, hidronefroz (diyabet insipidusta yüksek idrar akışı nedeniyle) ve nörolojik işlev bozukluğu bulunur. Şiddetli insülin gerektiren diyabetin neden geliştiği bilinmemektedir.

Neonatal Diyabet

Hayatın ilk altı ayı içinde ortaya çıkan diyabet neonatal diyabet olarak adlandırılır. Neonatal diyabet oldukça nadirdir, 90 000–160 000 canlı doğumda bir görülür. Neonatal diabetes mellitus (NDM), bozulmuş insülin fonksiyonuna bağlı olarak yaşamın ilk altı ayında persistan hipergliseminin başlaması ile karakterize edilir ve sıklıkla pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyen tek bir gendeki mutasyondan kaynaklanır. Bazı hastalar yaşamın ilk 30 gününde (yenidoğan döneminde) başvursa da, bu olgular en sık yaşamın ilk altı ayında nadiren de 12 aya kadar başvururlar.

Patogenezi

Son yıllarda neonatal diyabetin moleküler etiyopatogenezi konusunda bilgilerimiz çok hızlı bir artış göstermiştir ve her geçen gün bu bilgilere yenileri eklenmektedir. Her ne kadar vakaların bir bölümünde etiyoloji hala aydınlatılamasa da hayatın ilk 6 ayı içinde saptanan diyabet çoğunlukla monogenik bir bozukluk nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle “neonatal diyabet” yerine “süt çocukluğunun monogenik diyabeti” terminolojisi daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır.

Gen mutasyonlarına genel bakış

Neonatal DM, pankreas beta hücrelerinin normal gelişimi ve insülin üretimi ve salgılanması dahil olmak üzere pankreas beta hücrelerinin işlevi ile ilgili olan birkaç genden birindeki tek bir mutasyondan kaynaklanır. Klinik belirtiler (geçici ve kalıcı diyabetes mellitus, ekstrapankreatik özellikler), prognoz

ve tedavi, etkilenen gene ve altta yatan patogeneze bağlıdır. Neonatal DM'ye neden olan mutasyonlar, aşağıdaki mekanizmalardan biri ve etkilenen genlerden biri nedeniyle bozulmuş insülin fonksiyonunun bir sonucudur:

- İnsülin üretimini ve salgılanmasını etkileyen anormal beta hücre fonksiyonu: *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *GCK*, *SLC2A2*, *SLC19A2*, *RFX6*
- Beta hücre yıkımı: *INS*, *EIF2AK3*, *IER3IP1*, *FOXP3*, *WFS1*
- Anormal pankreas gelişimi (pankreatik aplazi veya hipoplazi): *PDX1* (*IPF1*), *PTF1A*, *HNF1B*, *RFX6*, *GATA4*, *GATA6*, *GLIS3*, *NEUROG3*, *NEUROD1*, *PAX6*, *NKX2-2*, *MNX1*

Altı aylıktan önce neonatal DM tanısı konan 1020 hastadan oluşan geniş bir vaka serisinde farklı genetik nedenlerin göreceli sıklığı belirlenmiştir. Kapsamlı genetik testler, vakaların %80'inden fazlasında nedensel mutasyon tespit edilmiştir.

Pankreas beta hücresindeki ATP'ye duyarlı potasyum kanalının (KATP) alt birimlerini kodlayan *KCNJ11* ve *ABCC8*'deki mutasyonlar, akraba olmayan ailelerdeki neonatal diyabetli bebeklerin %46'sında ve tanımlanmış akraba ailelerin neonatal diyabetli bebeklerinin %12'sinde olmak üzere en sık ($n = 390$) görülen mutasyonlardı. İnsülin (*INS*) kodlayan gendeki mutasyonlar, akraba olan ve akraba olmayan ailelerden gelen hastalarda %10'luk benzer oranlara sahipti ($n = 110$). Akraba olan ailelerinde, en yaygın genetik neden, Wolcott-Rallison sendromuna (OMIM#226980, 24%, $n = 76$) neden olan *EIF2AK3* geninde homozigot bir mutasyondur.

Neonatal DM erken doğmuş bebeklerde de (gebelik yaşı <37 hafta) ortaya çıkabilmesine rağmen, bu hasta grubunda tanı koymak daha zordur. İkinci bir vaka serisinde, altı aylıktan önce diyabet tanısı konan 750 bebekten 146'sı erken doğmuştur. Yüzde 83 (501/604) zamanında doğan bebeklere kıyasla %66 (97/146) erken doğmuş bebeklerde genetik bir etioloji tespit edilmiştir. *KCNJ11* gen mutasyonları erken doğmuş bebeklerde daha az yaygın olarak görülmektedir.

Kalıcı neonatal diyabette genotip-fenotip ilişkisi *Tablo I*'de verilmiştir.

Tablo 1. Kalıcı neonatal diyabette genotip-fenotip ilişkisi

Gen	Etkilenen protein	Sıklık	Başlangıç yaşı	Kalıtım tipi	Tedavi	Diğer özellikler
KCNJ11	Kir6.2	% 30-50	1-3 ay	Sp/ OD	Çoğu vakada SU etkili	Vakaların %20'si DEND sendromu
ABCC8	Sülfonilüre reseptör-1	% 13	1-3 ay	Sp/ OD, OR	Çoğu vakada SU etkili	-
INS	Proinsülin	% 16	1-3 ay	Sp/ OD, OR	İnsülin	-
GCK	Glukokinaz	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	-
PDX1	Pankreatik ve duodenal homeobox1	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Çoğu vakada pankreas hipoplazi veya aplazisi
PTF1A	Pankreas transkripsiyon faktör 1A	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Çoğu vakada pankreas hipoplazi veya aplazisi
FOXP3	Forkhead box 3	Nadir	Hayatın ilk günleri	X'e bağlı	İnsülin	İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, IPEX sendromu
EIF2AK3	Translasyonu başlatan faktör 2-alfa kinaz 3	Nadir	3 ay	OR	İnsülin	Wolcott-Rallison sendromu (skeletal displazisi ve karaciğer disfonksiyonu)
GLIS3	Kruppel-like zinc finger transkripsiyon faktör3	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Konjenital hipotiroidizm, konjenital glokom, kc fibrozisi, polikistik böbrekler
SLC2A2 (GLUT2a)	Glukoz transporter member 2	Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	Glikojen depo hastalığı tip XI
SLC19A2	Thiamin transporter member 2	Nadir	Hayatın ilk aylarından adolesan yaşa kadar	OR	İnsülin	Megaloblastik anemi, sensörinöral işitme kaybı
RFX6		Nadir	Hayatın ilk günleri	OR	İnsülin	İntestinal atrezi, safra kesesi hipoplazisi

Fenotipik ekspresyon

Neonatal DM'ye neden olan gen mutasyonları, aşağıdaki klinik alt tiplerden biri şeklinde eksprese edilmektedir:

- Geçici diabetes mellitus (örneğin, KCNJ11 veya ABCC8 mutasyonları veya 6q24 kromozomunun imprinted bölgesinin aşırı ekspresyonu nedeniyle) (Vakaların %20'si)
- Oral sülfonilüreye yanıt veren diabetes mellitus (örneğin, KATP kanalının alt birimlerini kodlayan KCNJ11 veya ABCC8 mutasyonları nedeniyle) (vakaların %40'ı)
- Ömür boyu insülin tedavisi gerektiren kalıcı izole diabetes mellitus (örn. INS mutasyonları nedeniyle) (Vakaların %10'u)
- Ekstra pankreatik özelliklere sahip sendromik diyabetes mellitus (örneğin, EIF2AK3 mutasyonlarına bağlı Wolcott-Rallison sendromu) (Vakaların %10'u)
- Genetik bir neden tanımlanmayanlar (Vakaların %20'si)

Tablo II. Neonatal diyabet tipleri ve nedenleri

Geçici Neonatal Diyabet	Kalıcı Neonatal Diyabet
6. kromozom anomalileri • Paternal dublikasyonlar • Paternal isodisomi • Metilasyon defektleri ABCC8 (SUR1) gen mutasyonları KCNJ11 (Kir6.2) gen mutasyonları	• ABCC8 ve KCNJ11 geninin heterozigot aktive edici mutasyonları • INS gen mutasyonları • FOXP3 gen mutasyonları (IPEX sendromu) • PDX1 (IPF1) mutasyonu • EIF2AK3 gen mutasyonları (Wolcott-Rallison sendromu) • PTF1A mutasyonu • GLIS3 mutasyonu • NEUROD1 gen mutasyonları • SLCA2 gen mutasyonları • SLC19A2 gen mutasyonları

Geçici neonatal diyabetes mellitus

Neonatal DM ile başvuran hastaların %20'sinde diyabet hayatın ilk haftalarında saptanır ancak bebeklik döneminde birkaç ay içinde (genellikle 13-18

haftalıkken) düzelir. Bu olgularda diyabetin adolesan dönemde veya erişkin hayatta tekrar başlaması ihtimali vardır. Diyabet tekrar başlarsa hayat boyu devam eder.

Geçici neonatal diyabeti olan bebeklerin kalıcı neonatal diyabetli olan bebeklere göre daha az ketoasidoz geliştirmeleri ve başlangıçtaki insülin ihtiyaçlarının daha az olmasına rağmen bu iki grubun birbirinden ayrılması ancak klinik seyirlerinin izlemi ve genetik çalışmalar ile yapılmaktadır.

Geçici neonatal DM'in altında yatan genetik kusurlar şunları içermektedir:

- *PLAGL*, *HYMAI* ve *ZPF57* genlerini içeren 6q24 kromozomunun imprinted bölgesinin aşırı ekspresyonu. Bu bölgenin aşırı ekspresyonu, imprinted lokusların hipometilasyonuna neden olan çinko parmak transkripsiyon faktörü ZPF57'deki bir mutasyona veya paternal uniparental dizomi veya paternal kromozomu 6'nın dengesiz duplikasyonu nedeniyle 6q24'ün duplikasyonuna bağlı gelişmiştir. Bu hastalar ilk hiperglisemik fazdan sonra bebeklik veya çocukluk döneminde hipoglisemi geliştirebilir ve hastaların %50'si erişkinlikte hiperglisemiyi yeniden geliştirir.
- KATP kanalının alt birimlerini kodlayan KCNJ11 veya ABCC8'in aktive edici mutasyonları, hem geçici hem de kalıcı yenidoğan diyabetine yol açabilir. Bu gen mutasyonlarına sahip hastalar için, terapötik müdahalelere duyulan ihtiyaç, diyabetin geçici mi yoksa kalıcı mı olduğunu belirler.
- Preproinsülini kodlayan INS'nin mutasyonuna sahip hastaların vaka raporları

Sülfonilüreye yanıt veren neonatal diabetes mellitus

Neonatal DM'li hastaların yaklaşık %40'ı, KCNJ11 veya ABCC8'in aktive edici mutasyonlarının neden olduğu sülfonilüre tedavisine yanıt verir. Bu mutasyonlar geçici veya kalıcı DM ile sonuçlanabilir. Bu genetik mutasyonlara sahip bebeklerin çoğu için, oral sülfonilüre tedavisi hipergliseminin kontrolünde subkutan insülin kadar etkilidir. Bu mutasyonlar neonatal DM'nin en sık nedenidir ve KATP kanalının alt birimlerini kodlayan genleri etkiler. KCNJ11, KATP kanalının iç alt birimini (Kir6.2) kodlarken, ABCC8 dış alt birimi (SUR1) kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, hiperglisemi varlı-

ğında bile uygun olmayan şekilde KATP kanallarının açılmasına neden olur. KATP kanalları kapanmadan hücre zarı depolarize olamaz ve insülin salgılamaz. KATP kanalları da beyinde bulunur. Aktive edici KCNJ11 mutasyonları nedeniyle kalıcı yenidoğan DM'si olan hastalar, DM ile birlikte gelişimsel gecikme ve epilepsi ile de başvurulabilirler. Bu bulgular kombinasyonu DEND (gelişimsel gecikme, epilepsi, neonatal diyabet) sendromu olarak adlandırılır. Erken tanı ve tedavinin nörolojik sonucu iyileştirebileceği düşünülmektedir. KCNJ11 veya ABCC8'in inaktive edici mutasyonları, kalıcı hiperinsülinemik hipoglisemi ile karakterize edilen konjenital hiperinsülinizmin önemli nedenleridir.

İnsülin gerektiren kalıcı izole neonatal diabetes mellitus

Kalıcı neonatal DM'li bebeklerin yaklaşık %40-50'si insülin ile ömür boyu tedavi gerektirecektir. Preproinsülini kodlayan INS mutasyonları, neonatal DM vakalarının %10'unu ve kalıcı neonatal DM'si olanların %20'sini oluşturur. INS mutasyonu olan hastalar izole DM'ye sahiptir ve bu hastaların ömür boyu insülin tedavisi alması gerekecektir. Bu hastalarda mutasyonlar, hücre altı bölmelerde biriken ve beta hücre ölümüne katkıda bulunan insülin proteininin yanlış katlanmasına yol açar. INS gen mutasyonları hem dominant hem resesif kalıtım gösterilmiştir. Resesif kalıtımın söz konusu olduğu hastalar hayatın ilk haftasında bulgu vermekte heterozigot vakaların tanısı ortalanca 9 haftada olmaktadır. Bazı hafif heterozigot vakalar daha ileri yaşlarda hafif MODY tipi diyabet kliniği ile başvurmaktadır.

Ek olarak, neonatal DM'ye neden olan KCNJ11 mutasyonlarına sahip hastaların yaklaşık %10'u sülfonilürelerle tedaviye yanıt vermez ve insülin ile tedavi edilmelidir.

Genetik sendromlarla ilişkili neonatal diabetes mellitus

Diabetes mellitus, 17'den fazla gendeki mutasyonların neden olduğu süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan birçok farklı sendromun klinik bir özelliğidir. Neonatal DM'nin sendromik nedenleri, anormal pankreas gelişimi, beta hücre yıkımı, bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve ciddi insülin direnci sendromları dahil olmak üzere çeşitli patogenetik mekanizmalar nedeniyle ortaya çıkan neonatal DM vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur.

Neonatal DM ile başvuran en sık görülen sendrom, otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Wolcott-Rallison sendromudur (OMIM#226980). Endoplazmik retikulumun düzenlenmesinde önemli olan translasyon başlatma faktörü 2-alfa kinaz 3'ü kodlayan EIF2A'daki mutasyonlardan kaynaklanır. Anne baba arasında akrabalık görülen vakaların yaklaşık %30'unda görülür. EIF2AK3 translasyonun başlatılmasında önemli bir faktördür, mutasyonları endoplazmik retikulum disfonksiyona neden olur. Neonatal diyabete ek olarak, iskelet displazisi ve karaciğer disfonksiyonu vardır. Günümüze kadar bildirilen hasta sayısı 60'ın altındadır. Neonatal diyabet tanısı genellikle ilk aylarda ortaya çıkar ancak 2 vakada daha ileri dönemde 14 ve 30 uncu ayda tespit edilmiştir. Hepatik disfonksiyon akut ataklar halinde olup spontan remisyona gelişebildiği gibi bazı vakalarda hızlı ilerleyip multiorgan yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilir. Araya giren enfeksiyonlar hepatik disfonksiyonu tetikler. Diyabet başlangıcından daha sonra izlemde boy kısalığı nedeni ile araştırılırken iskelet displazisi saptanır. İskelet displazisinin erken bulguları yürüme güçlüğü ve gecikmesi, uzun kemikler, vertebra ve pelviste aşık osteoporoz, platispondili şeklinde vertebra değişiklikleri saptanır, dorsal kifoz ve lumbard lordoz vardır. Olguların takibinde kemik kırıkları görülebilir.

Neonatal DM ile ortaya çıkan diğer daha nadir sendromlar şunları içermektedir:

- IPEX sendromu (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X-bağı kalıtım gösteren bozukluk), FOXP3 transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir X'e bağlı geçiş gösteren bozukluktur. Xp11.23 bölgesindeki FOXP3 geninin kodladığı protein scurfindir. Bu protein CD4 ve CD25 oluşumu ve fonksiyonları için gereklidir. Literatürde Türk hastaların da rapor edildiği, moleküler olarak çalışılmış 50 kadar IPEX sendromu hastası vardır. Kalıcı neonatal diyabetin yalnızca bu tipinde β -hücre antijenlerine karşı gelişen antikörler mevcuttur. Klinik bulgular doğumdan hemen sonra saptanır. Hemen hemen hastaların hepsinde enteropati, %70'inde diyabet, %65'inde cilt bulguları, %30'unda tiroidit ve %20'sinde tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Daha nadir olarak otoimmün sitopeni, pnömoni, nefrit, hepatit, vaskülit, artrit, miyosit, alopesi, lenfadenopati ve splenomegali saptanır.

- Fanconi-Bickel sendromu (OMIM#138160), *SLC2A2 (GLUT2)* mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Diğer özellikler arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipergalaktozemi bulunur.
- Rogers sendromu (OMIM#249270) *SLC19A2* mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Roger sendromu tiamine duyarlı megaloblastik anemi, diyabet ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir. Hafif-orta dereceli bir diyabet vardır. *SLC19A* gen mutasyonlarının neden olduğu klinik tabloda tiamin transporter defekti mevcuttur. *SLC19A* geni membrana bağlanan tiamin transporter'ı olan THTR-1'i kodlar. Hastalar B1 vitamini tedavisine yanıt verir.
- Wolfram sendromu (OMIM#222300) *WFS1* mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Diğer özellikler arasında diabetes insipidus, optik atrofi ve sağırılık yer alır. DIDMOAD kısaltmasına (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık) neden olur.
- Donohue sendromu, Rhabson-Mendenhall sendromu (*INSR* mutasyonları): İnsülin reseptörünü kodlayan *INSR* mutasyonları, tokluk hiperglisemi, açlık hipoglisemisi, zayıf lineer büyüme ve bozulmuş kas ve yağ gelişimi ile ortaya çıkan ciddi insülin direnci sendromlarına neden olur.
- *GLIS3* ekspresyonu embriyogenezin erken döneminde olur ve birçok organın gelişiminde ve bu organlardaki hücrelerin fonksiyonlarında önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olduğu düşünülmektedir. *GLIS3* geninde çerçeve kayması mutasyonunu saptanan ilk hastalarda intrauterin büyüme geriliği, neonatal diyabet, konjenital hipotiroidizm, konjenital glokom, renal kistik displazi, progresif hepatik fibroz bildirilmiştir. İlk bildirilen bu hastaların süt çocukluğu döneminde kaybedilmelerine karşın son dönemde *GLIS3* geninde delesyon saptanan hastalarda karaciğer ve böbrek bulguları olmayan neonatal dönemde diyabet ve hipotiroidizm saptanan daha hafif klinik seyirli vakalar bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

Başvuru şekli

Neonatal DM'nin altında yatan genetik heterojenite nedeniyle, etkilenen bebeklerin klinik prezentasyonu, tesadüfen tanımlanan asemptomatik hipergli-

semiden şiddetli dehidratasyon ve diyabetik ketoasidoza (DKA) kadar değişir. Klinik bulgular şunları içermektedir:

- Gestasyon yaşına göre küçük bebekler: Sıklıkla neonatal DM’de, bir in-utero büyüme faktörü olan insülinin fonksiyonel eksikliğine bağlı olarak intrauterin büyüme gecikmesi prenatal dönemde görülmektedir. Yakalama büyümesi, doğum sonrası uygun tedavi ile öglisemi sağlandığında gözlenir.
- Uygun tedaviyi almayan bebeklerde doğum sonrası büyüme geriliği
- Hiperglisemi ve glukozüriye bağlı poliüri
- Diabetik ketoasidozis (DKA): Neonatal DM’li bebekler, ketogeneze bağlı olarak asidoz ve idrardaki kayıplar nedeniyle de dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları riski altındadır. Bununla birlikte, bebeklerde DKA’nın belirti ve semptomları spesifik değildir ve irritabilite, uyuşukluk, takipne ve hipovolemi kanıtını (örn., çökük gözler ve bingıldaklar) içerir. DKA’nın başvuru sırasındaki sıklığı değişir ve altta yatan spesifik genetik bozukluğa bağlıdır. DKA’nın, *INS* mutasyonu (insülin gerektiren izole diabetes mellitus) olan hastaların yaklaşık %30’unda meydana geldiği ve *KCNJ11* veya *ABCC8* mutasyonları (sülfonilüreye duyarlı DM) olanlar için %30-75 arasında değiştiği bildirilmektedir. 6q24’ün aşırı ekspresyonu nedeniyle geçici neonatal DM’si olan hastalarda tipik olarak DKA görülmez.
- Malabsorptif diyare: Bazı durumlarda, pankreas agenezisi veya hipoplazisi olmayan bebeklerde bile pankreasın ekzokrin işlevi bozulabilir ve bu da malabsorptif diyare ile sonuçlanabilir. *NEUROG3* ve *PDX1*’deki mutasyonlar nedeniyle gelişen neonatal DM’de pankreas ekzokrin yetmezliği tanımlanmıştır.

Pankreas dışı bulgular

Pankreatik olmayan bulgular sıklıkla neonatal DM ile birlikte görülür. Altta yatan genetik mutasyonu belirlemede yardımcı olabilirler ve şunları içermektedir:

- İskelet bozuklukları – *EIF2A*
- Hepatik disfonksiyon – *EIF2A*, *SLC2A2*
- Optik bozukluklar – *WFS1*, *PAX6*

- Sağırılık – *WFS1, SLC19A2*
- Hipotiroidizm – *GLIS3*
- Kardiyak bozukluklar– *GATA4, GATA6*
- Polikistik böbrek hastalığı– *HNF-1 beta*
- İmmün disregulasyon – *IPEX*
 - Nörolojik bozukluklar ve nörogelişimsel bozukluklar– *KCNJ11, NEUROD1, PTF1A, IER3IP1*:
 - *KCNJ11* mutasyonları, ciddi gelişimsel gecikme, epilepsi, kas zayıflığı ve dismorfik özellikler ile ilişkili olabilir. Bu bulgular DEND (gelişimsel gecikme, epilepsi, neonatal diyabet) sendromu olarak da bilinir.
 - *NEUROD1* hem gelişmekte olan hem maturasyonunu tamamlamış β -hücrelerinde eksprese olan bir transkripsiyon faktörüdür. *NEUROD1* geninde homozigot mutasyon saptanan hastalarda hayatın ilk ayları içinde ortaya çıkan kalıcı diyabete eşlik eden serebellar hipoplazi, iletim tipi işitme kaybı, retinal distrofi, ileri derecede miyopi, öğrenme güçlüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda pankreasın morfolojik olarak normal olduğu, pankreas egzokrin fonksiyonlarında bozukluk olmadığı bildirilmiştir. Homozigot *NEUROD1* gen mutasyonu gösterilen neonatal diyabetli olgularda saptanan nörolojik bulgular *NEUROD1*'in hem pankreas hem santral sinir sistemi gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.
 - *PTF1A* geni pankreas transkripsiyon faktör 1'i kodlar. Bu transkripsiyon faktörü pankreas farklılaşması ve ekzokrin pankreas fonksiyonu için gereklidir. *PTF1A* gen mutasyonu olan hastalarda pankres hipoplazisi veya agenezisi vardır. Ayrıca nörolojik olarak serebellar agenezisi ve hipoplazisi de görülebilir.

Neonatal DM klinik seyri

Olguların %20'sinde neonatal DM, 18 aylıktan önce kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, genellikle ergenlik veya yetişkinlik döneminde tekrarlayan bir hiperglisemi görülebilir. Kalan hastalarda kalıcı bir bozukluk vardır veya oral sülfonilüre tedavisi ve/veya insülin ile birlikte ömür boyu ilaç tedavisi gerekecektir.

Tanı

6 aylıktan küçük bebeklerde neonatal DM tanısı koymak zordur. Üç günden sonra kalıcı insüline bağımlı hiperglisemisi olan ve kan şekeri düzeyleri >200 mg/dL olan ve yüksek kan şekeri düzeyleri için alternatif nedenlerin dışlandığı bebeklere klinik DM tanısı konulur. DM'li yenidoğanlar ve bebekler için, monogenik bir etiyolojiye bağlı neonatal DM, genetik testler nedensel bir gen mutasyonu belirlediğinde doğrulanır.

Tanısal değerlendirme

Persistan hiperglisemisi olan bebekler için, neonatal hipergliseminin diğer nedenlerini dışlamak ve monojenik neonatal DM'yi poligenik otoimmün tip 1 DM'den ayırt etmek için aşağıdaki tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Altta yatan gen mutasyonunu belirlemek için klinik olarak neonatal DM tanısı alan bebeklere ileri genetik testler yapılır.

- Hikayenin gözden geçirilmesi:
 - Hipergliseminin başka bir nedeni olduğuna dair herhangi bir kanıt var mı?
 - Yüksek kan şekeri seviyeleri ile ilişkili ilaçlar (örn. kortikosteroidler, beta-adrenerjik ajanlar) kullanılıyor mu? Eğer öyleyse, mümkünse ilaçları kesin.
 - Sepsis bulgusu var mı?
 - Parenteral beslenme yoluyla aşırı glukoz uygulaması var mı? Hasta parenteral nütrisyon alıyorsa glukoz infüzyon hızını gözden geçirin. Glukoz infüzyon hızı 8 mg/kg/dk'dan fazlaysa, başlangıçta glukoz infüzyon hızını mümkünse 6 mg/kg/dk hızına düşürün ve yüksek olup olmadığını görmek için sonraki kan glukoz düzeyini değerlendirin.
 - Pankreatik ekzokrin fonksiyon bozukluğunu düşündüren herhangi bir diyare veya yağlı dışkı öyküsü var mı? Eğer varsa, düşük değerler pankreas ekzokrin yetmezliğini gösterdiğinden fekal elastaz ölçümü almayı düşünün.
- Laboratuvar değerlendirmesi:
 - Sepsisi ekarte etmek için kan kültürü alın.

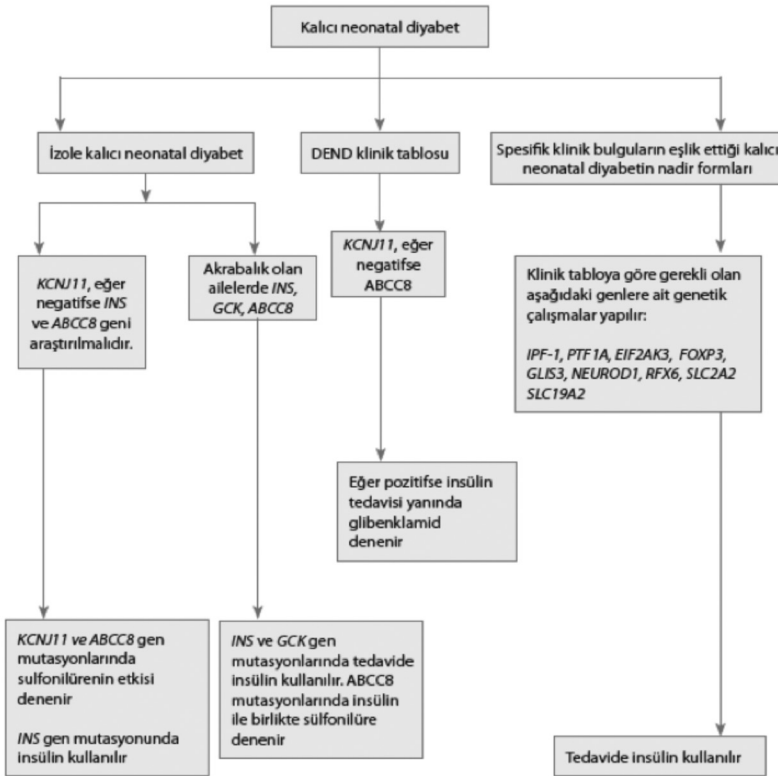
- Endojen insülin üretimini belirlemek için serum C peptid ve insülin seviyesini ölçün.
- Diyabetik ketoasidozlu bebekleri belirlemek için asidoz (kan gazı) ve ketonlar (beta-hidroksibutirat) için değerlendirme yapın
- Tip 1 diyabetle ilişkili antikorların otoimmün panelini çalışın. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), adacık hücresi, insülin, tirozin fosfatazlar (insülinoma ilişkili protein 2 [IA-2] ve IA-2 beta) ve çinko taşıyıcıya (ZnT8) karşı antikorlar genellikle otoimmün tip 1 diyabeti monojenik neonatal DM'den ayırır. Ancak bu belirteçler 12 aylıktan küçük bebeklerde nadiren pozitifdir. Bununla birlikte, bu otoantikorlardan herhangi birinin varlığı tip 1 diyabetin göstergesi olduğundan, 6-12 ay arasındaki bebeklerde bu antikorları içeren bir otoimmün panel çalışılmalıdır.
- 6 aylıktan küçük bebeklerde DM tanısı için HbA1C önerilmez çünkü yenidoğanlarda yüksek konsantrasyonda fetal hemoglobin (HgbF) bulunur ve bu nedenle hemoglobin A konsantrasyonu (HgbA) daha düşüktür.. 6 aydan küçük bir bebekte yüksek HbA1C (>%6,5) diyabet tanısı ile uyumlu olacaktır, ancak klinik olarak neonatal diyabet şüphesi varsa normal bir HbA1C olması tanıyı ekarte ettirmez.
- Pankreasın varlığını ve boyutunu belirlemek için karın ultrasonu yapılmalıdır.

Genetik testler

12 aylıktan küçük bir bebekte DM tanısı konulduktan sonra, tedavi seçeneklerine yol göstereceğinden monogenik bir etiyolojiyi doğrulamak ve tanımlamak için hedefe yönelik genetik testler önerilir. Genetik testler maliyet etkindir, çünkü hastaların büyük bir bölümünün yönetimi, altta yatan kusurun tanımlanmasıyla (örneğin, oral sülfonilüre tedavisine yanıt veren hastalar) kolaylaşır. Neonatal DM genetik testi için uygun maliyetli bir yaklaşım olarak, ticari laboratuvarlardan yenidoğan DM için 15-20 aday gen içeren tarama panellerinin kullanılması önerilmektedir. Tüm ekzom dizilimi ve tüm genom dizilimi için biyoinformatik desteği daha kolay erişilebilir ve daha uygun maliyetli hale geldikçe, bu test yaklaşımı yenidoğan DM için aday gen testinin yerini alacaktır.

Neonatal diyabetin geçici veya kalıcı olması konusunda klinik ayırımın henüz yapılamadığı erken evrede ve sendromik bir özellik göstermiyorsa öncelikle 6q24 anomalileri, daha sonra KCNJ11 gen mutasyonları araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif bulunması durumunda ABCC8 gen mutasyonları aranmalıdır.

Kalıcı neonatal diyabetli hastalarda ise genetik tetkiklerin *yapılması* önerilen sıralama *Şekil 1* de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kalıcı neonatal diyabette genetik çalışmaların planlanması ve saptanan moleküler bozukluğa göre tedavi planının belirlenmesi için kullanılan algoritma.

Ayrıcı Tanı

Kalıcı hiperglisemi varlığında, DM bir dışlama tanısı olarak yer almaktadır. Neonatal hipergliseminin en yaygın nedenleri DM'den şu şekilde ayrılır:

- Sepsis: Pozitif kan kültürü

- Parenteral nutrisyon: Glukoz infüzyon hızının fizyolojik glukoz gereksinimlerine düşürülmesi
- İlaçlar: Tıbbi olarak uygun olduğunda kortikosteroidler ve beta adrenerjik ilaçlar (örn. dopamin, epinefrin veya norepinefrin) dahil olmak üzere hiperglisemik ilaçların kesilmesi.

Tedavi ve Yönetim

Persistan hiperglisemisi olan bebekler için ilk tedavi, sıvı ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesine ve intravenöz insülin uygulamasıyla hipergliseminin düzeltilmesine yöneliktir. ABCC8 veya KCNJ11’de mutasyonları olan hastalar oral sülfonilüre tedavisine yanıt verebilir ve insülin tedavisi gerektirmeyebilir. Pankreatik ekzokrin eksikliği olan hastalarda pankreas enzimi takviyesi gerekecektir. Tedavi, yenidoğanlarda ve süt çocukluğu döneminde kalıcı hiperglisemi tedavisinde uzmanlığa sahip bir klinisyen tarafından yönlendirilmelidir.

Sıvı ve elektrolit tedavisi: Dehidrasyon ve asidoz dahil elektrolit bozuklukları olan bebekler başlangıçta yoğun bakım ünitesinde intravenöz sıvılarla volüm replasmanı ve elektrolit replasmanı ile elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi için tedavi edilmelidir. Tanı anında belirgin dehidratasyon varsa, insülin tedavisine başlamadan önce sıvı resüsitasyonu başlatılmalıdır.

İnsülin tedavisi

Başlangıç intravenöz insülin tedavisi: 12 aylıktan küçük hastalarda kalıcı hipergliseminin ilk tedavisi, sıvı takviyesini takiben sürekli intravenöz (IV) insülin infüzyonunun uygulanmasıdır. Başlangıç insülin dozu, hiperglisemi derecesi ve ketoasidoz varlığına göre olgunun ciddiyetine bağlı olarak saatte 0.01-0.05 ünite/kg arasında değişir. İnsülin dozu glukoz seviyelerini 100 ve 200 mg/dL arasında tutacak şekilde yavaşça saatte 0,01 ünite/kg’lık küçük artışlarla ayarlanır. Sürekli glukoz izleme veya glukometre (başlangıçta saatte bir ve daha sonra günde sekiz ölçüme kadar) aracılığıyla sağlanan sık kan şekeri izlemi, sonraki insülin dozlarına rehberlik eder. Optimal yönetim, hiperglisemi ve hipoglisemiden kaynaklanan komplikasyonları önlemek için sık kan şekeri izlemesine dayalı insülin doz ayarlamalarını içerir.

Subkutan insülin tedavisi: Bebek stabil hale geldikten ve oral beslenmeye başladıktan sonra, subkutan insülin tedavisi çoklu günlük enjeksiyon yoluyla

veya bir insülin pompası kullanılarak sürekli subkutan insülin infüzyonu olarak başlatılabilir. Yeterli beslenme ve deri altı insülin, hipergliseminin ve kilo alımının uygun tedavisine olanak sağlayacaktır. Bununla birlikte, yenidoğan diyabetli bebeklerde subkutan insülin uygulanması, bebeklerde genellikle çok az subkutan yağ olduğundan, küçük dozlarda insülin gerektirdiğinden ve bu olgular hipoglisemi gelişimine yatkın olduğundan zordur. Seyreltmeden uzun etkili (glarjin) dahil herhangi bir insülinin mümkün olan en küçük subkutan dozu 0,5 ünedir. Sonuç olarak, güvenli uygulama için genellikle insülinin seyreltilmesi gerekecektir ve deneyimli bir pediatrik eczacı ile konsültasyon önerilir. Genellikle sürekli glukoz izleme ile birlikte insülini uygulamak için sürekli subkutan insülin infüzyonu kullanılmaktadır çünkü bir insülin pompası güvenilir bir şekilde küçük dozlarda insülin verebilir ancak bebeğin küçük boyutu nedeniyle insülinin seyreltilmesi gerekebilir. sürekli subkutan insülin infüzyonu, en son intravenöz ihtiyaca bağlı olarak günde 0.1-0.3 ünite/kg/gün arasında bazal insülin kullanılarak başlanır ve daha sonra hedeflenen 100-200 mg/dL aralığında glukoz kontrolüne göre titre edilir. 250 mg/dL'nin üzerindeki yemek öncesi glukoz seviyeleri için düzeltme insülini gerekebilir. Başlangıçta, yenidoğanlar ve küçük bebekler öğünler için ek bolus insüline ihtiyaç duymayabilir. Bebek büyüdükçe ve yeme alışkanlıkları değiştikçe, beslenme sırasında insülin ihtiyacı da gelişebilir. Alternatif olarak, 100-200 mg/dL'lik benzer bir hedef glukoz seviyesi ile beslenme öncesi glukoz seviyelerine dayalı çoklu günlük enjeksiyonlar kullanılabilir. Birden fazla günlük doz kullanırken, bir beslenmeden önce günde üç ila dört kez verilen hızlı etkili analog insülinlerin (insülin lispro, aspart veya glulisin) kullanılması tercih edilmelidir. Beslenme öncesi glukoz seviyesi 200-250 mg/dL'nin üzerinde olduğunda, 0.1-0.15 ünite/kg/doz bir başlangıç dozu kullanılır. Alternatif olarak, glarjin gibi uzun etkili insülinler günde 1-2 enjeksiyona bölünerek günde 0.2-0.4 ünite/kg/doz olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, NPH gibi orta etkili insülinler, düzensiz kontrol ve hipoglisemi için artan bir risk ile ilişkili olduklarından kullanılmamalıdır.

Sülfonilüre tedavisi: ABCC8 veya KCNJ11'deki mutasyonlara bağlı neonatal DM'li hastalar için, büyük vaka serilerinden elde edilen gözlemsel veriler, yüksek dozlarda (günde 2.5 mg/kg'a kadar gliburid [glibenklamid]) oral sülfonilüre ilaçlarıyla tedavinin hiperglisemiye etkili bir şekilde tedavi ettiğini ve bu mutasyonlara sahip hastaların %80- 90'ı için insülin tedavisi ihtiyacını azalttığını veya ortadan kaldırdığını göstermiştir.

İnsüliniden sülfonilüre tedavisine geçiş, hipoglisemiden kaçınmak için diyabetli bebeklerin yönetiminde uzman bir klinisyen tarafından denetlenen bir hastanede yatarak yapılmalıdır, çünkü sülfonilüre tedavisi başlatıldığında insülin gereksinimi hızla düşebilir. *ABCC8* veya *KCNJ11*'deki mutasyonlara bağlı neonatal DM için, kullanılan sülfonilüre dozları, tip 2 diyabetli hastaları tedavi etmek için kullanılan dozlara (günde 0,2 mg/kg/gün) kıyasla çok daha yüksektir. Bununla birlikte, gözlemsel veriler, daha erken tedavinin, sülfonilürelere geçişin başarı oranında bir artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

KATP kanalları beyinde de bulunduğundan, sülfonilüre tedavisi, *KCNJ11*'deki mutasyonlarla ilişkili DEND (gelişimsel gecikme, epilepsi, neonatal diyabet) sendromuyla ilişkili nörolojik semptomları etkili bir şekilde tedavi edebilir ve tedaviye daha erken başlamanın sonuçları iyileştirdiğine dair bazı kanıtlar vardır. Neonatal DM'de tedavi yaklaşımı genetik mutasyona bağlı olduğundan, neonatal DM tanısı konulur konmaz hızlı genetik test yaptırmak önemlidir. İnsülin tedavisi ile öglisemi oluşturulduktan sonra ve pankreas hipoplazisi/aplazisi, akrabalık veya sendromik özelliklerin yokluğunda, genetik test sonuçlarını beklerken veya genetik test mevcut değilse, bir pediatrik endokrinolog ile istişare halinde ampirik bir sülfonilüre denemesi önerilir.

Geçici neonatal DM'de tedaviyi kesme

Bir bebeğin genetik test sonuçları, geçici yenidoğan diyabeti tanısını düşündürüyorsa, hipoglisemik ajanın (insülin veya sülfonilüre) yavaş kesilmesi ve glukoz seviyelerinin sürekli izlenmesi ile tedaviyi bırakma denemesi gerekli olabilir. Bebek, normoglisemi sağlanıp tedaviden başarılı bir şekilde ayrılabilirse, herhangi bir kronik hiperglisemi gelişimini tespit etmek için her 3-6 ayda bir glukoz seviyeleri takip edilmelidir. 6q24 geçici yenidoğan diyabeti tanısı konan bebekler, tipik olarak 6 -18 aylıkken ortaya çıkan hipoglisemi riski altındadır ve bebek insüliniden başarılı bir şekilde ayrıldıktan sonra bile bu süre zarfında kan şekeri takibi zorunludur.

Pankreas enzimi ve besin takviyesi

Bebekte pankreatik ekzokrin eksiklik varsa, enteral kalori emilimini en üst düzeye çıkarmak için kistik fibrozlu hastalarda kullanılabenzer pankreatik enzim replasmanı gerekir. Ek olarak, yağda çözünen vitaminler de dahil olmak üzere besin takviyesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(3):265-291.
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S62-S69.
3. Babenko AP, Polak M, Cave HC et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2006;355(5):456-466.
4. Babiker T, Vedovato N, Patel K et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(6):1162-1166.
5. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995;346(8988):1458-1463.
6. Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A. Pancreatic agenesis as cause for neonatal diabetes mellitus. *Klin Padiatr.* 2005;217(2):76-81.
7. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(3):F223-224.
8. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):510-517.
9. Besser RE, Flanagan SE, Mackay DG et al. Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes. *Pediatrics.* 2016;138(3).
10. Bharucha T, Brown J, McDonnell C et al. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(9-10):522-526.
11. Boutzios G, Livadas S, Marinakis E, Opie N, Economou F, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine.* 2011;40(1):10-13.
12. Carmody D, Bell CD, Hwang JL et al. Sulfonylurea treatment before genetic testing in neonatal diabetes: pros and cons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2709-2714.
13. Chaussenot A, Bannwarth S, Rouzier C et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol.* 2011;69(3):501-508.
14. Colombo C, Porzio O, Liu M et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2008;118(6):2148-2156.
15. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1977(264):1-16.
16. D'Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med.* 2010;27(10):1195-1200.

17. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957-963.
18. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(4):406-409.
19. Dimitri P, Warner JT, Minton JA et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):437-443.
20. Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4737-4742.
21. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008;57(4):1034-1042.
22. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-553.
23. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-980.
24. Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem*. 2009;284(52):36482-36490.
25. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell Metab*. 2014;19(1):146-154.
26. Flanagan SE, Mackay DJ, Greeley SA et al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects: expanding the clinical phenotype. *Diabetologia*. 2013;56(1):218-221.
27. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(10):697-702.
28. Gabreels BA, Swaab DF, de Kleijn DP et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):4026-4033.
29. Garcin L, Mericq V, Fauret-Amsellem AL, Cave H, Polak M, Beltrand J. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: Response to sulfonylurea according to the genotype. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(6):932-941.

30. Garin I, Edghill EL, Akerman I et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(7):3105-3110.
31. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 3:514-520.
32. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(4):318-326.
33. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL et al. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 Gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3932-3935.
34. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1838-1849.
35. Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med*. 2010;27(6):709-712.
36. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS et al. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005;115(4):1006-1015.
37. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(9):R41-48.
38. Hansen T, Eiberg H, Rouard M et al. Novel MODY3 mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene: evidence for a hyperexcitability of pancreatic beta-cells to intravenous secretagogues in a glucose-tolerant carrier of a P447L mutation. *Diabetes*. 1997;46(4):726-730.
39. Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, Edlund H. Attenuation of FGF signalling in mouse beta-cells leads to diabetes. *Nature*. 2000;408(6814):864-868.
40. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*. 2005;54(9):2503-2513.
41. Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ et al. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes*. 1994;43(1):40-46.
42. Hermann R, Laine AP, Johansson C et al. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):49-52.
43. Hiesberger T, Bai Y, Shao X et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest*. 2004;113(6):814-825.

44. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet.* 1997;17(4):384-385.
45. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet.* 2003;361(9354):301-307.
46. Huopio H, Reimann F, Ashfield R et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000;106(7):897-906.
47. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet.* 1998;20(2):143-148.
48. Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med.* 1995;333(10):638-644.
49. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med.* 1994;330(14):962-968.
50. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y et al. The cell cycle control gene ZAC/PLAGL1 is imprinted--a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet.* 2000;9(3):453-460.
51. Kim NH, Siddiqui M, Vogel J. MELAS Syndrome and MIDD Unmasked by Metformin Use: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):124-125.
52. Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia.* 2001;44(11):2098-2103.
53. Landau Z, Wainstein J, Hanukoglu A, Tuval M, Lavie J, Glaser B. Sulfonylurea-responsive diabetes in childhood. *J Pediatr.* 2007;150(5):553-555.
54. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):41-59.
55. Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski et al. Diabetes Presentation in Infancy: High Risk of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2017;40(10):e147-e148.
56. Lindner T, Gagnoli C, Furuta H, et al. Hepatic function in a family with a nonsense mutation (R154X) in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *J Clin Invest.* 1997;100(6):1400-1405.
57. Macfarlane WM, Frayling TM, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 1999;104(9):R33-39.
58. Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM, et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet.* 2008;40(8):949-951.
59. Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(3):335-342.

60. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999;23(3):323-328.
61. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(8):607-616.
62. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(9):1028-1033.
63. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of *KCNJ11* mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(3):203-207.
64. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):422-426.
65. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1588-1592.
66. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (*GCK*), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009;30(11):1512-1526.
67. Park JH, Shin SY, Shim YJ, Choi JH, Kim HS. Multiple daily injection of insulin regimen for a 10-month-old infant with type 1 diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(2):96-98.
68. Passanisi S, Timpanaro T, Lo Presti D, Mammi C, Caruso-Nicoletti M. Treatment of transient neonatal diabetes mellitus: insulin pump or insulin glargine? Our experience. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(12):880-884.
69. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to *Kir6.2* mutations. *N Engl J Med.* 2006;355(5):467-477.
70. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362(9392):1275-1281.
71. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA.* 1996;276(15):1246-1252.
72. Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, et al. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1960-1965.
73. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and *WFS1* gene. *Clin Genet.* 2011;79(2):103-117.

74. Robbins DC, Shoelson SE, Rubenstein AH, Tager HS. Familial hyperproinsulinemia. Two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J Clin Invest.* 1984;73(3):714-719.
75. Romano F, Tinti D, Spada M, Barzaghi F, Rabbone I. Neonatal diabetes in a patient with IPEX syndrome: an attempt at balancing insulin therapy. *Acta Diabetol.* 2017;54(12):1139-1141.
76. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):137-146.
77. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):111-116.
78. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes.* 2010;59(9):2326-2331.
79. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Sovik O, Njolstad PR. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22(8):1012-1015.
80. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet.* 2004;36(12):1301-1305.
81. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev.* 2011;32(4):498-514.
82. Senee V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006;38(6):682-687.
83. Senee V, Vatttem KM, Delepine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes.* 2004;53(7):1876-1883.
84. Shalev SA, Tenenbaum-Rakover Y, Horovitz Y, et al. Microcephaly, epilepsy, and neonatal diabetes due to compound heterozygous mutations in IER3IP1: insights into the natural history of a rare disorder. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(3):252-256.
85. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4):314-321.
86. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med.* 2009;26(4):437-441.
87. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:7-11.

88. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508.
89. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(3):171-185.
90. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature*. 2010;463(7282):775-780.
91. Stanescu DE, Hughes N, Patel P, De Leon DD. A novel mutation in GATA6 causes pancreatic agenesis. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):67-70.
92. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157-161.
93. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet*. 1997;17(2):138-139.
94. Stoffers DA, Stanojevic V, Habener JF. Insulin promoter factor-1 gene mutation linked to early-onset type 2 diabetes mellitus directs expression of a dominant negative isoprotein. *J Clin Invest*. 1998;102(1):232-241.
95. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet*. 1997;15(1):106-110.
96. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(38):15040-15044.
97. Stoy J, Steiner DF, Park SY, Ye H, Philipson LH, Bell GI. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):205-215.
98. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751-1756.
99. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet*. 1998;7(13):2021-2028.
100. Tager H, Given B, Baldwin D, et al. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature*. 1979;281(5727):122-125.
101. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53.
102. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet*. 2002;39(12):872-875.

103. Thornton CM, Carson DJ, Stewart FJ. Autopsy findings in the Wolcott-Rallison syndrome. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17(3):487-496.
104. Torsvik J, Johansson S, Johansen A, et al. Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. *Hum Genet*. 2010;127(1):55-64.
105. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*. 2004;53(10):2719-2722.
106. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40(2):217-224.
107. Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, et al. Functional consequences of mutations in the MODY4 gene (IPF1) and coexistence with MODY3 mutations. *Diabetologia*. 2001;44(2):249-258.
108. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Toskes PP, Andres J, Rosenbloom AL. Congenital pancreatic hypoplasia: a syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr*. 1986;109(3):465-468.
109. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(2):88-117.
110. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458-460.
111. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al. PAX6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes*. 2002;51(1):224-230.
112. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2905-2908.

DIYABETİN NADİR TİPLERİ

Dr. Yağmur ÜNSAL*, Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU**

Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet

Son yıllarda kistik fibrozisli (KF) hastalarda yaşam süresi belirgin artmış, dördüncü ve beşinci dekada uzamıştır. Hastaların yaşam süresinin uzaması farklı sistemleri ilgilendiren komplikasyonları gündeme getirmiştir. Bu komplikasyonlardan en sık karşılaşılanlar bozulmuş glukoz toleransı ve kistik fibrozis ilişkili diyabet (KFİD) olup KFİD bazı merkezlerde takip edilen diyabetlerin ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır.

Kistik fibrozis ilişkili diyabet hem tip 1 diyabet (T1DM) hem de tip 2 diyabetin (T2DM) özelliklerini gösterir. Ekzokrin pankreasın fibrozis ve yağ dokusu ile yer değiştirmesi, pankreasın alfa, beta ve pankreatik polipeptid salgılayan hücrelerinin otoimmün olmayan ilerleyici yıkımı insülin, glukagon ve pankreatik polipeptid salınımının azalmasına ve yavaş ilerleyen göreceli insülin eksikliğine neden olur. En erken bulgusu faz 1 insülin yanıtının bozulmasıdır. Bunun yanı sıra kronik inflamasyon, enfeksiyon ve aralıklı kortikosteroid kullanımı insülin rezistansına neden olur. İnsülin eksikliği ve insülin rezistansı önce bozulmuş glukoz toleransına, zaman içinde diyabete neden olur. Kistik fibrozisli hastaların otopsilerinin incelendiği çalışmalarda diyabeti olan ve olmayanlarda pankreasın fibrozis derecesi farklılık göstermemektedir. Hastalığa neden olan *CFTR* ‘cystic fibrosis transmembran conductance regülatör’ gen defektinin hem alfa hem de beta hücrelerde eksprese edilmesi, *CFTR*’yi ‘düzelten’ yeni ilaç ivakaftorun neredeyse hastaların tamamında birinci faz insülin yanıtını düzelttiği raporlar hastalık patogenezinin sorumlu farklı mekanizmaların da olabileceğini işaret etmiştir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

İnsidans

Kistik fibrozisli hastalarda yaşam süresi uzadıkça KFİD gelişme ihtimali yıllık %4-9 artmaktadır. Kistik fibrozis ilişkili diyabet, KF için taranan toplumlarda geç çocukluk döneminde %9, adölesan dönemde %26, 30 yaşa kadar %50 oranında görülmektedir. Ailesinde T2DM öyküsü olan KF hastalarında KFİD gelişimi riski üç kat artmıştır.

Klinik

Hastalığın başlangıcı yavaş ve sinsidir, hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir, ketoasidoz çok nadir görülür. Poliüri, polidipsi, yeterli beslenmeye rağmen vücut ağırlığının artmaması, büyüme hızının düşmesi, puberte gelişiminin geri olması, solunum fonksiyonlarında nedeni açıklanamayan bozulma gibi bulguların olması kistik fibrozisli hastalarda diyabet araştırılması gerekir.

Tanı

Güncel uzlaşısı raporlarında KF’li hastalarda erken tanı ile katabolizmanın engellenmesi için tarama yöntemleri ve tanı araçlarının etkin kullanımının önemi vurgulanmıştır. Kistik fibrozis ilişkili diyabet tanısı diyabetin diğer tipleri için kullanılan kriterler ile konulur.

Tarama Testleri

Açlık kan şekeri

Kistik fibrozisli olgularda yıllık açlık kan şekeri ölçümü, akut pulmoner alevlenme, stres ve enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış döneminde en az 48 saat açlık ve postprandiyal kan şekeri ölçümü önerilir. Yükseklik saptananlara klinik bulgular düzeldikten sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir. Kistik fibrozis ilişkili diyabet için postprandiyal kan şekeri ölçümü önemli olup açlık kan şekeri konsantrasyonunun duyarlılığının düşük olduğu, normal olmasının KFİD tanısını ekarte ettirmediği bilinmelidir.

HbA1c

HbA1c diyabet tanısı ve izleminde sık kullanılan bir tetkiktir. Kistik fibrozisli hastalarda kronik inflamasyon, hipoksi ve splenik sekestrasyon nedeniyle erit-

rosit yaşam süresi kısalabileceği için HbA1c ölçümünün duyarlılığı düşüktür, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Normal/düşük değerler KFİD tanısını ekarte ettirmez. HbA1c, yeni tanı KFİD hastalarında normal olabilir bu nedenle diyabet taramasında kullanılması tartışmalıdır.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

ISPAD ve Kuzey Amerika KFİD kılavuzlarında 10 yaşından itibaren KF'li hastalara oral glukoz tolerans testi ile yıllık rutin tarama önerilmekte, bazal, 60 ve 120. dakika glukoz sonuçları ile hastalar değerlendirilmektedir. Test her uygulandığında farklı sonuçlanabildiği için altın standard tarama testi olmaktan uzak olduğu da bilinmektedir. Devamlı enteral beslenen hastalarda kan şekerinde yükseklik saptanması halinde, gebelik planı olanlarda gebelikten önce ve gebeliğin 12-16 ve 24-28. haftalarında, gestasyonel diyabeti olanlarda gebelikten 6 ay sonra OGTT yapılması önerilir. Ayrıca açıklanamayan ozmotik semptomları olan, yeterli beslenmeye rağmen ideal vücut ağırlığına ulaşamayan veya vücut ağırlığını koruyamayan, büyüme hızı düşük olan, gecikmiş puberte ile izlenen hastalara ve transplantasyon planı olan hastalara cerrahiden önce OGTT yapılmalıdır.

Kistik fibrozis ilişkili diyabette islet otoantikor titreleri negatiftir. Hastalık tanısında devamlı glukoz monitorizasyonunun yeri ise hala net değildir.

Tedavi

İnsülin eksikliğinin neden olduğu KFİD'de tedavi insülin replasmanıdır. Olgular multidisipliner olarak diyabet ekibi ile birlikte izlenir. Diyabetin tüm tiplerinde olduğu gibi diyabet ile yaşama dair standard eğitim bu ekip tarafından hasta ve ailesine verilir. KFİD hastalarında bazal enerji ihtiyacının yüksek olması, malabsorbsiyon, malnütrisyon, barsak geçiş zamanının değişimi, karaciğer hastalığı, glukokortikoid kullanımı ve glukagon yetmezliğinin sık görülmesi hastalığın temel tedavi prensiplerinin T1DM'den farklı olmasına neden olur. KFİD enerji, tuz ve yağ içeriği yüksek diyet ve gerektiğinde insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonunun sağlanması önerilmekte, insülin tedavisinin kas kitlesinin ve akciğer fonksiyonunun artırılması gibi anabolik etkilerinden faydalanılması amaçlanmakta, yaşa ve cinsiyete göre alınması

gereken kaloringin %120-150'si önerilmektedir. Tedavinin amacı iyi glisemik kontrolün sağlanması değil, akciğer fonksiyonlarının korunması ve optimum beslenmenin sağlanmasıdır.

Son dönemde yayınlanan geniş metaanalizlerde insülin rejimlerinin birbirine veya oral insülin sekratogoglarına üstünlüğü bildirmemiştir. Uzun etkili insülin analoglarının tek doz günlük enjeksiyonu ve insülin pompası ile günlük çok sayıda enjeksiyonlar kullanılabilir, günlük toplam insülin dozu T1DM hastalarında kullanılan tedavi dozundan çok daha düşüktür. Tedavi hastanın yaşam stili, gastrostomi ile beslenmesi, parenteral tedavi alması gibi faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmeli, amaca yönelik en basit tedavi rejimi seçilmelidir.

Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar veya açıklanamayan kilo kaybı, akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda insülin tedavisinin erken başlanması kilo kazanımına ve akciğer fonksiyonlarına olumlu etkisi bilinmekte ve önerilmektedir. Beslenme, kişinin genel sağlık durumu ve ilaç kullanımı gibi faktörlerin değişimi hastaların sınıflandırılmasında değişikliğe neden olsa da KFİD tanısı konulup insülin tedavisi başlandıktan sonra geçerli bir neden olmadıkça tedaviyi kesmek önerilmemektedir.

Prognoz

Kistik fibrozis ilişkili diyabet, KF hastalarının mortalite riskini arttırsa da Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992 yılından 2008 yılına KFİD hastalarında mortalite riski 13.4 kattan 3.5 kata düşmüştür. Kistik fibrozis ilişkili diyabetin en önemli uzun dönem komplikasyonu, mortalite ve morbidite sebebi akciğer hastalığı ve katabolizma, azalmış kas kitlesi ve bakteriyel çoğalmaya yatkın proinflatuar çevrenin neden olduğu solunum yetmezliğidir. Hastalığın mikrovasküler komplikasyonları 10 yıldan sonra görülür, T1DM'ye göre daha yavaş gelişir, prevelansı düşüktür. T1DM ile karşılaştırıldığında mikroalbuminüri daha sık, retinopati ise daha nadir görülür. Retinopati için yıllık göz kontrolü, nefropati için yıllık mikroalbuminüri izlemi yapılmalıdır. Periferik nöropati için duyu muayenesinin yapılması ve gastroparezi semptomlarının sorgulanması önemlidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise genellikle görülmemektedir.

Diyabetin Nadir Formları

İnsülin salınım bozuklukları

Kalıcı neonatal diyabetin en sık nedenleri *KCNJ11* ve *ABCC8*'in heterozigot aktive edici mutasyonları olup bu hasta grubunda hiperglisemiye yanıt olarak insülin salınımı bozulmuştur. Pankreasın gelişim bozukluğuna neden olan *PDX1*, *PTF1A*, *RFX6*, *HNF1B*, *GATA6* mutasyonlarında pankreas agenezisi/hipoplazisi, egzokrin pankreas yetmezliği ve insülin bağımlı diyabet görülür. *PTF1A* mutasyonu olan hastalarda pankreas ve serebellar agenezi, neonatal diyabet, mikrosefali ve üçgen yüz görünümü, ekstremitte anomalileri bildirilmiştir. *GATA6* mutasyonunda ise pankreas agenezisi, neonatal diyabet, egzokrin pankreas yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, hipotiroidi, hepatobiliyer ve intestinal anomaliler bildirilmiştir.

Mitokondriyal diyabet

Diyabet, mitokondriyal DNA mutasyonu sonucunda ortaya çıkan sendromların ilk bulgusu olabilir. tRNA ilişkili mitokondriyal genlerin mutasyonu miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve myoklonik epilepsi gibi farklı bulgulara neden olabilir. Maternal kalıtılan diyabet ve işitme kaybı (MIDD) sendromu çocukluk çağında görülebilir. En sık tRNA lösin geni 3243 pozisyonunda A/G transizyonuna neden olan mutasyon saptanır. Mitokondriyal gen mutasyonunun neden olduğu Kearns-Sayre sendromunun temel bulguları oftalmopleji, retina pigment epiteli dejenerasyonu ve kardiyomiyopatidir, hastaların %13'ünde diyabet ve diğer endokrin hastalıklar bildirilmiştir. CoQ10, iç mitokondri membranında bulunan ve çeşitli insan COQ genleri tarafından kodlanan multienzim kompleksi ile endojen olarak sentezlenen bir moleküldür. Bu genlerden *COQ2*'nin mutasyonu nöbet, insülin bağımlı diabetes mellitus, ve proteinüri ile sonuçlanır., tedavide yüksek doz ubiqlinol kullanılır.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diyabet, diyet ile tedavi edilebilir, insülin tedavisi gerekebilir. Laktik asidoz gelişebileceği için bu hasta grubunda metformin kullanılmamalıdır.

Diğer moleküler bozukluklar

Tiamin transport geninin (SLC19A2) mutasyonu tiamin yanıtı megaloblastik anemi sendromuna neden olur. Hastalığa genellikle diabetes mellitus ve/veya

sensörinöral işitme kaybı eşlik eder. Tiamin tedavisi ile anemi düzelir, diyabet bulguları bazen gerilese de genellikle insülin tedavisi gerekir. Otozomal dominant kalıtılan ve nadir görülen prohormon konvertaz eksikliğinde proinsülinin insüline dönüşümü bozulmuştur, hafif glukoz intoleransı görülür.

Son yıllarda hücre içi anormal protein trafiğinin neden olduğu endoplazmik retikulum depo hastalıkları tanımlanmıştır. Endoplazmik retikulumda bulunan bir ko-şaperon olan *DNAJC3*'ün biallelik mutasyonlarında yaşamın erken döneminde hiperinsülinemik hipoglisemi, ilerleyen dönemde insülin eksikliğinin görüldüğü diyabet, ağır büyüme geriliği, hipotiroidi ve diffüz nörodegenerasyon bildirilmiştir.

İnsülin Duyarlılığı Bozuklukları

İnsülin sinyal yolağının genetik bozuklukları

İnsülin reseptörünün veya reseptörün hücre içi sinyal yolağının genetik bozuklukları ağır insülin rezistansı sendromlarına neden olur. Leprechaunism (Donohue sendromu) düşük doğum ağırlığı, karakteristik yüz görünümü, adipoz dokunun neredeyse hiç olmaması, akantozis nigrikans ve ağır insülin rezistansının görüldüğü en ağır formdur. İnfantil dönemde genellikle fatal olsa da bazı vaka takdimlerinde IGF 1 ile tedavi bildirilmiştir.

Rabson–Mendenhall sendromu akantozis nigrikans, iskelet, diş ve tırnak anomalileri, büyüme geriliği, genitomegali ve pineal bez hiperplazisinin görüldüğü ağır insülin rezistansı ile karakterize bir hastalıktır. Tip A insülin rezistansı sendromu genç, ince yapılı kadınlarda tipik olarak ağır hiperinsülinizm, akantozis nigrikans, glukozüri, virilizasyon ve polikistik over sendromu ve hiperandrojenizm bulguları ile tanımlanmıştır.

Kalıtsal lipoatrofik diyabet

Lipoatrofik diyabette adipoz dokunun geniş kaybı ve ağır insülin direnci görülür. Hiperlipidemi, hepatomegali, akantozis nigrikans ve bazal metabolizma hızının artması sıktır. Farklı genetik bozukluklar bu hastalığın çeşitli formlarına neden olur; otozomal resesif kalıtılan Seip–Berardinelli sendromu genellikle yaşamın ilk yılında subkütan yağ dokusunun olmaması ile getirilir. İnsülin direnci, akantozis nigrikans ve diabetes mellitus adolesan dönemden önce gelişir.

Ailevi parsiyel lipodistrofi (Dunnigan sendromu) otozomal dominant kalıtmımlı lamin A/C veya ‘peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene’ mutasyonları sonucunda görülür. Hastalar genellikle adölesan dönemin sonunda yüz, boyun, gövde ve ekstremitelerde subkütan adipoz doku kaybı ile getirilir.

Edinsel İnsülin Direnci

Edinsel lipoatrofik diyabetin bazı formları adipositlerin immün aracılı yıkımı sonucunda görülür, genellikle diğer otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir. İnsülin reseptörüne karşı gelişen antikorların sorumlu olduğu tip B insülin direnci sendromu diyabetin nadir bir nedenidir. Edinsel jeneralize lipoatrofinin farklı tipleri çocukluk çağında bulgu verebilir. Adipoz dokunun kaybından birkaç yıl sonra diyabet ortaya çıkar. HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri parsiyel lipodistrofiye neden olabilir.

İlaç ve kimyasal maddelerin neden olduğu diyabet

Bazı ilaç ve kimyasal maddeler pankreas beta hücreleri için toksiktir. Bu ilaçlar içinde en bilineni nakil hastalarında kullanılan siklosporin ve takrolimus-tur. Lösemi için uygulanan kemoterapi protokollerinde yer alan L-asparaginaz ve hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde kullanılan diazoksit diyabete neden olabilir.

Tablo 1. Diyabete neden olan ilaç ve kimyasal maddeler

Diyabete neden olan ilaç ve kimyasal maddeler
Siklosporin
Glukokortikoidler
L-asparaginaz
Beta adrenarjik blokörler
Vacor
Fenitoin
Alfa-interferon
Nikotinik asit
Diazoksit

Spesifik Genetik Sendromların Bileşeni Olarak Diyabet

Wolfram sendromu (DIDMOAD, diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve işitme kaybı) hastaları genellikle insülin eksikliğinin görüldüğü diabetes mellitus ile getirilir. Hastalık bulguları 6 yaş civarında ortaya çıkar. Çoğu hastada otozomal resesif kalıtmı Wolframin gen mutasyonu gösterilir.

Ağır obezite ve insülin direnci nedeniyle diyabet riskinin arttığı diğer sendromlar Alström, Prader-Willi, Bardet-Biedl'dır. *ALMS1* resesif mutasyonunun neden olduğu Alström sendromunda progresif retinal distrofi, sensörinöral işitme kaybı, kardiyomyopati, obezite, çocukluk çağı başlangıçlı T2DM, hipertrigliseridemi ve ilerleyici hepatik ve renal disfonksiyonu görülür.

Prader Willi Sendromu genellikle 15q11-q13 PWS bölgesinde paternal gen ekspresyonunun olmaması ile görülen, genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Klinik fenotip zamanla değişmekle birlikte postnatal hipotoni, beslenme güçlüğü, erken bebeklik döneminde büyüme geriliği görülür. Yaşamın ilerleyen döneminde global gelişme geriliği, hipotalamik disfonksiyona bağlı hiperfaji, obezite ve ilişkili diyabet gibi komorbiditeler görülür. Hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, santral hipotiroidi ve adrenal yetmezlik saptanabilir.

Bardet-Biedl sendromu primer silia/bazal cisim kompleksi yapısına katılan proteinleri kodlayan genlerin bozukluklarında görülen nadir otozomal resesif kalıtmı, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığa neden olan 21 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Gece körlüğü (rod ve kon distrofisi), polidaktili, morbid obezite, global gelişme geriliği ve dil alanında gecikme, renal ve dental hastalıklar klinik bulgularındandır. Diabetes mellitus %6-48 oranında bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alikasıfoğlu A. Diyabetin Diğer Nedenleri. *Çocuk Endokrinolojisi* 2014; 15: 471-472.
2. Ambler GR. Rare Forms of Diabetes. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 7th Edition 2020; 15: 647-648.
3. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH; International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard S: GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes* 2013;62:993–997.
4. Eroglu FK, Ozaltın F, Gönç N ve ark., Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatr Neurol.* 2018;88:71-74. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008. Epub 2018 Jul 27. Erratum in: *Pediatr Neurol.* 2019;94:84.
5. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. *Front Pediatr.* 2018;6:23.
6. Haldorsen IS, Ræder H, Vesterhus M, et al. The role of pancreatic imaging in monogenic diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:148–159.
7. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, et al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alström Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2707-2719. doi:10.1210/jc.2018-00496
8. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Haliloğlu M, et al. Variable Phenotype of Diabetes Mellitus in Siblings with a Homozygous PTF1A Enhancer Mutation. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):206-11. doi: 10.1159/000435782.
9. Kliegman, R. Cystic-fibrosis related diabetes. *Nelson textbook of pediatrics* (Edition 20.). Philadelphia, PA: Elsevier. 2016;2789-2790.
10. Ozon, ZA, Alikasifoglu, A, Kandemir, N, et al. Novel insights into diabetes mellitus due to *DNAJC3* defect: Evolution of neurological and endocrine phenotype in the pediatric age group. *Pediatr Diabetes.* 2020; 1– 7.
11. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004;36:1301–1305.
12. Van den Ouweland JM, Lemkes HH. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1 368-371.

HIPOGLİSEMİ: TANI, AYIRICI TANI VE TEDAVİ

Dr. Berna Nur ÇELİK*, Dr. Alev ÖZÖN**

Hipoglisemi, diyabet nedeni ile izlenen hastalarda sıklıkla ortaya çıkan bir durum olmakla birlikte diyabeti olmayan kişilerde nadir görülen klinik bir durumdur.

Beynin temel enerji kaynağı glukozdur. Bununla birlikte beyin dokusu glukoz sentezleyemez, glikojen depolayamaz ve uzun süreli açlık sonucu oluşan keton cisimleri dışında diğer enerji substratlarını kullanamaz. Bu nedenle beyin devamlı glukoz desteğine ihtiyaç duyar. Kandan beyine glukoz taşınması arteriyel glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Beyine yeterli glukoz desteği sağlanamaması merkezi sinir sistemi zedelenmesine yol açarak nörogelişimsel bozukluklara neden olur. Ayrıca ağır hipoglisemi kardiyak aritmi ile ölüme neden olabilir.

Glukoz dengesinin yaşamsal önemi doğrultusunda organizma hipoglisemiye yanıt olarak fizyolojik ve davranışsal korunma mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalarda sorun olduğunda glukoz dengesi bozularak hipoglisemi ortaya çıkar.

Hipogliseminin Tanımı

Klinik olarak hipoglisemi, kan şekeri düzeyinin belirti ve bulgulara neden olacak kadar düşmesi olarak tanımlanabilir. Erişkinlerde hipoglisemi tanımı için ‘Whipple’ üçlemesi kullanılmaktadır. Bu üçlemeye göre:

- Hipoglisemiye ilişkin belirti ve bulgular varken,
- Kan şekeri düzeyi 50 mg/dl’nin altında ve

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

- Kan şekeri düzeyinin yükseltilmesiyle belirti ve bulgular düzeliyorsa hipoglisemi tanısı kesinleşir.

Bu üçleme büyük çocuklar için uygun olsa da bebek ve küçük çocuklarda kullanımı her zaman uygun olmayabilir. Yenidoğan ve süt çocuklarında hipoglisemi belirti ve bulguları büyük çocuklarda olduğu gibi özgül olmayabilir (örneğin beslenme zorluğu, letarji, apne ve huzursuzluk); ayrıca hipoglisemi hipoksik iskemik ensefalopati, sepsis gibi bir nedene bağlı olduğunda belirtiler altta yatan nedenden ayırt edilemeyebilir.

Hipoglisemi, nörolojik bozukluğa yol açan kan glukoz düzeyi olarak tanımlansa bile beyin zedelenmesinin yalnız glukoz düzeyi ile değil, aynı zamanda alternatif yakıtların varlığı/yokluğu (hiperinsülinemi ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde keton sentezi baskılanmış olduğundan alternatif yakıt yoktur) ve diğer komorbid durumlarla (serebral glukoz gereksinimini arttıran sepsis, hipoksi ve nöbetler) ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır. Başka bir deyişle, aynı kan glukoz düzeyi, farklı durumlarda metabolik gereksinimi karşılayabilir veya karşılamayabilir. Bütün bunların yanı sıra, belirti ve bulgulara neden olan kan şekeri eşik düzeyi değişkenlik gösterebilir. Semptomatik eşik düzey kötü kontrollü diyabet hastalarında yukarıya, sık hipoglisemi yaşayan kişilerde ise aşağı kayabilir. Bu nedenle tek bir kan şeker düzeyi ölçümüne göre hipoglisemi tanısı konması uygun değildir.

Klinik uygulamada kan şekeri düzeyi 55 mg/dl (3 mmol/L)'ye indiğinde nöroendokrin yanıtlar devreye girer; bu düzey tanısal örnekleme için yapılabileceği ve açlık provokasyon testinin sonlandırılabilceği düzey olarak kullanılmaktadır.

Sonuçlar yorumlanırken kan şekeri ölçümünü etkileyebilecek durumlar da akılda tutulmalıdır:

- Tam kan/plazma örneği: Tam kan glukoz düzeyi plazmadakinden %10-15 daha düşüktür.
- Örnek alındıktan sonra santrifüje kadar geçen süre uzadıkça eritrositlerde glikolizin devam etmesine bağlı olarak kan şekeri yanıltıcı biçimde düşük ölçülebilir. Bu durumdan kaçınmak için kan örneği glikoliz inhibitörü (sodyum florür, potasyum oksalat, vb) içeren tüplere alınmalıdır.

- Glukometreler, özellikle tip 1 diyabetli nüfus için geliştirilmiştir; hipoglisemi tanısında yanlışma payı vardır. Zira düşük düzeylerde aletin ölçüm güvenilirliği giderek azalmaktadır.
- Sıvı infüzyon yerinden alınan kan örneğinde kan şekeri yanlış düşük ya da yanlış yüksek ölçülebilir.
- Polisitemi/lökositoz varsa glikoliz hızlanacağından kan şekeri ölçümü etkilenir.

Hipogliseminin Önemi

Glukoz, organizma için özellikle de alternatif enerji kaynağı olmayan santral sinir sistemi için vazgeçilmez enerji kaynağı olduğundan hipoglisemide, santral sinir sistemi enerji kaynağından yoksun kalır ve buna bağlı sorunlar ortaya çıkar.

Hayvan modellerinde orta-ağır derecede hipogliseminin nöron zedelenmesine yol açtığı, özellikle beyin korteksi, hipotalamus, hipokampusu etkileyerek öğrenme ve hafızayı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda erken neonatal hipogliseminin, özellikle 48 saatten uzun süren tekrarlayıcı ve ağır hipoglisemilerin nörolojik ve nörogelişimsel olumsuz sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir.

Hipogliseminin morbidite dışında mortalite artışına da neden olduğu sıkı glikemik kontrol sağlama çabası ile ağır hipoglisemi yaşayan tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında gösterilmiştir. Benzer biçimde hastanede yatan hastalarda, insülin bağımlı ya da bağımsız süreçlerle gelişen hipoglisemide mortalitenin arttığı saptanmıştır.

Akut orta derecede hipogliseminin inflamatuvar sitokinleri artırarak proinflamatuvar, proaterotrombotik ve prokoagülan yanıtların artmasına, nitrik oksit ilişkili vazodilatasyonun baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar hipogliseminin merkezi sinir sistemi dışında kardiyovasküler sistemde de olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca hipoglisemi ataklarının tekrar etmesi, hipoglisemiye ilişkin belirtileri engellemekte (hipoglisemi duyarsızlığı) ve karşıt düzenleyici (kontrregülatuvar) yanıtta bozulmaya (hipoglisemi ilişkili otonom bozukluk) yol açarak hipogliseminin tekrar etmesine yatkınlığı arttırmaktadır.

Sonuç olarak hipoglisemi santral sinir sisteminde zedelenmeye yol açarak nörogelişimsel süreci olumsuz etkilemekte, kardiyovasküler olumsuz etkileri ile mortalitede artışa neden olmaktadır.

Etiyoloji

Glukoneojenez, glikojenoliz, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez ve glikojen sentezi gibi birçok metabolik yolağı ilgilendiren sorunlar hipoglisemiye neden olabilmektedir. *Tablo 1*'de hipoglisemi nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Hipoglisemi nedenleri

Hiperinsülinizm	- Geçici - Diyabetik anne bebeğı - Perinatal asfiksi - Rhesus hemolitik hastalık - İntrauterin büyüme geriliğı - Gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı - Konjenital - İnsülinoma - Hiperinsülinizmin eşlik ettiğı diğer sendromik hastalıklar - Beckwith-Wiedemann sendromu - Sotos sendromu - Simpson-Golabi-Behmel sendromu - Perlman sendromu - Patau sendromu - Mozaik Turner sendromu - Kabuki sendromu - Costello syndrome - Usher sendromu - Timothy sendromu
Hipoinsülinemik hipoketotik hipoglisemi	- Aktive edici AKT2 mutasyonları - IGF-II'nin işlenme anomalisi - Faktisyöz hipoglisemi

Kontraregülatuar hormon eksikliği	- Büyüme hormonu eksikliği - Adrenal yetmezlik - Panhipopituitarizm
Glikojen depo hastalıkları (GDH)	- GDH 1a (glukoz-6-fosfataz eksikliği), GDH 1b (glukoz-6-fosfataz transporter eksikliği) - GDH 3 (amilo-1,6-glukozidaz eksikliği) - GDH 9 (fosforilaz kinaz eksikliği) - GDH 0 (glikojen sentaz eksikliği)
Yağ asidi oksidasyon ve keton sentez defekti	- Orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği - Uzun zincirli hidroksiaçıl-CoA dehidrogenaz eksikliği - Çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği - Mitokondriyal üç işlevli protein eksikliği - Multipl açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği - Karnitin taşıma ve karnitin döngü bozuklukları - HMG (3-hydroxy-3-methylglutaryl) CoA sentaz eksikliği - HMG CoA liyaz eksikliği
Glukoneojenez defektleri	- Fruktoz-1,6-bifosfotaz eksikliği - Fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği - Piruvat karboksilaz eksikliği
Glukoz taşıyıcı defektleri	- GLUT 1/2/3 defekti - Fankoni Bickel sendromu (GLUT2 eksikliği)
Mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları	
Dallı-zincirli organik asidüri	- Metilmalonik asidüri - Propiyonik asidüri
Diğer metabolik durumlar	Galaktozemi, fruktozemi, tirozinemi, glutarik asidüri tip 2, akçağaç şurubu hastalığı, propiyonik asidemi
Diğer nedenler	- Glukoz infüzyonunun ani kesilmesi - Glukoz replasmanı yapılmadan <i>kan değişimi</i> yapılması - İlaçlar (β-blokör) - İdiopatik ketotik hipoglisemi - Diyabetes mellitusta hipoglisemi

İnsülin fazlalığı ya da insülin aktivitesinde artış

Hiperinsülinizm

Açlık döneminde insülin salınımının baskılanması, glikojenoliz, glukoneojenez ve ketogenez gibi adaptif süreçlerin harekete geçebilmesi açısından son derece önemlidir. Hipoglisemi sırasında insülin düzeylerinin baskılanmaması, uygunsuz olarak yüksek kalmasıyla tanımlanan hiperinsülinizm, çocukluk çağında en sık ve en ciddi hipoglisemi nedenidir. İnsülin, ketogenez yolağını baskıladığından hiperinsülinizmin yol açtığı hipoglisemide, beyin hem glukoz hem de alternatif yakıt olan keton desteğinden mahrum kalacaktır. Hiperinsülinizm beta hücrelerinden insülin salgılanmasının düzenlenmesinde yer alan çeşitli yollardaki kusurlardan kaynaklanan klinik, patolojik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalıktan kaynaklanır. Ayrıca anne ya da fetusa bağlı nedenlere ikincil olabilir.

Geçici ya da uzun süreli yenidoğan hiperinsülinemik hipoglisemisi

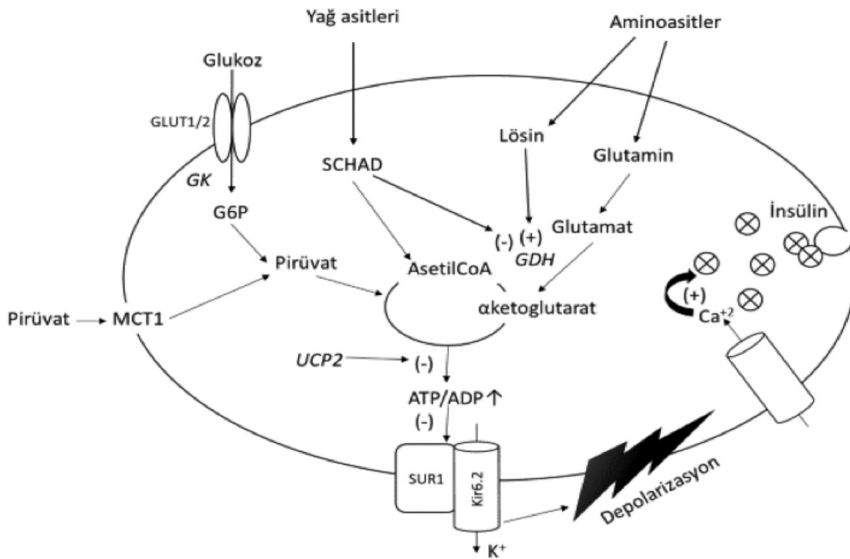
Geçici hipogliseminin en iyi bilinen örneği annede gebelik diyabetidir. Diyabetli anne bebekleri makrozomik ve pletoriktir. Anneden fetusa geçen glukoz, pankreasta adacık hücre hiperplazisine yol açarak insülin salınımının artmasına neden olur. Yüksek düzeydeki insülinin etkisi ile glikojen, yağ ve protein depoları dolar. Ancak hiperinsülinemi karşı düzenleyici hormon salınımını bozarak bu depoların enerji kaynağı olarak kullanılmasını engeller. Diyabetli anne bebeklerinde hiperinsülinizm sıklıkla birkaç gün içinde sürer.

Düşük doğum ağırlığı, doğum asfiksisi, gebelik toksemisi, prematürite, intra-uterin büyüme geriliği gibi çeşitli perinatal stres faktörleri de geçici hiperinsülinizme neden olabilir. Perinatal strese bağlı geçici hiperinsülinizmin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetik anne bebeğinden farklı olarak perinatal strese bağlı hiperinsülinizm birkaç haftaya dek uzayabilir.

Konjenital hiperinsülinizm

Çocuklarda kalıcı hipogliseminin en sık nedeni olan konjenital hiperinsülinizm klinik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalıktan kaynaklanır.

Adacık hücrelerinde insülin salınımını düzenleyen ana mekanizmaları anlamak konjenital hiperinsülinizm patofizyolojisini anlamak için önemlidir (*Şekil 1*).



Şekil I. Beta hücresinde insülin salınım modeli. Glukoz, insülin bağımlı glukoz taşıyıcısı ile (GLUT 1/2) beta hücresi içine taşınır ve glukokinaz ile fosforile edilir. Glukoz-6-fosfatın metabolize edilmesi sonucu hücre içi ATP/ADP oranı artar. ATP/ADP oranının artması K_{ATP} kanalını kapatır; bu durumda hücre içi K^+ konsantrasyonu artması membranı depolarize ederek Ca^{+2} akışı ile insülin salınımına neden olur. Lösın, glutamat dehidrogenaz (GDH) enzimini allösterik olarak aktive ederek hücre içi ATP/ADP oranının artışına katkıda bulunarak insülin salınımını uyarır.

GLUT ile (GLUT1, GLUT2 ve GLUT3 pankreasta ifade edilmektedir) adacık hücrelerine geçen glukoz, glukokinaz enzimi ile fosforile edildikten sonra glikoliz yolağına girer. Bu yolla oluşan ATP, ATP bağımlı potasyum kanalının (K_{ATP}) kapanmasını sağlar. K_{ATP} kanalı, iki alt birimden (Kir6.2 ve SUR-1) oluşan heterooktamerik bir komplekstir. Uyarılmamış durumda iken açık konumda olan K_{ATP} kanalı hücreye glukoz alımını takiben, hücre içi ATP/ADP oranının artışı ile kapanır. Bu durum hücrenin depolarizasyonu ile voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının açılmasını sağlar. Sitozolik Ca^{+2} derişimindeki artış, insülin içeren granül membranının hücre zarıyla birleşmesi ve insülin salınmasını tetikler. Aminoasitler tarafından da insülin salınımı uyarılmaktadır. Lösin, glutamat dehidrogenazı allosterik olarak aktive eder ve glutamatın oksidasyonunu artırır. Böylelikle ATP/ADP oranı artarak, K_{ATP} kanalının kapanması ve hücre membranının depolarizasyonuna yol açar. Bu yolakta farklı aşamalarda

görev yapan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar konjenital hiperinsülinizme neden olabilmektedir.

K_{ATP} kanal kusurları konjenital hiperinsülinizmin en sık nedenidir. Mutasyon tiplerine göre farklı formlar oluşmaktadır. Homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonlar pankreasta yaygın değişikliklere neden olarak medikal tedaviye yanıt vermeyen ve hipogliseminin kontrol edilebilmesi için pankreatektomiye ihtiyaç duyulan ağır hipoglisemiye neden olurlar. Babadan kalıtılan allelin mutasyonu ve anneden kalıtılan allelin postzigotik kaybı ise pankreasta fokal değişikliklere neden olmaktadır. Dominant geçişli inaktive edici mutasyonlar ise daha ileri yaşta bulgu vermekte ve daha hafif seyir göstermektedir.

Konjenital hiperinsülinizm, olguların %60'ında hayatın ilk haftasında belirti ve bulgu vermeye başlar; hafif formlar ise beslenme aralıklarının açıldığı ve gece beslenmesinin kesildiği dönemlerde kendini gösterebilir. Hiperinsülinizimli süt çocuklarında, sabah saatlerinde nöbet ve letarji görülebilir. Bazı süt çocuklarında, yenidoğan döneminde hipoglisemi ya da nöbet öyküsü olabilir. Yemekten 2-3 saat sonra oluşan reaktif paternde hipoglisemi ayırıcı tanısında da hiperinsülinizm akla gelmelidir. Ketoneminin eşlik etmediği, endojen glukoz yapım hızı olan 4-6 mg/kg/dk'dan daha fazla glukoz infüzyonu gerektiren dirençli ve glukagon enjeksiyonunu izleyen 30-40 dakika içinde plazma glukozunda artış olan (>30 mg/dl) hipoglisemi tanısı destekler. Kritik kan örneğinde insülin, c-peptid, proinsülin düzeylerinin baskılanmamış/ölçülebilir olması ile keton cisimlerinin baskılı olması hiperinsülinizm tanısını doğrular (*Tablo II*).

Tablo II. Kritik örnekte hiperinsülinizm tanısını doğrulayan biyokimyasal belirteçler

Kan örnekleri	Tanının doğrulanması • Ölçülebilir düzeyde insülin, c-peptid • Baskılı/düşük serum keton cisimleri • Baskılı/düşük serum serbest yağ asitleri Diğer tetkikler: • Dallı zincirli aminoasit düzeyinde azalma (Lösin, izölösin, valin) • Plazma hidroksibütirikarnitin düzeyinde artış (<i>HADH</i> mutasyonu) • Amonyak artışı (<i>GLUD1</i> mutasyonu)
İdrar örnekleri	• Keton negatif • C-peptid düzeyinde artış • İdrar 3-hidroksiglutarat düzeyinde artış (<i>HADH</i> mutasyonu)

Tedaviye hemen başlanmalıdır çünkü plazma glukoz düzeyinin düşük olması yanı sıra beyin alternatif yakıt kaynaklarından mahrum olması nedeniyle santral sinir sistemi hasarı riski yüksektir. Tedavide amaç kan şekerini normal aralıkta (>70 mg/dl) tutmaktır. Tedavide ilk basamak beslenmenin düzenlenmesi olmalıdır. Karbonhidrattan zengin gıdalarla sık aralıklarla beslenme sağlanmalıdır. Bazı hastalarda emme ve yutma sorunları, kusma, gastroözofageal reflü hastalığı, dismotilite, insülin yüksekliğinin neden olduğu anoreksijenik etki ile besin reddi gibi nedenlerle beslenme güçlükleri yaşanabilir ve beslenmenin gastrostomi ile sürdürülmesi gerekebilir. Medikal tedavide ilk basamak olarak diazoksit 5-15 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Diazoksit K_{ATP} kanallarını açık tutarak insülin salınımının azaltılmasına yardımcı olur. Diazoksit tedavisine yanıt oluşabilmesi için hücre yüzeyinde K_{ATP} kanalları işlevsel olmalıdır; bu nedenle hiperinsülinemiye yol açan genetik bozukluk kanalları etkiliyorsa diazoksit tedavisine yanıt alınmaz. En önemli yan etkisi sıvı retansiyonudur; bu nedenle özellikle damar içi sıvı tedavisi uygulanan çocuklarda tedaviye klorotiazid, furosemid gibi diüretikler eklenmelidir. Tedaviye yanıt beş günlük uygulamadan sonra değerlendirilmelidir; çocuğun yaş grubuna uygun açlık süresince kan şekerinin normal aralıkta kalması tedaviye yanıt alındığını gösterir.

Tedavide ikinci seçenek oktreotiddir. Bu somatostatin analogu, hücreyi hiperpolarize ederek voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder, böylelikle insülin salınımını bozar. Oktreotid deri altına 5-20 μ g/kg/gün dozunda 6-8 saatte bir uygulanır. Yenidoğanlarda nekrotizan entreokolite neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Konjenital hiperinsülinizmde mutasyonun saptanması tedavi planının şekillenmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda pankreatektomi yapılması gerekebilir. Pankreatektominin kısmi ya da totale yakın olacağı hastalığın fokal ya da yaygın olmasına bağlı olduğundan mutasyon tipi ve $^{18}\text{Fluoro-L-DOPA}$ ile çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET) yüksek özgüllük ve duyarlılıkla iki formun ayrımını sağlar.

İnsülinoma

Pankreasta insülin salgılayan adenom çocuklukta nadir görülür. Bununla birlikte daha önce sağlıklı olan çocuk ve erişkinlerde endojen insülin salgısına bağlı yeni başlangıçlı ve ağır hipogliseminin nedenlerindendir. Hipoglisemik ataklar

sıklıkla açlık döneminde olur, ancak bazı hastalarda reaktif hipoglisemi gözlemlenebilir hatta egzersiz ile ilişkili olabilir. Hipoglisemiye karşın hızlı kilo alımı sık rastlanan bir bulgudur. Çoğu insülinoma, sporadik ve soliterdir ancak az bir kısmı multipl olabilir (MEN1 sendromunda multipl insülinomaya rastlanabilir). Kritik kan örneği hiperinsülinemik hipoglisemi ile uyumludur. Cerrahi eksizyon ile kür sağlanabilir ancak soliter, cerrahi olarak çıkarılabilen insülinomayı yaygın formdaki hiperinsülinizmden ya da multipl insülinomadan ayırt edebilen hormon tetkiki bulunmadığından bu aşamada görüntüleme yöntemleri yardımcı olacaktır. Endoskopik ultrasonografi ya da PET taraması lezyonun yerinin saptanması için en etkin yöntemlerdir. Kalsiyum ile pankreatik arteriyel stimülasyon ve venöz insülin örnekleme ile intraoperatif ultrasonografi, cerrahi öncesi lokalize olmayan çoğu insülinomayı ortaya çıkarabilir.

Gastrointestinal cerrahiden sonra ortaya çıkan hiperinsülinizm

İnsülin salınımının düzenlenmesinde ve insüline duyarlılığın belirlenmesinde gastrointestinal hormon ve sinyaller önemli rol oynar. Glukagon-like peptid-1 (GLP-1) ve gastrik-inhibitör peptid (GIP) yemekten sonraki dönemde bağırsaklardan salınarak beta hücrelerinden insülin salınımını uyarır. Nissen funduplikasyonu ya da bariyatrik cerrahi gibi gastrointestinal sistem bütünlüğünü bozan durumlarda besinlerin hızlı şekilde bu peptidlerin kaynağı olan jejunum ve ileuma geçmesi GLP-1 ve GIP salınımını artırır. Karşı düzenleyici hormon yanıtının azalması ile insülin duyarlılığının artması da hipoglisemiye katkıda bulunur. Ghrelin, peptid YY ve leptin gibi diğer gastrointestinal hormonların da patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir. Hipoglisemi tipik olarak yüksek miktarda karbonhidrat içeren yemekten 1-4 saat sonra ortaya çıkar.

Gastrointestinal cerrahiden sonra ortaya çıkan hipoglisemi, diyetle basit şekerlerden kaçınma, karbonhidratların yanında yağ ve protein içeren gıdalarla beslenme ya da pektin, pişmemiş mısır nişastası gibi sindirim yavaşlatıcı besinlerle önlenir. Bazı hastalarda nişasta sindirimini yavaşlatan alfa-glukozidaz inhibitörü (akarboz) ya da oktreotid kullanmak gerekebilir.

Çocuklarda hipogliseminin en sık ve en ciddi nedeni olan hiperinsülinemik hipoglisemi karşı düzenleyici hormon yanıtını baskılayarak santral sinir sisteminin alternatif yakıtı olan keton üretimini engellemesi açısından son derece önemlidir. Kritik kan örneğinde insülin ve c-peptidin ölçülebilir (baskılanma-

mış) olması ile keton cisimlerinin düşük (baskılanmış) olması tanıyı doğrular. Hipogliseminin nörokognitif olumsuz etkilerinin engellenmesi için hızlı şekilde medikal tedavi düzenlenmeli ve cerrahi müdahale gerektiren olgular belirlenmelidir.

Hipoinsülinemik hipoketotik hipoglisemi

AKT2 mutasyonları

İnsülin reseptörü ya da reseptörden sonraki uyarı yollarında aktivite artışı, hiperinsülinemi olmadan hiperinsülinizm bulgularına neden olabilir. AKT2 (serin-treonin kinaz) insülin duyarlı dokularda yüksek oranda ifade edilir ve insülin uyarısı ile GLUT4'ün plazma membranına yerleşmesini sağlar. *AKT2* fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlarda insülin direnci gelişirken, aktivite artışına neden olan mutasyonlarda hipoketotik, hipoinsülinemik ağır hipoglisemi gelişir.

Anormal işlenmiş IGF-2

Bazı tümöral oluşumlarda neoplastik hücreler çok miktarda, işlenmesi tamamlanmamış, büyük molekül ağırlıklı IGF-II sentezleyebilir. Bu anormal IGF-II molekülüleri insülin benzeri etki göstererek hipoglisemiye neden olabilir.

Faktitiyöz hipoglisemi

Hipoglisemi farmakolojik yolla tanı amacı için, diabetes mellitus tedavisinin bir komplikasyonu olarak veya kasıtlı olarak istismar amacıyla indüklenebilir.

‘Munchausen by Proxy sendromu’ bakım veren kişi tarafından yapay hastalık oluşturarak gerçekleştirilen bir çocuk istismarı formudur. Çocuğa insülin ya da sulfonilüre gibi insülin salınımını arttıran ilaçlar verilerek gerçekleştirilebilir. Bu durumda hipoglisemi ağırdır ve belirtiler düzensiz bir patern izler. İnsülin uygulanan çocuklarda c-peptid düzeyinin düşük olması tanı için ipucu sağlayabilir ancak sulfonilüre grubu ilaçlarda insülin ile birlikte c-peptid düzeyi de yüksek saptanır. Tanı, klinik şüphe ve uygulanan ilaçtan örnek edinilmesi durumunda kan ve idrarda toksikolojik çalışma yapılarak konabilir.

Karşı düzenleyici hormon eksikliği

Hipoglisemi etiyolojisinde kan glukoz seviyesini kısa dönemde düzenleyen iki hormon olan glukagon veya epinefrinin eksikliğini gösteren kesin kanıt yoktur. Yaygın olarak saptanan ise kan şekerini uzun dönemde düzenleyen

büyüme hormonu ve kortizol eksikliği olup bu hormonların eksikliğinde yağ ve proteinlerin yıkımı ve glukoneojenik substratlar azalır, aynı zamanda dokuların insülin duyarlılığı artar; bu yolla hipoglisemi ortaya çıkar.

Büyüme hormonu, akut hipoglisemiye karşı glukoz düzeyini korumada küçük bir rol oynamakla birlikte uzun süreli açlıkta insülin duyarlılığını sınırlandırarak glukoz kullanımını azaltır ve yağ yıkımını uyararak glukoneojenez ve ketogenez için substrat oluşmasını sağlar, bu sayede glukoz seviyesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

Büyüme hormonu eksikliği izole ya da çoklu hipofizer hormon eksikliğinin parçası olabilir. Yenidoğan döneminde hipopituitarizm tekrarlayıcı veya ısrarlı hipoglisemiye neden olabilir. Bazı olgularda kan şekeri düzeyini normal sınırlarda tutabilmek için hiperinsülinizmi taklit edecek şekilde glukoz infüzyon hızını yükseltmek gerekebilir. Mikropenis ya da kolestatik sarılığın eşlik etmesi hipopituitarizm için ipucu sağlar. Küçük çocuklarda ketozun eşlik ettiği sabah hipoglisemisi şeklinde bulgu verir. Büyüme hormonu eksikliği insülin duyarlılığını artırdığı için keton düzeyi ketotik hipoglisemidekinden daha düşük olabilir, bu durum büyüme hormonu eksikliğini santral sinir sistemi için riskli duruma sokar. Hipoglisemi sırasında büyüme hormonu seviyesinin düşük saptanması, büyüme hormonu eksikliğini düşündürür ancak kesin tanı sağlamaz. Boy kısalığı, uzama hızının yavaş olması, IGF-1 düşüklüğü daha güvenilir ipuçlarıdır. Kesin tanı ise büyüme hormonu uyarı testlerinde doruk büyüme hormonu yanıtının düşük kalması ile doğrulanabilir.

Kortizol, açlık ve stres sırasında glukoneojenik enzimlerin aktivitesini artırarak ve substratları harekete geçirerek glukoz yapımını uyarır. Kortizol ayrıca adrenal medullada norepinefrini epinefrine dönüştüren enzim olan feniletanolamin N-metil transferazı uyararak epinefrin salınımını artırır ve hipoglisemi savunmasında dolaylı bir rol oynar. Kortizol eksikliği, insülin duyarlılığını artırır. İnsülin bağımlı diyabette insülin gereksiniminin azalması ve hipoglisemi ortaya çıkması yeni gelişen adrenal yetmezliğin göstergesi olabilir. Uzun süreli açlık veya hastalık gibi stres durumlarında hipogliseminin ortaya çıkma olasılığı artar.

Hipoglisemi nedeni olarak kortizol veya ACTH eksikliğinin tanısı, hipoglisemi sırasında kortizol seviyesinin düşük saptanmasına ek olarak klinik bulgulara ve adrenal bez uyarı testlerine dayanarak konulur.

Glikojen sentez ve yıkım bozuklukları

Glikojen yapımı büyük ölçüde postabsorbtif dönem için rezervuar görevi gören karaciğerde gerçekleşir. Glikojenoliz, besin alımından birkaç saat sonra başlayıp glikojen tükenene kadar 16 ila 24 saat devam eder ve açlıkta plazma glukoz düzeyinin korunmasını sağlar. Glikojen, besin alımını takiben glukoz ve insülin düzeyinin artması ile yeniden sentezlenir.

Birçok enzim glikojen sentezi ve glikojenolizde rol oynar. Bu enzimlerin bozuklukları glikojen depo hastalığı (GDH) olarak bilinen bir grup hastalığa neden olur. Bu enzimlerden bazılarının eksikliği plazma glukoz düzeyini etkileyerek hipoglisemiye neden olabilir.

Glukoz-6-fosfataz, glukoz-6-fosfatın serbest glukozla hidrolizini katalizler. Bu enzim hem glikojenolitik hem de glukoneojenik yolağın son adımında yer alır. İşlev bozukluğu, serbest glukozun hücre dışına çıkışının bozulmasına neden olacağından şiddetli hipoglisemi ile tanımlanan GDH-1'e neden olur. Hipoglisemi doğumdan itibaren başlar, ancak gittikçe artan hepatomegali ve buna bağlı abdominal distansiyon yaşamın ilk yılından sonra hastalığın fark edilmesini sağlar. Olguların çoğunda laktik asidoz ve hafif ketozdan kaynaklanan metabolik asidoz vardır. Yüksek trigliserid ve kolesterol düzeyleri lipemik serum ve ksantomlara neden olabilir. Hipofosfatemi, hiperürisemi ve trombosit fonksiyon bozukluğu GDH-1 için karakteristiktir. Santral sinir sisteminin alternatif yakıt kaynaklarına uyumu ve hipoglisemi ilişkili otonom bozukluğa bağlı olarak sıklıkla hipoglisemi belirtisi gözlenmez. Glukoz-6-fosfatazın işlevi endoplazmik retikulum (ER) iç membranına yerleşmiş üç adet translokaz (T) enziminin işlevine bağlıdır. Bunlar glukoz-6-fosfatın ER lümenine (T1) girişine, ER lümeninden fosfat (T2) ve glukoz çıkışına (T3) izin verir. Klasik enzim aktivitesi eksikliği GDH-1a olarak adlandırılırken, T1 eksikliği GDH-1b olarak adlandırılır. T2 ve T3 taşıyıcılarının eksiklikleri (GDH 1c ve 1d) kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte GDH'ye neden olabilir. GDH-1b'de ek olarak nötropeni ve buna bağlı ağız içi lezyonları ve perianal abse görülür. Klinik ve laboratuvar bulguları uyumlu bir çocukta kesin tanı karaciğer biyopsisinde enzim aktivitesinin tayini veya genetik inceleme (sırasıyla *G6PC* ve *SLC37A4* genleri) ile sağlanabilir. Gün içinde karbonhidrat ağırlıklı sık besleme ve geceleri nazogastrik sonda yoluyla devamlı besleme, yaşamın 8. ayından sonra diyetle mısır nişastası eklenmesi tedavinin temel unsurlarını

oluşturur. Bu yaştan önce pankreatik enzimler tam anlamıyla salgılanamayacağından mısır nişastası yeterince sindirilip emilemez.

Amilo-1,6-glukozidaz enzimi, glikojenin dallandığı 1:4/1:6 noktasından itibaren yıkımını sağlar. Bu enzimin eksikliği glikojenin sadece %5-10'luk dış kısmının hidrolizine neden olurken geri kalan kısmın birikimi ile tanımlanan GDH-3'e neden olur. Açlık durumunda hipoglisemi ve ketoz gelişir ancak hipoglisemi GDH-1'den daha hafiftir. Glukoneojenik yollar sağlam olduğundan laktik asidoz, hiperürisemi ve lipemi olmaz. Hipoglisemi puberteden sonra önemli ölçüde düzelme eğilimindedir. Enzimi kodlayan gendeki farklı mutasyonlar klinikte değişikliklere neden olabilir. Bazı olgularda yaşamın üçüncü dekadında belirginleşen miyopati ve ağır olgularda kardiyomiyopati görülebilir. Tanı genetik incelemelerle kesinleştirilebilir. Tedavide GDH-1 kadar yoğun beslenme düzenlemesi gerekmez. Genellikle gece yatmadan kompleks karbonhidrat içeren beslenme yeterli olur.

Fosforilaz ve onun aktifleşmesini sağlayan fosforilaz kinaz enzimi glikojenolizin anahtar enzimleridir. İşlev yetersizliği hepatomegali, açlık ve tokluk hipoglisemisiyle tanımlanan GDH-6 ve 9'a neden olur. Aşırı glikojen birikiminden kaynaklanan hepatomegali, büyüme geriliği ve GDH-1 kadar ağır olmayan semptomatik hipoglisemiye neden olur. Belirgin laktik asidoz veya hiperürisemi görülmez. Tedavide kompleks karbonhidrat ve protein oranı yüksek bir diyetle sık besleme önerilmektedir.

Glikojen sentaz eksikliği (GDH-0) glikojen sentezinin bozulmasına neden olarak glikojen depolamasında azalmaya neden olur. Glikojen sentaz işlevi karaciğerde önemli ölçüde azalır, ancak kasta normaldir. Olgularda açlıkta hipoglisemi ve ketoz; karbonhidrat ağırlıklı öğünden sonra geçici hiperglisemi ile birlikte glukozüri görülür. Sık aralıklarla proteinden zengin besleme klinikte düzelme sağlar.

Glikojen dallandırıcı enzim eksikliğinde (GDH-4, Andersen hastalığı) glikojenolizde etkilenme çok düşük orandadır. Bu nedenle çocukluk döneminde hipoglisemi nadir görülür. Asıl sorun diğer GDH'lerden farklı olarak ilerleyici karaciğer hasarıdır ve karaciğer yetmezliğinden sonra hipoglisemi gelişebilir.

Fanconi-Bickel sendromu, glukoz taşıyıcısını kodlayan *GLUT2* mutasyonlarından kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Glukozun hepatosit zarı

boyunca taşınması ve glukoz homeostazı için GLUT2 gereklidir. Taşıyıcı bozukluğu hem hipoglisemi hem de karaciğerde glikojen birikimi ile sonuçlanabilir. Hipoglisemi açlıkta ortaya çıkar, sıklıkla ketozis eşlik eder. Patogeneizde böbrekten glukoz kaybının da etkisi vardır. Glukoz taşınmasındaki bozukluk postprandiyal hiperglisemiye yol açabilir. Üriner sistem bulgusu glukozüri ve fosfatüri ile tanımlanan proksimal tübüler geri emilim bozukluğudur (Fanconi sendromu). Fosfatüri, hipofosfatemik raşitizme neden olacak kadar şiddetli olabilir. Çocukluk çağında büyüme hızı düşüktür. Tedavide, aşırı şekerden kaçınılmalı; yeterli glukoz yanı sıra büyümeyi desteklemek için gerekirse diyetle mısır nişastası eklenmelidir.

Glukoneojenez bozuklukları

Postabsorbtif dönemin ilk saatlerinde glikojenoliz ve glukoneojenez plazma glukoz dengesinin sürdürülmesini sağlar. Ancak açlık süresi uzadıkça glikojen depoları boşalmaya başlar, bu durumda glukoneojenezin etkisi belirginleşir. Kas dokusunda üretilen alanin glukoneojenez için başlıca substratı oluşturur. Bunun dışında laktat, piruvat ve gliserol da glukoneojenez yolağında kullanılabilir. Bu substratların yokluğu ya da bu yolda görevli enzimlerin eksikliği ketotik hipoglisemi ve laktik asidoza neden olur. Piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksikinas, fruktoz-1,6-difosforaz ve glukoz-6-fosforaz bu yolağın dört temel enzimidir. Glukoz-6-fosforaz enzim eksikliğinin neden olduğu GDH-1 kliniği glikojen sentez ve yıkım bozuklukları başlığı altında incelenmiştir.

Piruvat karboksilaz eksikliği: Glukoneojenik yolağın başında asetil koenzim A (CoA) ve piruvat varlığında okzaloasetat oluşmasını sağlar. Eksikliği genellikle erken süt çocukluğu döneminde bulgu verir ve çoğunlukla hastalık dönemlerinde metabolik dekompanseasyonla birlikte laktik asidoz, hipoglisemi, ensefalopati ve hepatomegaliye neden olur. İdrarda fazla miktarda alfa-ketoglutarat saptanır. Tanı, genetik incelemeyle (*PC* geni) doğrulanabilir. Tedavide hastalık dönemlerinde karbonhidrat içeren öğünlerle sık besleme ve gerekirse damar yoluyla dekstroz desteği kullanılır.

Fosfoenolpiruvat karboksikinas eksikliği: Okzaloasetatın fosfoenolpiruvata dönüşümünü katalizleyen bu enzimin mitokondriyal ve sitozolik olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Her iki formun eksikliği de hipoglisemiye neden

olmakla birlikte oldukça nadirdir. Asetil CoA birikimine bağlı olarak karaciğerde yağlı infiltrasyon görülebilmektedir.

Fruktoz-1,6-difosfotaz eksikliği: Bu enzim fruktoz-1,6-difosfatı fruktoz-6-fosfat'a geri dönüşümsüz olarak katalizler. Glukoneojenik substratlardan glukoz oluşumunu sağlayan temel enzimdir. Fruktoz-1,6-difosfotaz eksikliği tipik olarak yaşamın ilk günlerinde bulgu vermeye başlar. Tipik belirtileri laktik asidoz ve ketoasidoz sonucu oluşan hiperventilasyon, hipoglisemik nöbet, hiperürisemi ve hepatomegalidir. Ataklar, uzun süreli açlık ve akut hastalık sırasında tetiklenir. Kalıtsal fruktoz entoleransının aksine, karaciğer bozukluğu ve renal tübüllerde fonksiyon bozukluğu nadirdir. Tanı, karaciğer biyopsi materyalinde enzim çalışması veya genetik inceleme ile doğrulanabilir. Akut tedavide damar yoluyla glukoz ve bikarbonat infüzyonu gerekir. Uzun dönem tedavide ise uzun süreli açlıktan kaçınılmalı ve diyetle fruktoz kısıtlaması yapılmalıdır.

Kalıtsal fruktoz entoleransı: Kalıtsal fruktoz entoleransı aldolaz B enzimi kodlayan gen (*ALDOB*) mutasyonundan kaynaklanır. Aldolaz B, fruktoz-1-fosfatı dihidroksiaseton fosfata ve gliseraldehite parçalar. Her iki metabolit glikoliz yolağında ya da glukoneojenez için substrat olarak kullanılabilir. Aldolaz B enzim yetersizliğinde fruktoz-1-fosfat, karaciğer ve böbrek hücrelerinde birikir, aynı zamanda fosfatın tükenmesine neden olur. Fosfatın tükenmesi glikojenolizi bozarak hipoglisemiye katkıda bulunur.

Hipoglisemi fruktoz alımından sonraki saatlerde ortaya çıkar. Hipoglisemik ataklar özellikle fruktoz içeren meyvelerin diyetle girmesi ile başlar; fruktoz alımını takiben kusma, karın ağrısı, ishal ve hipoglisemi görülür. Önemli miktarda fruktoz alımı laktik asit ve ürik asit düzeyinin yükselmesine, fosfor, potasyum ve bikarbonat düzeylerinin düşmesine neden olur. Fruktoz miktarı arttıkça belirtiler ağırlaşır; şok, akut karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Kronik fruktoz alımı ile fruktoz-1-fosfatın birikmesi büyüme geriliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, glukozüri ve fosfatüri ile birlikte proksimal tübüler hasar ve ilerleyen dönemde böbrek yetmezliğine neden olur. Hipogliseminin damar yolundan dekstroza ile akut tedavisi semptomları hızlı bir biçimde tersine döndürür. Fruktoz ve sükroz diyetten çıkarılmalıdır.

Galaktozemi: Galaktoz metabolizmasında en sık ve en ağır klinik olan klasik galaktozemiye yol açan enzim eksikliği galaktoz-1-fosfat uridil transfe-

raz (GALT) eksikliğidir. Galaktoz-1-fosfatın glukoz-1-fosfata indirgenmesini sağlar. Enzim eksikliği sonucunda galaktoz-1- fosfat düzeyi yükselir, çeşitli dokularda birikerek patolojik etki gösterir. Galaktoz-1- fosfat hücre içi fosfat düzeyinde ve dolayısıyla ATP oranında azalmaya neden olur. Aynı zamanda glukoz-6-fosfataz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, fosfoglukomutaz ve glikojen fosforilaz gibi enzimleri baskılayarak glukoneojenez, glikojenoliz, pentoz fosfat yolunun önemli basamaklarında duraksamaya neden olur. Hipoglisemi saptanan bir hastada kliniğe sarılık, katarakt, hepatomegali ve yenidoğan döneminde *Escherichia coli* sepsisi eşlik ediyorsa ayırıcı tanıda mutlaka galaktozemi düşünülmelidir. Hipoglisemi yukarıda bahsedilen enzim reaksiyonlarında duraksamaya bağlı olabileceği gibi patolojik düzeyde biriken galaktoz-1-fosfatın oluşturduğu karaciğer yetmezliği tablosu ile de ilişkili olabilir. Tanıda enzim aktivitesi tayini ya da *GALT* mutasyon analizi kullanılabilir. Hastalar yaşamları boyunca laktöz içermeyen, galaktozdan kısıtlı diyet uygulamak zorundadır.

Yağ asidi oksidasyon defektleri

Lipidler, açlığın uzaması, glikojen ve glukoneojenez için gerekli substratların tükenmesi halinde enerjinin ana kaynağını oluştururlar. Lipid metabolizması sonucu oluşan gliserol, glukoneojenezde kullanılırken serbest yağ asidi metabolizması keton cisimlerinin oluşumunu sağlar. Bu sayede kasta glukoneojenik substrat oluşumu için protein yıkımı engellenmiş olur. Kalp kası glukoz yerine yağ asitlerini tercih eder, ayrıca uzun süren egzersiz sırasında iskelet kası için de yağ asitleri ana yakıttır.

Yağ asidi metabolizmasını ilgilendiren bozukluklar açlıkta hipoglisemi ile birlikte keton cisimlerinin oluşumunda yetersizliğe yol açar. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, enzim eksikliğinin yerine göre dört bölümde incelenebilir: (1) yağ asidi ve karnitin taşıma bozuklukları, (2) β -oksidasyon bozuklukları, (3) elektron transport zinciri bozuklukları ve (4) keton cismi sentez ve kullanım bozuklukları. Semptomlar, açlığın uzaması halinde, hastalıklar sırasında ya da yenidoğan döneminde özellikle yeterli miktarda beslenme sağlanamadığında ortaya çıkar. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının ortak bulgusu non-ketotik hipoglisemi olmakla birlikte etkilenen enzime göre karaciğer ya da kas fenotipi oluşmaktadır.

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları içinde en sık görüleni orta zincirli açıl-CoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliğidir. MCAD eksikliği için çeşitli ülkelerde yenidoğan döneminde tarama yapılmakta olup sıklığı 9000-15000 canlı doğumda birdir. MCAD eksikliği karaciğer fenotipinin prototipidir. Hastalar doğumda normaldir, belirtiler uzun süreli açlık (gece beslenmelerinin kesilmesi) veya hastalık dönemlerinde genellikle bebek 3-24 aylıkken ortaya çıkar. Metabolik dekompanasyon hızla koma ve ölüme neden olabilir ve ilk atakta ölüm oranı %18'e kadar çıkmaktadır. En sık görülen klinik tablo Reye sendromu ile karışabilen hafif metabolik asidozun eşlik edebildiği hipoketotik hipoglisemidir ve serum üre, amonyak ve ürik asit düzeylerinde yükseklik, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hepatik steatoz da tabloya eşlik eder. Laboratuvarında plazma karnitin düzeyinde azalma ve esterifiye/serbest karnitin oranında artış saptanır. Enzim aktivitesi tayini ya da genetik incelemeler kesin tanının konmasını sağlar.

Çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrojenaz eksikliğinde iskelet ve/veya kalp kası fonksiyon bozukluğu görülür. Kas fenotipinde klinik miyopati, kas ağrısı, rabdomyoliz, hafif tempoda bile ortaya çıkan egzersiz intoleransı, yaşamı tehdit eden kardiyomiyopati gibi geniş bir yelpazede ortaya çıkar. Metabolik dekompanasyon ve hipoglisemi kliniğe her zaman eşlik etmez.

Bu hastalarda açlık süresinin uzamasından kaçınılmalıdır. Hipoglisemi metabolik dekompanasyonun ileri evrelerinde ortaya çıktığından şüpheli vakalarda zaman yitirilmeden damar yolundan glukoz infüzyonuna başlanması klinik kötüleşmeyi engelleyebilir. Yağ içeriği yüksek diyetlerden kaçınma, mısır nişastası ise alternatif tedavi yöntemleridir.

Aminoasit metabolizması bozuklukları

Aminoasit metabolizması bozukluklarının bir kısmı hipoglisemi ve organik asidüriye neden olur. Ortak bulgular büyüme ve gelişme geriliği, tekrarlayıcı kusma ve hepatomegalidir. Aynı zamanda hiperamonemi, hiperkloremik metabolik asidoz oluşur. İdrarda organik asit analizi, karaciğer biyopsi ve fibroblast kültüründe enzim aktivitesi tayini ile tanı konur. Hipogliseminin eşlik ettiği aminoasit metabolizma bozukluklarına örnek olarak metilmalonik asidemi, hidroksimetil glutarik asidüri, akça ağaç şurubu hastalığı (MSUD) ve tirozinemi sayılabilir.

Diğer nedenler

Malnütrisyon: Malnütrisyonunda plazma glukoz düzeyinin normal aralıkta sürdürülmesi mümkün olmayabilir. Malnütre kişilerde glukoneojenez ve ketogenez için gerekli substratlar yetersizdir ve hipogliseminin düzeltilmesi için damar yolundan yüksek hızda glukoz infüzyonu gerekebilir.

Uzun süreli egzersiz: Egzersiz sırasında hem miyositlerin glukoz tüketiminde hem de insülin duyarlılığında artış olması nedeni ile sağlık kişilerde bile yoğun-uzun süreli egzersizle hipoglisemi gelişebilmektedir.

İshal, sepsis ve diğer enfeksiyonlar: Hipoglisemi, şiddetli ishal sırasında ortaya çıkabilir; genellikle ketotiktir. Ancak öncesinde açlık dönemi olmadıkça (uzun süreli su veya şekerli sıvı kullanımı) sağlıklı çocuklarda nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle uzun süreli açlık öyküsünün doğrulanması ve yağ asidi oksidasyon defektlerinin dışlanması gereklidir. Hipoglisemi sepsis sırasında da görülebilir. Hayvan çalışmalarında sepsisin erken dönemindeki hiperglisemiden sonra sitokinlerin etkisi ile glukozun dokulara geçişinin hızlanması sonucu hipoglisemi gelişebileceği gösterilmiştir.

Çeşitli enfeksiyonlar sırasında hipoglisemi gelişebilir. Bu enfeksiyonlarında biri malaryadır; hem hastalığın kendisi glukoneojenezi bozarak hem de kullanılan ilaçlar insülin salınımını hızlandırarak hipoglisemiye katkıda bulunabilir. Boğmaca ise muhtemelen hiperinsülinemiye bağlı bir mekanizma ile hipoglisemiye neden olabilir.

Organ-sistem hastalıkları: Glukoz metabolizmasında görevli organları etkileyen hastalıklarda hipoglisemi görülebilir. Karaciğer tokluk döneminde temel glukoz kaynağıdır; böbrekler ise glukoz metabolizmasına özellikle açlık döneminde glukoneojenez yoluyla katkıda bulunmaktadır. Açlık hipoglisemisi, karaciğer hastalığında hastalığın derecesinden bağımsız olarak ve son dönem böbrek yetmezliğinde bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir.

Çocuk ve erişkinlerde hem akut hem de kronik pankreatit ile ilişkili birçok açlık hipoglisemi vakası bildirilmiştir. Çocuklarda kabakulak pankreatitinin komplikasyonları arasında hem hipoglisemi hem de hiperglisemi bulunmaktadır.

Küçük çocuklarda siyanotik doğuştan kalp hastalığı ve büyük çocuklarda konjestif kalp yetmezliği gibi şiddetli kalp hastalığı olan olgularda glukoz kullanımının artması, ayrıca glukoneojenezin bozulması hipoglisemiye neden olabilir.

mektedir. Kas kitlesinde azalmaya yol açan muskuler distrofi, spinal muskuler atrofi gibi çeşitli hastalıklarda da glukoneojenik substratların azalmasına bağlı olarak açlıkta hipoglisemi ortaya çıkabilir.

Hipotalamusta glukoz düzeyini algılayan merkezlerin beyin tümörü ya da travma gibi intrakraniyal hastalıklardan etkilenmesi durumunda da yeni bir mekanizma olarak hipoglisemi bildirilmiştir.

İlaçlar: Çocuklarda ilaçlara bağlı hipoglisemi vakaları genellikle kaza ile alma bağlıdır. Etanol, salisilat, kinin, beta blokörler çocukluk çağı hipoglisemi etyolojisinde en sık saptanan ajanlardır.

Etanol alımında karaciğer, etanolü oksitlemek için nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) üretirken NAD^+ 'ı tüketir. NAD^+ 'ın tükenmesi, laktatın piruvata oksidasyonunu yavaşlatır, böylece glukoneojenezi bozarak açlığın ileri dönemlerinde glukoz yapımını azaltır. Gece boyu aç kalan küçük çocuklarda, alkol tüketimi küçük miktarlarda bile hipoglisemiye neden olabilir. Gargaraların yutulması veya cilt üzerine uygulanan alkolünün emilmesi sonucu oluşan şiddetli hipoglisemi vakaları bildirilmiştir. Kolonya, deodorantlar ve el dezenfektanları dahil olmak üzere çok sayıda ev ürünü önemli miktarda etanol içerir.

Ketotik hipoglisemi

‘Hipoglisemi ile ketoz’ bir tanı kategorisi oluşturur, ‘ketotik hipoglisemi’ ise bir tanıdır. Stres ya da hastalık nedeni ile beslenmenin azaldığı dönemlerde hipoglisemi ve ketozis atağı gerçekleşebilir. Tekrarlayan atakları olan çocuklarda daha önce bahsedilen, ketozun eşlik edebildiği hipoglisemi nedenleri saptanamadığında ‘ketotik hipoglisemi’ tanısı düşünülür.

Ketotik hipoglisemi 1-5 yaş arasındaki çocuklarda en sık saptanan hipoglisemi nedenidir. Genellikle 2-3 yaşlarında başlar ve 8-9 yaşlarında kendiliğinden düzelir. Klasik öykü akşam öğünü kaçırarak ya da öğünde az tüketen çocuğun ertesi sabah uykudan uyandırılmaması ve letarjiden nöbete kadar değişen nöroglükopenik belirtiler göstermesidir. Hipoglisemik ataklar, özellikle hastalık sırasında gıda alımının sınırlandırılmasıyla ortaya çıkar.

Ketotik hipogliseminin patofizyolojisi tam anlamıyla çözümlenmiş değildir. Organizmanın açlığa verdiği nitelik olarak normal ancak hızlanmış yanıtı

ya da henüz tanımlanmamış substrat eksikliğine bağlı bir metabolik hastalıktan kaynaklandığı hipotezleri mevcuttur. Ketotik hipoglisemili çocuklarda, uzun süreli açlıktan sonra plazma alanin düzeyi düşüktür ve açlık uzadıkça alanin düzeyi azalmaya devam eder. Alanin, fruktoz veya gliserol infüzyonu kan laktat veya piruvat seviyesinde önemli değişiklik oluşturmaksızın plazma glukoz konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu durum piruvat seviyesinden itibaren yolun sağlam olduğunu ve sorunun enzim eksikliğinden çok substrat eksikliğinden kaynaklandığını düşündürür. Toklukta glukagon normal bir glikemik yanıtı neden olurken hipoglisemi sırasında aynı yanıtın gözlenmemesi glikojenolitik yolağın sağlam olduğunu düşündürmektedir. Açlık ve toklukta plazma gliserol seviyeleri normaldir. β -hidroksibütirat infüzyonuna metabolik yanıtlar normaldir. Son olarak, karışık düzenleyici hormon düzeyi hipoglisemiye uygun şekilde yükselirken insülin düzeyi uygun şekilde baskılanır.

Ketotik hipoglisemide alanin düzeyinin düşük bulunması iki olasılığı akla getirmektedir. Alanin, glukoneojenezin temel substratıdır ve miyositlerde *de novo* ya da dallı zincirli aminoasitlerin yıkımı ile sentezlenmektedir. Alanin düzeyinin düşük olması, alanin sentezinden alaninin miyositlerden serbestleşmesine kadar geçen basamaklarda bozukluk olmasına bağlı olabilir; ancak henüz kanıtlanamamıştır. İkinci olasılık ise ketotik hipoglisemisi olan çocukların genellikle yaşitlarına göre ufak yapılı ve yenidoğan döneminde geçici hipoglisemi öyküsü olduğu göz önünde bulundurulduğunda, beyin metabolizmasını desteklemek için vücut ağırlığı birimi başına glukoz gereksinimlerinin yüksek olduğu bir yaşta kas kütesinin küçük olmasının getirdiği rezerv düşüklüğüdür. Sekiz-dokuz yaşlarında spontan remisyon gözlenmesi ise kas kitlesinin artışı ile endojen substrat miktarında artış olması, aynı zamanda vücut ağırlığı birimi başına glukoz gereksiniminin göreceli olarak azalmasıyla ilişkili olabilir.

Ketotik hipoglisemi bir dışlama tanısıdır; ayırıcı tanıda keton oluşumuna neden olan diğer metabolik yolakların bozuklukları gözden geçirilmelidir. Tanı açlık tolerans testi ile doğrulanabilir. Bu çocukların çoğunda 14-24 saatlik açlıkta hipoglisemi ve beraberinde plazma serbest yağ asidi, β -hidroksibütirat ve asetoasetat düzeyinde artış gelişirken, benzer yaştaki normal çocuklar en az 24 saat hipoglisemi geliştirmeden aç kalmaya dayanabilirler.

Ketotik hipoglisemi atakları, uzun süreli açlıktan kaçınarak önlenabilir veya en aza indirilebilir. Gece açlığı, yatmadan önce karbonhidrat içeren atıştırma-

lık ve sabah erken saatte kahvaltı ile 10-12 saatin altına kısaltılmalıdır. Hastalık dönemlerinde ketonemi hipoglisemiden birkaç saat önce gelişeceğinden idrar ketonu kontrol edilmeli; idrarda keton saptanırsa karbonhidrat içeriği yüksek sıvılar verilmelidir. Ağızdan alım yetersizse damar yolundan glukoz verilmek üzere hastaneye başvurmaları önerilmelidir.

Reaktif hipoglisemi

Reaktif hipoglisemi, yemekten 1-4 saat sonra ortaya çıkan semptomatik hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojide karbonhidrat içeren öğünden sonra sindirilen glukozun insülin salınımını alışılmışın ötesinde aşırı ya da uzun süreli uyarması sonucu plazma glukozunun düşmesi rol oynamaktadır. İnsülin salınımı ile karbonhidrat miktarının uyumsuz olmasının olası nedenleri arasında karbonhidrat sindiriminin hızlanması, gastrointestinal beta hücre uyarısında düzensizlik, insülin salınımının gecikmesi, insülin etkisinin normalden uzun sürmesi ya da insülin salınımının anormal olması yer alır.

Nissen fundoplikasyonu veya gastrik *bypass* ameliyatından sonra hem karbonhidrat sindiriminin hızlanması hem de bağırsakta sekretin uyarısının artması insülin salınımında artışa neden olacaktır. İnsülin salınımının gecikmesi tip 2 diyabetin erken dönemlerinde birinci faz insülin yanıtının azaldığı ve tokluk glukoz düzeyinin daha yüksek olduğu durumda ortaya çıkar. Daha şiddetli insülin direncinde de benzer bir durum oluşabilir, ancak bu koşullarda plazma glukozu nadiren nöroglikopenik seviyeye düşer. İnsülinin etkileri antikor bağlanması nedeniyle gecikebilir ve uzayabilir. İnsülinomalı hastaların yaklaşık %25’inde en ağır hipoglisemik ataklar açlıktan çok reaktiftir. Bazı doğuştan hiperinsülinizm formlarında, tokluk hipoglisemisi, açlık hipoglisemisinden daha belirgin olabilir; ancak bu durumda hipoglisemi, karbonhidrat değil protein alımıyla ilişkilidir.

Beş saate kadar uzatılmış “*karışık öğün*” tolerans testi hipoglisemiye yol açarak tanısal çalışmaların yapılmasına olanak sağlayabilir. Pratikte sık uygulanmasına karşın OGTT tanı için uygun bir yöntem değildir. OGTT’nin tekrarlanabilirliğinin düşük olması, belirtilerle hipoglisemik kan şekeri değeri arasında uyumsuzluk olması gibi faktörler rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Tedavide karbonhidrat tüketimini kontrol etmek gerekir. Protein ve yağ oranı yüksek, basit karbonhidratlardan kısıtlı ve kompleks karbonhidrat içeren öğün tüketilmesi önerilmelidir.

Hipoglisemiye Tanısal Yaklaşım ve Acil Tedavi

Öykü ve fizik muayene

Hipoglisemi acil tedavi gerektirse de tanısal yaklaşım öykü, fizik muayene ve kan-idrar örneklerinin değerlendirilmesine dayanır.

Öykü, hipoglisemi ataklarına yatkınlık sağlayan faktörlerin saptanmasına yönelik olmalıdır. Hipoglisemiden önceki en son öğünden hipogliseminin başlangıcına kadar geçen süre altta yatan nedeni belirlemeye yardımcı olabilir. Yaşa göre açlık toleransının azalmış olması, hiperinsülinemi ya da GDH'yi düşündürmelidir. Yemekten 2-3 saat sonra ortaya çıkan hipoglisemide etyolojisi Dumping sendromu, kalıtsal fruktoz entoleransı veya galaktozemi olabilir. Öğünden 4 saatten uzun süre sonra görülen hipoglisemi glikojenoliz, glukoneojenez, serbest yağ asidi oksidasyonu ve keton cisimlerinin yapımında bozuklukları akla getirir. Hipoglisemi belirli besin türleriyle, örneğin protein, fruktoz ya da glisemik indeksi yüksek gıdalarla tetiklenebilir. O nedenle hipoglisemik ataktan önceki öğünde tüketilen besin türü de öğrenilmelidir.

Yenidoğan döneminde damar yolundan yüksek hızda glukoz gereksinimi yaratan şiddetli hipoglisemi genellikle konjenital hiperinsülinizmi düşündürür. Glukoz gereksinimi daha düşük ya da endojen glukoz yapım hızına uygun olan ya da yalnızca gıda miktarının artırılması ile normogliseminin sağlandığı bebeklerde kortizol ya da büyüme hormonu eksikliği olabilir. Bu bebeklerde sarılığın uzaması, kolestaz, mikropenis gibi bulgular karışık düzenleyici hormon eksikliğini düşündürür. Bebeklik döneminde ilk hipoglisemi atağının beslenme aralıklarının ve açlık süresinin uzadığı dönemlerde ortaya çıkması glukoneojenez veya yağ metabolizması yollarında bozukluk olasılığını artırmaktadır.

Çocuk uzun süredir hipoglisemi atakları yaşıyor olabilir. Genellikle sabah erken saatlerde terleme, titreme gibi yakınmalar olabilir ve kahvaltıdan sonra ruh hali ve bilişsel işlevlerde düzelme gözlenebilir.

Doğum öyküsü detaylı sorgulanmalıdır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal stres (hipoksi ile ilişkili travmatik veya zor doğum vb.) gibi faktörlerin varlığında geçici hiperinsülinizm riski yüksektir. Annede gebelik döneminde herhangi bir tipte diyabet olması, özellikle de glukoz kontrolü iyi değilse, hipoglisemi ve makrozomi riskini artırır.

Muayenede boy ve vücut ağırlığı ölçülmeli, doğumda gebelik yaşı, makrozomi, düşük doğum ağırlığı, perinatal stres varlığı gibi özelliklere dikkat edilmelidir. Dismorfik bulgular kalıtsal metabolizma hastalıklarını, yarık dudak-damak gibi orta hat defektleri ya da optik sinir hipoplazisi hipofizer hormon eksikliğini, organomegali ise GDH veya glukoneojenez bozukluklarını düşündürülebilir. Metabolik asidozu düşündüren hiperventilasyon, ACTH yüksekliği ile ilişkili hiperpigmentasyon ve kimi zaman ambigus genitalya muayenede primer adrenal yetmezliğe ilişkin ipuçlarıdır. İnmemiş testis, mikropenis, konjuge hiperbilirubinemi konjenital hipofizer hormon eksikliğini işaret eder. Tekrarlayan hipoglisemisi olan ve geç başvuran çocuklarda gelişme geriliği, davranış bozuklukları, nörolojik defisit veya görme kaybı gibi bulgular olabilir.

Tanısal tetkikler

Hipoglisemi belirti ve bulguları olan hastalarda hızlı yöntemler (glukometre) kullanılarak kan şekeri ölçülmeli ve düşük ise damar yolu açılmalı, ‘kritik örnek’ alındıktan sonra glukoz puşesi ile hipoglisemi düzeltilmelidir.

‘Kritik örnek’ kan şekeri düşükken, tedaviden önce alınır ve hipogliseminin etyolojisini belirlemede son derece önemlidir. ‘Kritik örnek’ ile hem hipoglisemi biyokimyasal olarak kanıtlanır hem de etyolojiyi belirlemek için gerekli ölçümler yapılır. *Tablo III*’te ‘kritik örnek’ içeriği gösterilmiştir.

Tablo III. Kritik kan örneği. aÖrnekler hipoglisemi tedavisinden sonra alınabilir.

Glukoz (tercihan sodyum florürlü tüpte)	Laktat
İnsülin, c-peptid	Kan gazı
Kortizol	Plazma açılakarnitin profili ^a
Büyüme hormonu	Plazma aminoasitleri ^a
Serbest yağ asitleri	Amonyak ^a
Keton (β-hidroksibütirat)	İdrar ketonu ve organik asitleri (tercihan hipoglisemik ataktan sonraki ilk idrar) ^a

Daha önce de belirtildiği gibi glukometre ile yapılan ölçümlerin özellikle kan şekeri düşüken yanıma payı fazladır. Hipoglisemi tanısının kesinleşmesi için biyokimyasal yöntemlerle ölçüm yapılması gereklidir. Bunun yanı sıra hipoglisemiye yol açan hastalıkların her birinde tanı için öngörülen laboratuvar değışkenlerinin hipoglisemi anında ölçülmesi tanısai değeri taşıır. Örneğin hiperinsülinizm tanısında hipoglisemi anında insülin yüksekliğinin gösterilmesi tanısaldır.

Hipoglisemi yokken herhangi bir anda alınan örnekte ölçülen insülin, kortizol ya da büyüme hormonunun tanısai değeri yoktur. Kritik örnek alınmadan tedavi edilen hastalarda etyolojinin aydınlatılması için açlık tolerans testi uygulanarak hipoglisemiyi indüklemek gerekebilir. Hastalara bu zahmetli, riskli, uygulamada güçlükler taşıyan, ayrıca çoğu zaman tanı açısından başarısızlıkla sonuçlanabilen testi uygulamaya gerek kalmadan tanı konulabilmesi için semptomatik hipoglisemi sırasında ‘kritik örnek’ alınması ihmal edilmemelidir.

‘Kritik örnek’ alındıktan sonra damar yolundan glukoz puşesi yapılır (0,2 gr/kg glukoz – 2 ml/kg %10 dekstroz) ve intravenöz glukoz infüzyonuna başlanır (5-8 mg/kg/dk). En geç 15 dakika sonra kan şekeri ölçümünü tekrar ederek hipogliseminin düzeldiğini göstermek gerekir. Bu hastalara yaklaşımda en çok yapılan yanlışlardan birisi glukoz puşesi ve infüzyonu takiben kan şekerinin normale geldiğini varsayarak ölçümü geciktirmektir. Unutulmamalıdır ki hipoglisemi düzeltilememiş ise 15 dakikadan sonra geri dönölmez beyin hasarı başlar.

İkinci ölçümde kan şekeri yine düşük bulunursa ikinci kez glukoz puşesi yapılır (0,5 gr/kg glukoz – 5 ml/kg %10 dekstroz) ve glukoz infüzyon hızı %25-50 artırılır. Kan şekeri normale dönene kadar ölçümlerin 15 dakikada bir tekrarlanması, her düşük ölçümde glukoz puşesi yapılması ve glukoz infüzyon hızının %25-50 artırılması gerekir. Kan şekeri normale döndükten sonra kan şekeri izlemi önce saatlik, sonra 2-3-4 saatlik aralıklarla sürdürölür.

Hipoglisemiyi düzeltmek için damar yolundan glukagon kullanılabilir (0,03 mg/kg). Glukagona glisemik yanıt alınması (kan şekerinin glukagon enjeksiyonundan sonraki 30 dakika içinde 30 mg/dl’den fazla artış göstermesi) hiperinsülinizm tanısında kullanılan ölçütlerden biridir.

Açlık tolerans testi

Hipoglisemi sırasında kritik örnek alınmamışsa tanısız incelemeler için açlık tolerans testi ile hastane koşullarında hipoglisemi indüklenir. Ancak açlık tolerans testi ile hipoglisemi yaratmak olanaklı olmayabilir. Testten önce damar yolu açılmış ve kortizol ile plazma açıl-karnitin düzeyleri ölçülmüş olmalıdır. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında toksik metabolitler hipoglisemiden önce birikebilir. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan bebeklerde ise hipoglisemi ani ve hızlı biçimde gelişebileceğinden testten önce adrenal yetmezliğin dışlanması gereklidir.

Tüm gıdalar ve damar yoluyla uygulanan şekerli sıvılar kesilir ve test sırasında sadece su içilmesine izin verilir. Kan glukozu sık sık izlenir, kan şekeri 65 mg/dl altına düştüğünde ölçüm sıklığı artırılır ve hipoglisemi (50 mg/dl) veya hipoglisemik belirtiler ortaya çıktığında kan örnekleri alınır ve hipoglisemi düzeltilir. Açlık süresi çocuğun yaşına bağlıdır. Açlık tolerans testinde açlık süresi genel olarak term yenidoğanda 6 saate kadar, 6 aylığa dek 8 saat, 6-8 ay arasında 12 saat, 8-12 ay arasında 16 saat, 1-2 yaşta 18 saat, 2-8 yaşta 20 saat ve 8 yaş üzerinde 24 saat uygulanır.

Diğer incelemeler

Bazı çocuklarda, hipoglisemiye yol açan tetikleyici nedeni anlamak veya doğrulamak için ileri provokatif testlerin yapılması gerekebilir.

Protein duyarlılığından şüphelenilen çocuklarda, protein/lösin yüklemesi yapılabilir. Bu, *GLUD1* ve *HADH*deki mutasyonlara bağlı konjenital hiperinsülinemiyi doğrular ancak bazı *ABCC8* mutasyonu olan hastalarda da görülebilir.

Egzersiz tolerans testi, *SLC16A1* mutasyonlarına bağlı egzersiz ilişkili hipogliseminin tanınmasına yardımcı olabilir. *SLC16A1*, piruvat ve laktatın taşıyıcısı olan MCT-1'i kodlar ve aktive edici mutasyonlar, yoğun anaerobik egzersizde hücre içine piruvat geçişini artırır ve pirüvata bağlı insülin salınımı artır. Hipoglisemik ataklar, yoğun egzersizden kaçınarak önlenir.

Postprandiyal hiperinsülinemik hipoglisemi, karışık öğün tolerans testi, oral glukoz tolerans testi veya standartlaştırılmış hiperglisidik kahvaltı testi ile araştırılabilir. *Tablo IV*'de ileri tetkikler özetlenmiştir.

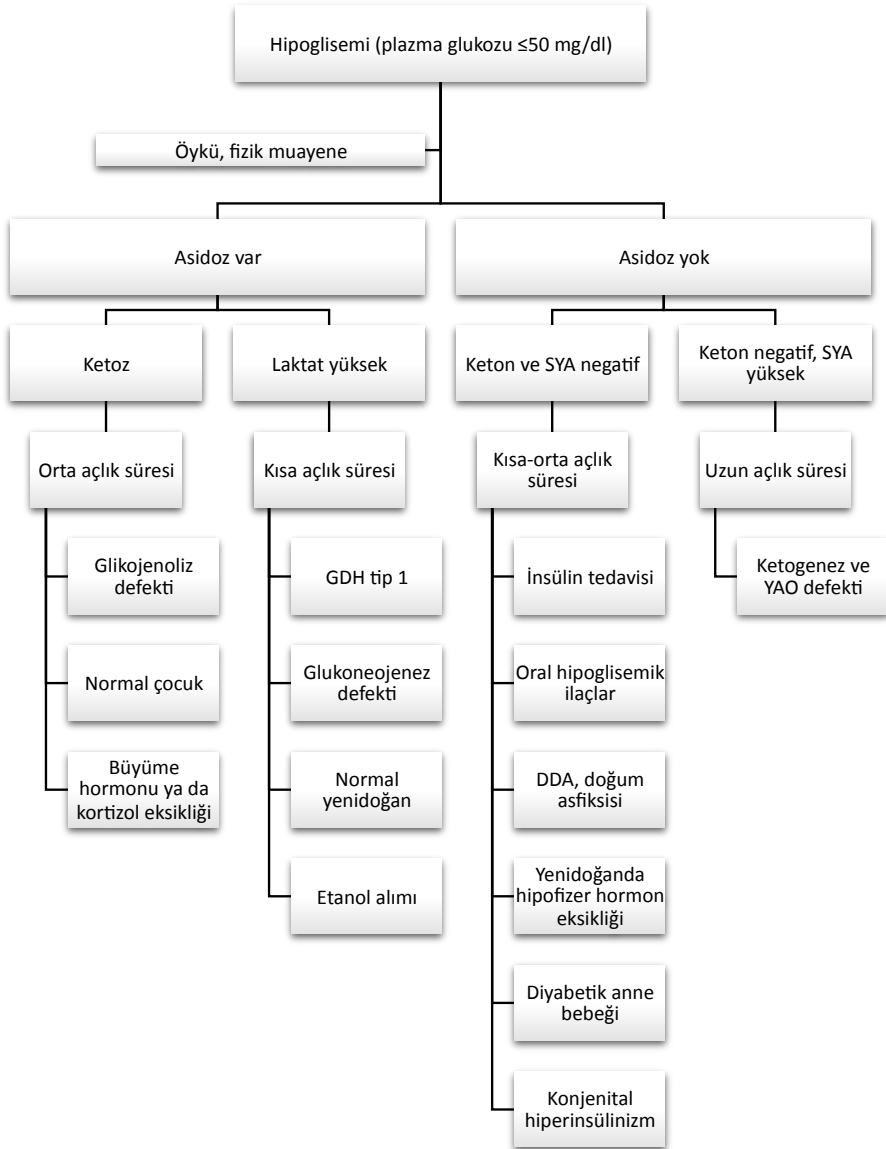
Tablo IV. Etiyolojinin saptanmasında kullanılan ileri testler. BT: bilgisayarlı tomografi, CK: kreatin kinaz, EKO: ekokardiyografi, GALT: galaktoz-1-fosfat üridil transferaz, PET: pozitron emisyon tomografisi

Konjenital hiperinsülinizm	Genetik, ¹⁸ Fluoro-L-DOPA PET/BT ve kliniğe göre özel provokasyon testleri
İnsülin benzeri aktivite (hipoketotik hipoinsülinemik hipoglisemi)	Aktive edici AKT2 mutasyonları (AKT2 için dizi analizi), anormal IGF-II izoformları
Hormonal nedenler	Büyüme hormonu uyarı testi, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi; ACTH, düşük ya da standart doz ACTH uyarı testi; çok uzun zincirli yağ asitleri (X'e bağlı adrenolökodistrofi)
Glikojen depo hastalığı (GDH)	Kolesterol ve trigliseritler; ürik asit, GDH için ekzom dizileme
Yağ asidi oksidasyon defekti	Yağ asidi akış çalışması (fibroblast kültüründe)
Glukoneojenez defekti	Lökosit fruktoz-1,6-bifosforilaz aktivitesi; karaciğer fosforilazı
Karaciğer glikojen sentez hastalığı	Öğünden önce ve sonra laktat düzeyleri
Mitokondriyal solunum zinciri hastalığı	Laktat yüksekliği, normal ya da yüksek CK; kardiyomyopati için EKO; renal tübüler tarama; mitokondriyal hastalıklar için ekzom dizileme
Keton cismi sentezi ya da kullanımı ile ilgili hastalıklar	HMG-CoA mutasyon analizi; karaciğer biyopsisi
Diğer metabolik nedenler	Eritrosit GALT aktivitesi, plazma aminoasitleri, gliserol, piruvat/asetoasetat
Açıklanamayan	İdrar toksik taraması, proinsülin/preproinsülin, insülin reseptör mutasyonu (Donohue sendromu)

Değerlendirme

Hipoglisemi ile eş zamanlı idrar ve kan ketonu ölçülmelidir. Hipoglisemi sırasında keton negatif ise hiperinsülinizm ve yağ asidi oksidasyon defekti düşünülür (*Şekil II*). Ayrıca kalıtsal fruktoz entoleransı ve galatozemide de keton negatiftir. Keton pozitif ise laktik asit değerlendirilir. Laktik asit düzeyi normal olan hipoglisemik hastalarda glikojen depo hastalıkları, kontr-regülatuar hormon eksikleri, ketotik hipoglisemi düşünülmelidir. Laktik asidoz varlığı

ise glukoneojenez defektlerini akla getirmelidir. Metabolik hastalıklarda kesin tanı enzim çalışmaları ve moleküler incelemeler yapılarak konulur.



Şekil II. Çocuklarda hipoglisemi etyolojisini belirlemek için tanısal algoritma. DDA: düşük doğum ağırlığı, GDH: glikojen depo hastalığı, SYA: serbest yağ asidi, YAO: yağ asidi oksidasyon defekti.

KAYNAKLAR

1. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality Among Hospitalized Patients With Hypoglycemia: Insulin Related and Noninsulin Related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2), 416-424.
2. Cryer PE, Arbeláez AM. Hypoglycemia. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th edition. Elsevier, Philadelphia. 2019;1525-1530.
3. Galati SJ, Elliot J Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract*. 2014;20(4), 331-340.
4. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016;30(3), 413-430.
5. Jensen MH, Dethlefsen C, Hejlesen O, Vestergaard P. Association of severe hypoglycemia with mortality for people with diabetes mellitus during a 20-year follow-up in Denmark: a cohort study. *Acta Diabetol*. 2020;57(5), 549-558.
6. Joy NG, Perkins JM, Mikeladze M, Younk L, Tate DB, Davis SN. Comparative effects of acute hypoglycemia and hyperglycemia on pro-atherothrombotic biomarkers and endothelial function in non-diabetic humans. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7), 1275-1281.
7. Joy NG, Tate DB, Younk LM, Davis SN. Effects of Acute and Antecedent Hypoglycemia on Endothelial Function and Markers of Atherothrombotic Balance in Healthy Humans. *Diabetes*. 2015; 64(7), 2571-2580.
8. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1), R37-R47.
9. León DD, Thornton PS, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the Newborn and Infant. In: Sperling MA. (eds.) *Pediatric Endocrinology*, 4th edition, Elsevier, Philadelphia. 2014; 157-163.
10. Mahajan G, Mukhopadhyay K, Attri S, Kumar P. Neurodevelopmental Outcome of Asymptomatic Hypoglycemia Compared With Symptomatic Hypoglycemia and Euglycemia in High-Risk Neonates. *Pediatr Neurol*. 2017;74, 74-79.
11. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5), 607-618.
12. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate*. 2006;90(2), 74-86.
13. Shah P, Footit E, Kapoor R. Disorders Associated with Hypoglycaemia in Children. In: Dattani MT, Brook CG. (eds.) *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 7th edition, Wiley. 2020; 671-676.
14. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2), 238-245.
15. Wickström R, Skiöld B, Petersson G, Stephansson O, Altman M. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2-6 years of age. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(10), 1011-1020.

