



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA  
KARACİĞER YAĞLANMASININ SERUM FETUİN-A  
DÜZEYİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA  
KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat DOĞAN**

**KAYSERİ-2015**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA  
KARACİĞER YAĞLANMASININ SERUM FETUİN-A  
DÜZEYİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA  
KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat DOĞAN**

**Danışman  
Prof. Dr. Selim KURTOĞLU**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi  
Tarafından TTU-2014-5071 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

**KAYSERİ-2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş'e, ayrıca Prof. Dr. Adnan Öztürk'e, Prof. Dr. Ruhan Düşünsel'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime ve tez çalışmalarına yön veren, katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta tez danışmanım Prof. Dr. Selim Kurtoglu'na, ayrıca Prof. Dr. Mustafa Kendirci, Doç. Dr. Leyla Akın ve Doç. Dr. Nihal Hatipoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda numunelerin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu'na, Araştırma Görevlisi Dr. Baki Irmak'a , istatistiksel analiz bölümünde verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Pediatri Radyoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Selim Doğanay'a, Uzm. Dr. Sait Doğan'a teşekkürlerimi sunarım

Tez çalışmam süresince hasta örneklerinin toplanmasına katkı sağlayan, yön veren Uzm. Dr. Ülkü Gül'e, Uzm. Dr. Deniz Okdemir'e, Pediatri Endokrin poliklinik çalışanlarına ve özellikle Nurten ablama sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi, sabır ve sonsuz anlayış ve ailemiz için büyük fedakarlık gösteren ve her zaman yanımda olan eşim Yasemin Doğan Klavuz'a, aileme ve eşimin ailesine sonsuz teşekkür ederim.

**Saygılarımla**

**Dr. Murat DOĞAN**

# İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                          | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | ii   |
| KISALTMALAR .....                                      | iv   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                     | vi   |
| TABLO LİSTESİ.....                                     | vii  |
| ÖZET.....                                              | viii |
| ABSTRACT .....                                         | x    |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ.....                                   | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                  | 3    |
| 2.1. DİYABETES MELLİTUS .....                          | 3    |
| 2.1.1. Tanım.....                                      | 3    |
| 2.1.2. Sınıflama .....                                 | 3    |
| 2.2. TİP 1 DİYABET .....                               | 3    |
| 2.2.1. Epidemiyoloji.....                              | 5    |
| 2.2.2. Etyopatogenez .....                             | 6    |
| 2.2.3. Klinik .....                                    | 10   |
| 2.2.4. Tanı.....                                       | 11   |
| 2.2.5. Tedavi .....                                    | 12   |
| 2.2.6. Tip 1 DM Hastaların İzlemi .....                | 17   |
| 2.3. TİP 1 DM Komplikasyonları .....                   | 19   |
| 2.3.1. Akut Komplikasyonlar .....                      | 20   |
| 2.3.2. Subakut Komplikasyonlar.....                    | 23   |
| 2.3.3. Kronik komplikasyonlar .....                    | 25   |
| 2.3.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....            | 26   |
| 2.3.3.2. Makrovasküler Komplikasyonlar .....           | 29   |
| 2.4. KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KİMK) ..... | 32   |
| 2.5. DM VE KARACİĞER YAĞLANMASI .....                  | 33   |
| 2.5.1.Tanım.....                                       | 33   |
| 2.5.2.Epidemiyoloji.....                               | 33   |
| 2.5.3. Karaciğer Yağlanması'nın USG Bulguları .....    | 35   |
| 2.5.4. Patogenez .....                                 | 36   |

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.5. ADKY Tedavisi .....                                                                       | 39        |
| 2.6.FETÜİN-A.....                                                                                | 39        |
| <b>3. HASTALAR VE METOD .....</b>                                                                | <b>43</b> |
| 3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması .....                                                  | 43        |
| 3.2. Fetuin-A Analizi .....                                                                      | 46        |
| 3.3. Çalışma grupları oluşturulması ve verilerin sınıflaması .....                               | 47        |
| 3.4. İstatistiksel analizler .....                                                               | 47        |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                                                                           | <b>48</b> |
| 4.1.Hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi .....                                      | 48        |
| 4.2. Karaciğer yağlanması ile VKİ, bel çevresi, VYY, boyun çevresi ve YVK arasındaki ilişki..... | 49        |
| 4.3. Karaciğer yağlanması yıllık insülin dozu ve DM süresi arasındaki ilişki.....                | 50        |
| 4.5. T1DM’de karaciğer yağlanması ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişki.....               | 52        |
| 4.6. Tip 1 DM’de karaciğer yağlanması ile KİMK arasındaki ilişki .....                           | 52        |
| 4.7. Tip 1DM hastalarında karaciğer yağlanması ile KCFT arasındaki ilişki.....                   | 53        |
| 4.8. Tip 1DM’dekaraciğer yağlanması ile lipid profili arasındaki ilişki.....                     | 54        |
| 4.9. Karaciğer yağlanması ile Tip 1 DM komplikasyonları arasındaki ilişki .....                  | 54        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                                          | <b>56</b> |
| <b>6. SONUÇLAR.....</b>                                                                          | <b>69</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                                            | <b>71</b> |

## KISALTMALAR

|                 |                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACEİ</b>     | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü                                   |
| <b>ADA</b>      | : Amerikan Diyabet Akademisi                                                  |
| <b>ADKY</b>     | : Alkol dışı karaciğer yağlanması                                             |
| <b>AST</b>      | : Aspartat amino transferaz                                                   |
| <b>ALP</b>      | : Alkalen fosfataz                                                            |
| <b>ALT</b>      | : Alanin amino transferaz                                                     |
| <b>ChREBP</b>   | : Karbonhidrat duyarlı element bağlayıcı protein.                             |
| <b>CRP</b>      | : C Reaktif Protein                                                           |
| <b>DAMTCA</b>   | : Determination of Antropometric Measures of Turkish Children and Adolescents |
| <b>DKA</b>      | : Diyabetik ketoasidoz                                                        |
| <b>DM</b>       | : Diabetes Mellitus                                                           |
| <b>Fetuin_A</b> | : Alpha-2-Heremans Schmid Glycoprotein                                        |
| <b>FMD</b>      | : Akım aracılı dilatasyon                                                     |
| <b>GGT</b>      | : Gama glutamil transferaz                                                    |
| <b>GLUT</b>     | : Glukoz taşıyıcısı                                                           |
| <b>HbA1c</b>    | : Hemoglobin A1c                                                              |
| <b>HDL</b>      | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                                               |
| <b>HLA</b>      | : İnsan lökosit antijeni                                                      |
| <b>KCFT</b>     | : Karaciğer fonksiyon testleri                                                |
| <b>KVH</b>      | : Kardiyovasküler hastalık                                                    |
| <b>KİMK</b>     | : Karotis intima-media kalınlığı                                              |
| <b>LDH</b>      | : Laktat dehidrogenaz                                                         |
| <b>LDL</b>      | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                                                |

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| <b>OGTT</b>     | : Oral glukoz tolerans testi                     |
| <b>SREBP-1c</b> | : Sterol düzenleyici element bağlayan protein 1c |
| <b>T1DM</b>     | : Tip 1 diyabetes mellitus                       |
| <b>USG</b>      | : Ultrasonografi                                 |
| <b>VKİ</b>      | : Vücut kitle indeksi                            |
| <b>VLDL</b>     | : Çok düşük dansiteli lipoprotein                |
| <b>VYY</b>      | : Vücut yağ yüzdesi                              |
| <b>YVK</b>      | : Yağsız vücut kütlesi                           |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                 |                                                                         |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> | Tip 1 DM gelişim süreci .....                                           | 10 |
| <b>Şekil 2.</b> | Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu .....          | 35 |
| <b>Şekil 3.</b> | T1DM’ de karaciğer yağlanmasında önerilen hücre içi değişiklikler ..... | 38 |
| <b>Şekil 4.</b> | Fetuin-A üretiminin artmasının nedenleri ve sonuçları .....             | 41 |
| <b>Şekil 5.</b> | Serum fetuin-A düzeyi ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki. ....     | 51 |



## TABLO LİSTESİ

|                    |                                                                            |    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo I.</b>    | Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması .....                      | 4  |
| <b>Tablo II.</b>   | Tip 1 diyabette genetik yatkınlık .....                                    | 6  |
| <b>Tablo III.</b>  | İnsanlarda T1DM gelişiminde rol alan otoantikörler .....                   | 8  |
| <b>Tablo IV.</b>   | T1DM'nin tanı kriterleri .....                                             | 11 |
| <b>Tablo V.</b>    | İnsülin Tipleri .....                                                      | 13 |
| <b>Tablo VI.</b>   | Tip 1 DM komplikasyonları .....                                            | 20 |
| <b>Tablo VII.</b>  | Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları .....                          | 20 |
| <b>Tablo VIII.</b> | Çalışmaya alınan çocukların genel demografik özellikleri.....              | 48 |
| <b>Tablo IX.</b>   | Karaciğer yağlanmasına göre hastaların değerlendirilmesi .....             | 50 |
| <b>Tablo X.</b>    | T1DM hastalarında karaciğer yağlanmasıyla birlikte olan faktörler.....     | 51 |
| <b>Tablo XI.</b>   | Karaciğer yağlanması ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki .. | 53 |
| <b>Tablo XII.</b>  | Karaciğer yağlanması ile lipid profili arasındaki ilişki.....              | 53 |
| <b>Tablo XIII.</b> | Karaciğer yağlanması ile T1DM komplikasyonları arasındaki ilişki .....     | 54 |

# **TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ SERUM FETUİN-A DÜZEYİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ**

## **ÖZET**

**Amaç:** Tip 1 Diyabetes Mellitus çocukluk çağında sıkça karşılaşılan kronik hastalıklardandır ve karaciğer yağlanması bu hastaların takibinde karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu çalışmada; bir insülin reseptörü tirozin kinazın inhibitörü olan fetuin-A'nın, Tip 1 DM'li hastalarda karaciğer yağlanması ve diğer komplikasyonlarla ilişkisi araştırıldı. Böylece diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken tanınması ile gereken önlemlerin alınması ve daha konforlu bir yaşamın sağlanmasına katkısı olabileceği öngörüldü.

**Hastalar ve Metod:** Çalışmaya en az 5 yıldır tip 1 DM tanısı ile takipte olan 40 erkek ve 40 kız olmak üzere 80 hasta alındı. Hastalar ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması durumuna göre 2 ana gruba ayrıldı. İki grup yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevreleri, boyun çevreleri, glisemik kontrol durumları, yıllık insülin dozu, diyabet süresi, lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, bilateral karotis arter intima-media kalınlığı, serum fetuin-A düzeyi ve diyabetin komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki hastaların % 10'unda evre 1 karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir. Olguların 5'i erkek, 3'ü kızdı. Karaciğer yağlanması olan grubun serum fetuin-A düzeyi, KİMK (Karotis Arter İntima media Kalınlığı), vücut yağ yüzdesi karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Ayrıca karaciğer yağlanması olan hastaların vücut kitle indeksi, bel çevresi, glisemik kontrol durumu, karaciğer fonksiyon testlerinden olan serum ALT ve GGT düzeyi, total kolesterol düzeyi karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Her iki grup yağsız vücut kütlesi, yaş, diyabet süresi, boyun çevresi, diyabet tanı anındaki vücut kitle indeksi, yıllık insülin dozu, serum AST, ALP, LDH, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol bakımından kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). DM'nin komplikasyonları açısından hastalar değerlendirildiğinde karaciğer yağlanması olanlarda lipodistrofi sıklığı anlamlı derecede yüksek saptandı

( $p<0.05$ ). Hastalarımızda retinopati, nefropati, nöropati, hipertansiyon ve otoimmün hastalıklar saptanmadı.

**Sonuç:** Kötü glisemik kontrollü Tip 1 DM'li hastalarda karaciğer yağlanması olabilmektedir. Karaciğer yağlanması olan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin yüksek bulunması, fetuin-A'nın tip 1 DM'ye bağlı gelişen komplikasyonların erken bir belirteci olabileceğini göstermektedir. Ayrıca fetuin-A'nın karaciğer yağlanmasının tanı ve izleminde güvenilir bir parametre olduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet komplikasyonları, fetuin-A, karaciğer yağlanması ve tip 1 diyabet.

# **THE RELATIONSHIP OF HEPATOSTEATOSIS WITH SERUM FETUIN-A AND CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I**

## **ABSTRACT**

**Objective:** Type I diabetes mellitus is one of the commonly encountered chronic diseases at childhood and adolescent hepatic steatosis is a complication observed during follow-up of such patients. Here, the relationship between a tyrosine kinase inhibitor, namely fetuin-A, and hepatic steatosis or other complications in patients with type I diabetes mellitus. We anticipate that it could contribute to take preventive measures by early recognition of complications and to provide better quality of life.

**Patients and methods:** Overall 80 patients (40 boys and 40 girls) who have been followed with diagnosis of type 1 diabetes mellitus for at least 5 years were included to the study. The patients were stratified into 2 groups based on hepatic steatosis on sonography. The groups were compared regarding fetuin-A, bilateral carotid artery intima-media thickness, lean body mass, body mass index, annual insulin dose, age, sex, waist circumference, neck circumference, glycemic control status, diabetic duration, lipid profile, liver functions, body fat percent and diabetic complications.

**Results:** Grade 1 hepatic steatosis was detected in eight of the patients. Of these, 5 were boys and 3 were girls. In the group with hepatic steatosis, serum fetuin-A level, carotid artery intima-media thickness and body fat percent were found to be significantly higher when compared to those without ( $p<0.001$ ). Moreover, body mass index, waist circumference, glycemic control status, serum ALT, GGT and total cholesterol levels were found to be significantly higher in the group with hepatic steatosis compared to those without ( $p<0.05$ ). No significant differences were found in lean body mass, diabetic duration, neck circumference, body mass index at diagnosis, annual insulin dose, serum AST, ALP, LDH, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol ( $p>0.05$ ). When diabetic complications were assessed, lipodystrophy incidence was found to be significantly higher in the patients with hepatic steatosis when compared to those without ( $p<0.05$ ). No nephropathy, neuropathy, hypertension or autoimmune disorder was detected among patients.

**Conclusion:** Hepatic steatosis can develop in type 1 diabetic patients with poor glycemic control. Elevated serum fetuin-A levels measured in patients with hepatic steatosis suggest that fetuin-A can be an early marker for complications related to type 1 DM. In addition, it can be suggested that fetuin-A is a reliable parameter in the diagnosis and follow-up of hepatic steatosis.

**Keywords:** Diabetic complications, Fetuin-A, hepatic steatosis and type 1 diabetes mellitus

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklar arasında yer alır ve çocuklarda en sık rastlanan diyabet tipidir. Pankreastaki beta hücreleri tarafından üretilen insülin hormonunun mutlak eksikliği sonucu gelişir. Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörler etkilidir (1).

Bilim ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte DM'nin yönetiminde başarı oranı artmış ve diyabetli hastaların yaşam süresi uzamıştır. Yaşam süresinin uzamasıyla bir dizi metabolik ve vasküler komplikasyonların görülme riski artmıştır. Görülen en önemli akut komplikasyon hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozudur. Subakut komplikasyonlar ise lipoatrofi, artropati, osteopeni, osteoporoz, büyüme geriliği ve puberte gecikmesidir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter, serebrovasküler ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozu, miyokart infarktüsü, ateroskleroz, karaciğer yağlanması gibi) komplikasyonlardan oluşmaktadır (2). T1DM'li hastalarda görülen komplikasyonların metabolik kontrolün kötü olması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. DM'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar DM'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan en önemli faktör ise erken ateroskleroz gelişimidir. Günümüzde ateroskleroz ile karaciğer yağlanması birlikteliği sık görülmektedir. Kötü kontrollü diyabetik hastalarda karaciğer yağlanması ve kardiyovasküler hastalıklar sık görülmektedir. Karaciğer yağlanması olan hastalarda bir insülin reseptör kinaz inhibitörü olan fetuin-A'nın serumdaki seviyesi artmış olarak tesbit edilmiştir ( 3).

Çocuklarda artan T1DM prevalansı ve küçük yaşlarda T1DM görülme sıklığı nedeniyle kişi, diyabetin olumsuz etkilerine daha uzun süre maruz kalmakta ve sonuç olarak bu durum T1 DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların morbidite ve mortalitesinin daha erken yaşta görülmesine neden olmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonların erken tanınması, daha sonra gelişecek olan uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları ve ileri hedef organ hasarını, bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıklara yol açan ilişkili makrovasküler komplikasyonları öngörmede yardımcı olabilir. Mikrovasküler komplikasyonların oluşumundan sorumlu olan hipergliseminin tetiklemiş olduğu mekanizmalar, büyük olasılıkla ateroskleroz gelişminden de sorumludurlar (4). Sonuç olarak T1DM'li çocuklarda ve ergenlerde beklenenden daha erken gelişmiş olan subklinik aterosklerozun tanınması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önleyecek veya geciktirecek erken müdahalelere olanak sağlayabilir.

Bu çalışma ile T1DM tanısı ile en az 5 yıldır izlenen hastaların karaciğer yağlanmasını, karotis arter intima media kalınlığını ve serum fetüin-A düzeyi belirlenerek, bu faktörlerin birbiri ile olan ilişkilerini araştırmak, DM'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek, hastalara daha sağlıklı, konforlu ve uzun süreli bir yaşam sunmak amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİYABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1. Tanım**

DM çeşitli etyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etki etmesi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki B hücrelerince salgılanan, peptid yapıda glukoregulator bir hormondur. Hepatik glukojenolizi, hepatik ve renal glukoneogenezi baskılar, kas ve yağ dokusunun glukoz alımını uyarır. DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen endokrin hastalıktır (5).

#### **2.1.2. Sınıflama**

Diyabetes Mellitus tanımı heterojen bir grup hastalığı içermektedir ve Amerikan Diyabet Akademisi (ADA) tarafından sınıflaması yapılmıştır (Tablo I).

### **2.2. TİP 1 DİYABET**

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (Tip1A), az bir kısmında (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1 B). T1DM'de insülinin mutlak eksikliği olduğu için ekzojen insülin tedavisine ihtiyaç vardır. ( 1 ).



**Tablo I.** Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması (5)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>I. Tip 1 diyabet</b> (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)<br>– (Tip 1a) immün mekanizma aracılığıyla<br>– (Tip 1b) idiyopatik<br><b>II. Tip 2 diyabet</b> (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan relatif insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin salınım defekti) |                                                               |
| <b>III. DİĞER SPESİFİK TİPLER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                               |
| <b>A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>E. İlaç veya toksik ajanlar</b>                            |
| 1. Kromozom 12, HNF $\alpha$ (MODY 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1. Vacor                                                      |
| 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2. Pentamidin                                                 |
| 3. Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3. Nikotinik asit                                             |
| 4. Kromozom 13, insülin promoter faktör (IPF) 1 (MODY 4)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4. Glukokortikoidler                                          |
| 5. Kromozom 17, HNF-1 $\beta$ (MODY 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5. Tiroid Hormonları                                          |
| 6. Kromozom 2, Neuro D1 (MODY 6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6. Diazoksit                                                  |
| 7. Mitokondrial DNA Mutasyonu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7. Beta-adrenerjik agonistler                                 |
| 8. Kromozom 7, KCNJ11 (Kir6.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8. Tiazidler                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 9. Dilantin                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10. Alfa-inferferon                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11. Diğerleri                                                 |
| <b>B. İnsülin Fonksiyonundaki Genetik Defektler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>F. Enfeksiyonlar</b>                                       |
| 1. Tip A insülin rezistansı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1. Konjuntinal rubella                                        |
| 2. Leprechaunizm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2. Sitomegalovirüs                                            |
| 3. Rabson Mendenhall sendromu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3. Diğerleri                                                  |
| 4. Lipoatrofik diyabet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                               |
| 5. Diğerleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |
| <b>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>G. İmmün mekanizma ile diyabetin nadir formları</b>        |
| 1. Pankreatit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1. “Stiff-man” sendromu                                       |
| 2. Travma, pankreatektomi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2. Anti-insülin reseptör antikorları                          |
| 3. Neoplazi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3. Otoimmün poliendokrin bozukluklar                          |
| 4. Kistik fibrozis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | APS I-II                                                      |
| 5. Hemokromatozis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4. Diğerleri                                                  |
| 6. Fibrokalküloz, pankreatopati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                               |
| 7. Diğerleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |
| <b>D. Endokrinopatiler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>H. Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar</b> |
| 1. Akromegali                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1. Down sendromu                                              |
| 2. Cushing hastalığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2. Klinefelter sendromu                                       |
| 3. Glukagonoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3. Turner sendromu                                            |
| 4. Feokromositoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4. Wolfram sendromu                                           |
| 5. Hipertiroidizm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5. Friedreich ataksisi                                        |
| 6. Somatostatinoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7. Huntigton koresi                                           |
| 7. Aldosteronoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8. Myotonik distrofi                                          |
| 8. Diğerleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9. Porfiriya                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10. Prader Willi sendromu                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11. Diğerleri                                                 |
| <b>IV. GESTASYONAL DİYABET</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 1 DM sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörlerle ilişkilidir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkmakta ve çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde 14.8/100.000 ile en yüksek insidansa sahiptir. Başlangıç yaş aralığı bimodal özellik göstermekte olup, zirve yaşlar 5 -7 ve 10-14 yaş aralığındadır. İlk aralıktaki yükseklik okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, puberte dönemindeki artış pubertal cinsiyet steroidleri, büyüme hormonunun artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (6).

2009 da yapılan bir çalışmada 2005-2020 yılları arasında 5 yaş altındaki T1DM'li yeni vakaların sayısı bazı bölgelerde iki katına çıkması; 15 yaş altındaki vaka sayısında ise % 70 artış olması öngörülmektedir. Aynı çalışmada hem diyabetin başlangıç yaşının aşağılara doğru indiği hem de T1DM sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (7).

Tip 1 DM insidansı toplumlara göre ve aynı toplum içindeki bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örnek olarak düşük riskli bölge olarak belirtilen Hawaii'de yaşayan Japonlarda T1DM sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha fazladır. Bu konuyu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Göçmen toplumlar T1DM'nin gelişmesinde çevresel faktörlerin ne derece önemli olduğunu gösteren örnektir. Bu farklılık toplumlardaki heterojen yapıya, enfeksiyöz etkenlere, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlanmaktadır (2).

Coğrafi olarak dünyadaki dağılımına bakıldığında Ekvatordan uzaklaştıkça T1DM sıklığında artış gözlenmektedir. Çin'de ve Venezuela'da insidansı 0.1/100000 iken Finlandiya'da 40/100000 olarak tespit edilmiştir (8). Kız-erkek cinsiyet farkı tespit edilememiş olmakla birlikte, puberte sonrası 2.5 / 1 oranında erkek cinsiyette daha sık görülmektedir .Tip 1 DM'nin ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar gözlenmekle birlikte, en çok sonbahar ve kış mevsiminde gözlenmektedir. Bu mevsimsel farklılıktan viral enfeksiyonların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (6).

### 2.2.2. Etyopatogenez

Tip 1 DM genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadıkları otoimmün mekanizmalarla meydana gelen, pankreastaki B hücrelerinde inflamasyon ve ilerleyici harabiyet ile seyreden, sonuç olarak da insülin yetersizliği ve onun meydana getirdiği klinik bulgulardan oluşmaktadır (9).

Genetik; Tip 1 DM vakalarının yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülmektedir ancak bilinen bir kalıtım şekli henüz tanımlanmamıştır. T1DM multifaktöriyel poligenik kalıtım göstermektedir. Çoğu vakada T1DM sporadik olarak gelişse de T1DM'li bir hastanın yakın akrabalarında yine T1DM gelişme riski belirgin olarak artmıştır (10).

**Tablo II.** Tip 1 diyabette genetik yatkınlık (10).

| BİREYLER                                 | TİP 1 DM RİSKİ ( %)                                                    |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Aile hikayesi olmayanlar                 | 0.4                                                                    |
| Tip 1 DM'li annenin çocukları            | 2 -4                                                                   |
| Tip 1 DM'li babanın çocukları            | 5 -8                                                                   |
| Hem anne hem baba DM'li aile çocuğu      | 30                                                                     |
| Tip 1 DM'li bireyin ikiz olmayan kardeşi | 5                                                                      |
| Dizigotik ikizler                        | 8                                                                      |
| Monozigotik ikizler                      | 50 (yaşam boyu risk)<br>30 (ilk ikizin tanısından sonra 10 yıl içinde) |

Tip 1 DM'ye yatkınlık veya koruyuculuğu belirleyen birçok gen arasında en önemlisi kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijen kompleksidir (HLA). Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC sınıf 2 moleküllerini kodlayan genleri içerir. Bu MHC molekülleri alfa ve beta zincirlerini içerir ve bu zincirler T1DM patogenezinde rol alan antijenlerin bağlandığı peptit bağlayıcı bölgeyi oluşturur. Antijenin MHC'ye bağlanması; antijenin yıkıcı otoimmün sürecin ana hücreleri olan T hücrelerinde bulunan antijen reseptörlerine sunulmasına neden olur. T1 DM'li hastalardan HLA-DR3 veya DR4 saptanabilir ve hastaların yaklaşık % 30'u her iki haplotipe sahiptir (DR3/4 heterozigot) (11). Bazı HLA allellerinin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisi, bazılarının ise diyabete karşı koruyucu etkisi vardır. HLA DR2 ve DR5 koruyucu özellikteki genler iken DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 hastalık için risk faktörüdür (9).

HLA genlerinin prevalansı etnik kökene bağlı değişmekte ve böylece T1DM'nin İskandinavya ve Sardunya gibi bölgelerde sık görülmesini ve Çin gibi ülkelerde nadir olmasını açıklamaktadır. MHC genleri önemli olmasına rağmen tek başına T1DM'yi indüklemeye yeterli değildir. Bu nedenle çoğu vakada poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir (12).

Tip 1 DM insidansındaki hızlı artış çevresel faktörlerin DM etyolojisinde rol oynadığının en önemli göstergesidir. İnsidansındaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide hijyen hipotezi de suçlanmaktadır. Hijyen hipotezine göre aşırı korunarak, en iyi hijyen koşullarında yetiştirilen bireylerin immün ilişkili hastalıkları geliştirme riskinin fazla olduğu öngörülmektedir. Çocukların daha az hijyenik koşullarda yetiştirilmesi de erken çocukluk döneminde doğal bağışıklanmaya yol açarak T1DM gibi immünite ilişkili hastalıkların azalmasına neden olur (13).

Gebelik ile ilişkili faktörler ve çeşitli perinatal faktörler T1DM riskinde artışa neden olur. Maternal yaşı 25'ten fazla olması, preeklampsi, yenidoğan solunum yolu hastalıkları, yenidoğan sarılığı T1DM riskini artıran perinatal faktörlerdir.

Tip 1 DM'de viral enfeksiyonların etyolojik rolü hala tartışmalıdır. Coxsackie A, Coxsackie B, sitomegalovirüs, ekovirüs, Epstein-Barr virüs, rubella, kabakulak, retrovirüsler gibi birçok virüs insan beta hücrelerini enfekte edebilir. Bu virüsler arasında sadece doğumsal rubella enfeksiyonunun DM'ye yol açtığı kesin olarak saptanmıştır. Doğumsal rubella ile enfekte hastaların % 10-12'sinde T1DM, % 40'ında bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir (14).

Günümüze dek yapılan bazı çalışmalarda çocuklukta D vitamini desteği kullanmanın T1DM gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bununla ilgili bir çalışma Zipitis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Birçok Avrupa ülkesinde yapılmış olan 4 vaka kontrol ve 1 kohort çalışmasından oluşan 5 çalışma analizi incelenmiş ve toplamda 1429 vaka ve 5026 kontrol değerlendirilmiştir. Sonuç olarak da çocuklukta D vitamini desteği alanlarda Tip 1 diyabet gelişiminin % 29 oranında azalmış olduğu, 3 çalışma analizinde de gebelikte D vitamini alımının pankreas otoimmunitesi azalttığı gösterilmiştir (15).

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. T1DM

vakalarında insülin üreten hücrelerde sınırlı inflamasyon (insülinitis) gösterilmiştir. Ayrıca DM hastalarında klinik bulgular ortaya çıkmadan önce immünolojik olarak otoantikörler saptanabilir ve tüm bunlar Tip 1 DM'nin etyolojisinde otoimmünitenin rol oynadığının göstergesidir. Adacık antikörleri yeni tanı almış T1DM vakalarının % 70-80'inde pozitif saptanır (10).

**Tablo III.** İnsanlarda T1DM gelişiminde rol alan otoantikörler (10)

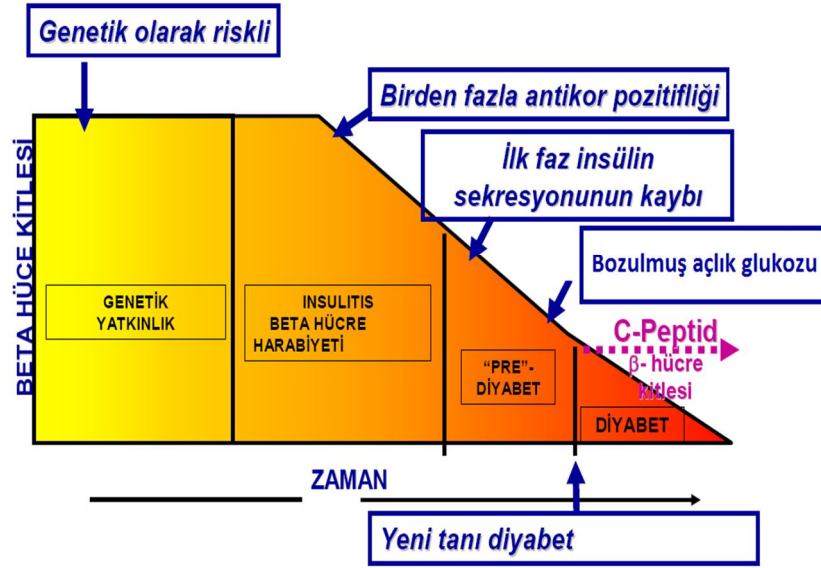
|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| *Adacık hücre sitoplazmik otoantikörleri                                     |
| *İnsülin otoantikörleri                                                      |
| *Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikörleri                            |
| *İnsülinoma-2 ilişkili otoantikörler (alfa ve beta/IA-2 ve IA-2 beta)        |
| *Adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8)'e karşı gelişen antikor. |

Tip 1 DM'nin büyük çoğunluğu pankreatik beta hücrelerinin seçici yıkımı ile giden otoimmün bir süreçtir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bu otoimmün süreci başlatırlar. Pankreasın adacık hücrelerine otoimmün saldırı, beta hücrelerinin ilerleyici yıkımına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Klinik DM'nin başladığı dönemde adacık hücrelerinin % 80-90'nın yıkıma uğradığı düşünülmektedir. DR3/DR4 haplotipi olan küçük DM'li çocuklarda hiperglisemi başladıktan sonra ilk 3 yıl içinde beta hücre yıkımı tamamlanırken, büyük çocuklarda bu süre 10 yıla kadar uzayabilir. Hipergliseminin 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 vakalarda hızlı bazı vakalarda yavaş klinik ilerleyiş gözlenir. Bu ilerlemede antikor varlığı çok ise klinik ilerleme daha hızlı olur. Tip 1 DM tanısı aldıktan sonra 6 ay içinde hastaların % 60-90'ında pankreatik insülinitis olduğu gösterilmiştir. İnsülinitis pankreatik adacık hücrelerinin lenfositik infiltrasyon ile yıkımının histolojik tanımıdır. Bunun sonucu olarak insülin sekresyonu azalır. Pankreastaki alfa, gamma hücreleri otoimmünitenin ve kalıcı hasarın hedefinde değildir. Beta hücreleri diğer adacık hücre tiplerinde bulunmayan insülin üreten hücrelere özgü olan antijenleri taşırlar. T1DM'de hedef olan bu antijenlerden en önemlileri GAD, insülinoma ilişkili antijen-2, adacık sialoglikonjugat ve insülinidir. Bu

antijenlerden sadece insülin beta hücrelerine spesifiktir (16). Diyabet gelişim süreci şekil 1 de gösterilmiştir.

Genetik olarak eğilimli kişilerde, çevresel faktörler ya moleküler benzerlik (Coxsackie virüs, sitomegalovirüs, rubella virüsünde bu benzerlik gösterilmiştir) ya da beta hücre antijenitesinde değişiklik yaparak otoimmün inflamasyonu başlatırlar. Bu inflamasyon sürecinde beta hücre antijenleri ve sitokinler ortaya çıkar. Ortamdaki bu antijen ve sitokinler enflamatuvar hücreler olan makrofajlar ve dendritik hücreleri aktive ederler. Bunun sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde MHC 2 molekülleri uyarılır. Beta hücre spesifik otoantijenleri makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunucu hücreler tarafından CD 4 yardımcı T hücrelerine sunulur. Antijenle karşılaşan T hücreleri Th1 ve Th2 hücrelere farklılaşırlar. Beta hücre otoantijenlerinin CD 4 T Helper 1 hücrelere sunulması hastalık sürecinin başlamasında ilk aşama olarak kabul edilir. Makrofajlar IL 12 (İnterlökin 12) salgılayarak, CD 4 T hücrelerinin IFN gama (İnterferon gama), İL-2 ve TNF beta (Tümör Nekrozis Faktör beta) ve serbest radikallerden nitrik oksit ve süperoksit ( $NO$ ,  $O_2^-$ ) gibi pankreas beta hücrelerine toksik olan diğer sitokinlerin salgılamasını uyarır ve beta hücre hasarına neden olurlar. Bu süreç sırasında sitokinler, CD 8 sitotoksik T hücrelerinin göçüne de neden olurlar. MHC sınıf 1 molekülünün uyarılması ve beta hücresi otoantijenlerinin tanınması sonucunda, CD 8 sitotoksik T hücreleri perforin, granzim salgılayarak ve beta hücre apoptozu ile beta hücre hasarı gelişir. İnsülinitis tablosu olarak tanımlanan bu süreçte, inflamasyon devam ederken beta hücre antijenlerine karşı otoantikorlar oluşur ve beta hücre fonksiyonları ile beta hücre kitlesi azalmaya başlar ancak bu aşamada klinik bulgu yoktur. Mevcut beta hücre kitlesi % 50 oranında azaldığında intravenöz yapılan glikoz tolerans testinde bozulma saptanır. Beta hücre yıkımı devam ettikçe oral glikoz tolerans testine de yanıt bozulur. 1-2 yıl içinde beta hücre harabiyetinin % 80-90'lara ulaşması sonucunda da klinik olarak T1DM ortaya çıkar (6,10,17)..

## Diyabet gelişim süreci



Şekil 1. Tip 1 DM gelişim süreci (6,10,17)

### 2.2.3. Klinik

Tip 1 DM başta karbonhidratlar olmak üzere protein ve yağ metabolizmasını etkileyen sistemik bir metabolizma hastalığıdır. Temel bozukluk, kan yoluyla taşınan glukozun hücre içine girememesidir. Bunun sonucunda hücre dışında kan şekeri yüksek iken, hücre içinde düşüktür (18).

İnsülin başlıca anabolik hormon olup toklukta glikojen, protein ve yağ dokusu şeklinde enerji birikimini uyarır. İnsülin düzeyi düşük olduğunda, dokularda glukoz ve enerji gereksiniminin karşılanması için, depolanmış olan yedekler kullanılmak üzere parçalanırlar. Glikojenoliz, lipoliz, proteoliz yoluyla serum glukoz düzeyi arttırılmaya çalışılır ancak, insülin eksikliği nedeniyle hücrelerin glukozu hücre içine almaları bozulur ve kan şekeri yükselir. Böbrek glukoz eşliğinin aşılmasıyla birlikte (yaklaşık 180 mg/dl) glukozüri, osmotik diürez sonucu poliüri ve elektrolit kayıpları olur. Diyabette metabolik bozukluğun birincil nedeni olan insülin eksikliğinin yanı sıra stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon) artışı metabolik bozukluğun daha da belirgin olmasına neden olur. Bu durum enfeksiyonlar (stres hormonlarını arttırarak, sitokinlerin insülin reseptör fonksiyonunu olumsuz etkileyerek) ve stres yaratan durumlar tarafından kolaylaştırılır (18).

İnsülin karşıtı hormonların salınması, insülin işlevlerine zıt yönde rol alarak glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi uyarırken glukozun hücre içinde kullanımını azaltır. Bu durum da metabolik bozuklukların ağırlaşmasında rol oynar. Bu hormonal bozukluklar sonucu glukozun aşırı yapımı ve periferde kullanımının azalması hiperglisemiye yol açar. Hasta tarafımıza yalnızca hiperglisemi tablosunda başvurabilir (18).

Kanda glukoz seviyesi yüksek olmasına rağmen hücre içine glikoz alımı bozulmuştur ve metabolik denge, kan glukoz düzeyini arttırmak için glukoneogenez yolunu aktive eder. Sonuç olarak kas proteinleri ve depo lipitler yıkıma uğrar, kişide kilo kaybı ve ketozis ortaya çıkar. Kilo kaybı, hipovolemi ve artmış katabolizmanın sonucudur (18).

Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı klasik semptomlardır. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Polidipsi; hiperglisemi ve hipovoleminin serum osmolalitesini artırmasına ve artmış osmolalitenin susama hissinde artışa neden olmasının sonucudur. Bazen ilk dikkati çeken bulgu idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular pollaküri, noktüri, yorgunluk ve letarjidir. Küçük çocuklar ve kızlarda perineal kandidiyazis sık görülen başvuru şeklidir. Uzun süren hiperglisemi vakaları katarakt ile başvurabilir (19).

#### 2.2.4. Tanı

Tanı, mevcut olan klinik bulgular ve biyokimyasal parametrelerle konur. Amerikan Diyabet Akademisi tarafından oluşturulan, en son revizyona ait, tanı kriterleri verilmiştir

**Tablo IV.** T1DM'nin tanı kriterleri (5)

| <b>Tanımlama</b>                                         | <b>Plazma Glukozu</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Açlık Değeri</b>                                      |                       |
| Normal                                                   | < 100 mg/dl           |
| Bozulmuş Açlık Glukoz                                    | 100-125 mg/dl         |
| Diyabet                                                  | > 126 mg/dl           |
| <b>OGTT (2.saat)</b>                                     |                       |
| Normal                                                   | <140 mg/dl            |
| Bozulmuş Glukoz Toleransı                                | 140-199 mg/dl         |
| Diyabet                                                  | > 200mg/dl            |
| <b>Rastgele Değer (Diyabet Semptomları ile Birlikte)</b> |                       |
| Diyabet                                                  | > 200 mg/dl           |
| <b>HbA1C</b>                                             | <b>≥ % 6.5</b>        |



Çoğu kez OGTT (Oral glukoz tolerans testi) tanı için gerekli değildir. OGTT, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal değerin üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Plazma açlık glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması da tanı koydurur. Bazen travma ve enfeksiyonla ilişkili hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık geçtikten haftalar sonra OGTT ile DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda otoantikorların tayini de faydalıdır. Ayrıca astımlı hastalarda epinefrin ve steroide bağlı olarak geçici hiperglisemiler sık görülmektedir. Bu hastalarda ileri testlere gerek yoktur (18).

### **2.2.5. Tedavi**

Tip 1 DM tedavisinin temelini insülin tedavisi oluşturmakla birlikte multidisipliner bir yaklaşım tedavi etkinliği açısından hayati önem taşımaktadır. Her merkez kendi diyabet ekibini oluşturmalı ve bu ekip içinde; pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşireleri bulunmalıdır.

#### **Tip 1 DM’li Hastalara Yaklaşım Algoritması (20)**

- 1- İnsülin tedavisi
- 2- Nütrisyonel yaklaşım
- 3- Egzersiz
- 4- Glisemik kontrolün monitorizasyonu
- 5- Stres durumlarının yönetimi (enf, travma, vb.)
- 6- Diyabet konusunda hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi ve eğitimi
- 7- Aile ve hastaya psikososyal destek
- 8- Diyabet ilişkili akut veya kronik komplikasyonlar açısından takip ve tarama
- 9- Diyabetle beraber görülebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından tarama
- 10- Diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Tanı sonrası poliklinik kontrollerinde de sıkı takip edilmesi ve her kontrolde eğitime devam edilmesi büyük önem arz eder (20). Tedavi protokolü 4 önemli ana basamaktan oluşur.

## İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tedavisinde, 1920'li yılların başında keşfedilen insülinle yeni bir dönem başlamıştır. İlk etapta sığır ve domuzdan üretilen insülinlerin yerini son iki dekatta rekombinant teknolojilerle üretilen insülinler almaya başlamıştır. İnsülin tedavisinde esas olan; insanın kendi insülin salınımının fizyolojik dengesini kurabilmek ve sıkı bir glisemik kontrol sağlayarak komplikasyonları önlemek, hipoglisemi ataklarından korumak, çocuk ve ailesinin hayatında kolaylık ve konforu sağlamaktır.

Günümüzde insülin analogları yapısında değişiklikler yapılarak, etki süreleri ayarlanıp normal insülin salınım fizyolojisi taklit edilmeye çalışılmaktadır ve günümüzde en yaygın kullanılan insülinler genetik mühendislik ile elde edilen insan insülinleridir (TabloV).

Mevcut durumdaki insülin tedavisi subkutan uygulanırken halen oral, inhaler, transdermal insülin tedavi metotları üzerindeki çalışmalar da devam etmektedir (21,22).

**Tablo V. İnsülin Tipleri (22).**

| <b>Zaman</b>                       | <b>Başlama süresi</b> | <b>Pik etki süresi(saat)</b> | <b>Etki süresi(saat)</b> |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Hızlı etkili analoglar</b>      |                       |                              |                          |
| Lispro                             | 15dk                  | 1                            | 2-3                      |
| Aspart                             | 15dk                  | 1                            | 2-3                      |
| Glulisin                           | 15dk                  | 1                            | 2-3                      |
| <b>Kısa etkili</b>                 |                       |                              |                          |
| Regüler                            | 30 dk -1 saat         | 2-4                          | 4-6                      |
| <b>Orta Etkili</b>                 |                       |                              |                          |
| <b>NPH</b>                         | 30 dk- 1 saat         | 4 -6                         | 8-16                     |
| <b>LENTE</b>                       | 3-4                   | 6-12                         | 12-18                    |
| <b>Uzun etkili</b>                 |                       |                              |                          |
| Ultralente                         | 1-4                   | 8-16                         | 18-22                    |
| <b>Bazal uzun etkili analoglar</b> |                       |                              |                          |
| Detemir                            | 30dk-1 saat           | Pik yapmaz                   | 12-24                    |
| Glargine                           | 30dk-1 saat           | Pik yapmaz                   | 23-26                    |

## İnsülin tedavi rejimleri

Başlıca iki insülin tedavi rejimi mevcuttur. Bunlar konvansiyonel ve yoğun insülin tedavi rejimleridir.

Konvansiyonel insülin tedavisi: Doz değişikliği yapılmaksızın günde bir veya iki kez

kristalize ve NPH insülinin sabit beslenme planı ile birlikte uygulanmasıdır.

**Yoğun insülin tedavisi:** Yoğun insülin tedavisi olarak insülin pompa tedavisi veya çoklu insülin enjeksiyon tedavisi kullanılır. Yoğun insülin tedavisi konvansiyonel tedaviden daha fazla fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Bu rejimde vücudumuzdaki bazal insülin salınımını taklit edecek şekilde sabah ya da gece pik etki yaratmayan uzun etkili insülin, öğünlerden önce ise hızlı veya kısa etkili insülin tedavisi günde 3-4 kez uygulanır. Bazal insülin seviyesi lipolizi ve hepatik glukoz üretimini baskılar. Yemek öncesi boluslar ise postprandial kan şekeri yüksekliğini önler. Boluslar yemeğin karbonhidrat içeriğine ve ölçülen kan şekeri değerine göre ayarlanır. Yoğun insülin tedavisinde amaç, konvansiyonel insülin tedavisi ile sağlanan kan şekeri kontrolünden daha iyi ve daha normale yakın bir kan şekeri kontrolü sağlamaktır. Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışmasında (DCTT) normale yakın kan şekeri kontrolünün ve daha az geç dönem diyabetik komplikasyonun yoğun insülin tedavi rejimi ile sağlandığı gösterilmiştir ( 23).

**İnsülin pompa tedavisi;**

İnsülin pompa tedavisi insülin enjeksiyonlarında olduğu gibi organizmaya insülin uygulamak için geliştirilmiş bir yöntemdir. Pompa teknolojisinde gelişmeler ve çok kısa etkili insülin analogları sayesinde pompa ile insülin uygulaması kan şekeri kontrolünü sağlamada en iyi yöntem haline gelmiştir. İnsülin pompası pankreasın insülin verme şekline çok benzer şekilde insülin verilmesini sağlar. İnsülin pompa tedavisinde bazal insülin infüzyonunun ihtiyaca göre çok hassas olarak saatlik düzenlenmesi çoklu doz enjeksiyona göre önemli avantaj sağlar.

İnsülin pompaları bazal ve bolus insülin salınımını uygulayabilecek şekilde geliştirilmiştir. Bazal insülin olarak ihtiyaca göre programlanmış sürekli infüzyon şeklinde hızlı etkili insülin analogları kullanılmaktadır. Bolus insülin olarakta yine hızlı etkili insülin analogları kullanılmaktadır. Avantajları;

\* Bazal insülin ihtiyacının çok düşük dozlarda programlanabilmesi fizyolojik ihtiyaca en uygun şekilde insülin verilmesini sağlar.

\* 3-4 gün tek enjeksiyon yeri kullanılır. Yer değişikliği ile ilgili emilim değişkenliği önlenir.

\* HbA1c düzeylerinde düşme gözlenir.

- \* Ağır hipoglisemi sıklığı azalır.
- \* Sabah kan şekeri yüksekliklerini (şafak fenomeni) düzeltir.
- \* Yemek miktarları ve zamanlarında özgürlük sağlar
- \* Fiziksel aktivitede kolaylık sağlar (24,25).

### **İnsülin dozu:**

Günlük insülin dozu bireye ve zamana göre değişiklik gösterir. Bu nedenle düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Doğru insülin dozu çocuk ve adolesanda en iyi glisemik kontrolü sağlayan dozdur. Genel olarak;

- 1-Diyabetin başlangıcında 0,5-1 Ü/kg/gün
- 2-Kısmi remisyon evresinde insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün
- 3-Pubertede gereksinim çok artar ve 1-2 Ü/kg/gün'dür (22).

### **Beslenmenin düzenlenmesi**

- \* En uygun büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve hayati fonksiyonları tam olarak yerine getirebilecek besinlerin uygun oranlarda alınması,
- \* Bireye yaşam boyu sağlıklı beslenme bilincinin verilmesi,
- \* Mümkün olan en iyi glisemik kontrolün sağlanması ve korunması,
- \* İdeal vücut ağırlığına sahip olma ve korunması,
- \* Obeziteden kaçınmak,
- \* Akut komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi,
- \* Subakut ve kronik komplikasyonların önlenmesi,
- \* Çocuğun yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmıştır (26).

Beslenme önerisinin başarıya ulaşılabilmesi için kültürel, etnik, ailesel geleneklere ve bireyin psikososyal ihtiyaçlarına uygun olarak düzenlenmektedir. Bunun yanı sıra insülin yönetiminin seçimi çocuğun yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarına uygun olması da gerekmektedir.

Çocukluk çağı DM konusunda tecrübeli bir pediatri diyetisyenin en önemli görevi hastaya eğitim vermek ve iyi bir hasta takibi yapmaktır. Çocuğu, ailesini,

öğretmenlerini, bakıcılarını eğitmelidir. Her çocuğun bireysel yaşam tarzı, günlük yaşam döngüsü ve insülin uygulamalarına göre ana/ara öğün içeriğini, öğün zamanlarını ve planlamayı öğretmelidir (27).

Diyabette günlük ihtiyaca uygun miktarda karbonhidrat, yağ ve protein tüketilmesi çok önemlidir. Karbonhidratlar günlük enerjinin % 50-60'ını oluşturmaktadır. Basit karbonhidratlar şekerlerdir. Besinlerde doğal olarak bulunmaktadır. Meyveler, pekmez, bal, reçel örnek olarak verilebilir. Kompleks karbonhidratlar ise tahıllarda ve sebzelerde bulunur. Karbonhidratların da % 70'i nişasta gibi kompleks karbonhidratlardan elde edilmelidir. Rafine şekerlerde bulunan glukoz gibi monosakkaritler hızla emilerek kan şekerinde ani yükselmelere neden olduğundan dolayı kaçınılmalıdır.

Karbonhidrat sayımı DM'li kişilerin beslenme programının düzenlenmesinde kullanılan bir uygulamadır. Bu yaklaşımda yenilecek karbonhidrat miktarı biliniyorsa kan şekerinin ne kadar yükseleceği de öngörülebilir. Karbonhidrat sayımındaki amaç karbonhidrat alımı ile insülin arasındaki dengeyi kurmak ve kan şekeri regulasyonunu sağlamaktır. Etkili, kolay ve esnek olduğu için kullanımı yaygındır ve böylece hastanın hayat kalitesi artmaktadır.

Protein oranları diyetle % 20'yi geçmemelidir. Bitkisel proteinlerin hayvansal proteinlere oranı en azından 1 olmalıdır. Diyabetik nefropatinin geliştiği durumlarda ise diyetle protein oranı % 8'e kadar (0,9-1,1 g/kg/gün) düşürülebilir.

Yağlarda günlük kalörinin % 25-30' unu oluşturmaktadır. Diyetle yağlar 3'e ayrılır.

1:Tekli doymamış yağlar (zeytinyağı ve kanola yağı)

2:Çoklu doymamış yağlar (çoğu bitkisel yağ)

3:Doymuş yağlar (hayvansal yağlar)

Doymuş yağlar günlük kalörinin % 10'undan az olmalıdır. Yağlar karbonhidratların emilimini azaltır ve kan şekerinde geç yükselmeye sebep olur. Bu süre yağ miktarına göre 8-16 saat arasında değişmektedir. Diyetle fazla miktarda çözünabilir lifli gıdaların olması kan şekeri kontrolü ve lipidik durumun düzenlenmesinde faydalı olabilmektedir. Çözünabilir lifli gıdalar barsak duvarında ince bir yapı oluşturup karbonhidrat, lipid ve kolesterolün emilmesini azaltır. Çözünabilir lifler fasulye,

bezelye, enginar, patlıcan, mantar gibi sebzelerde ve elma, armut, portakal, erik gibi meyvelerde bulunur. Günlük lif ihtiyacı 0,5 gr/gün olması sağlanmalıdır. Önerilen kalori alımı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi ilk 10 kg için 100 kal/kg/gün, ikinci 10 kg için 50 kal/kg/gün ve 20 kg üzeri için 20 kal/kg/gün olarak hesaplanır. Diyabetli hastalarda öğün sayısı 3 ana 3 ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorinin % 20'si sabah, %20'si öğlen, %30'u akşam yemeğinde, ara öğünler sabah-öğle arası, akşam üstü ve gece yatmadan önce kalorinin % 10'u olacak şekilde verilir (21,28).

### **Egzersiz**

Düzenli egzersiz T1DM'de tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Egzersiz obeziteyi önler, insülin duyarlılığını artırır, HDL kolesterolü artırır, LDL kolesterolü, kalp ve damar hastalıklarını, depresyon ve stresi azaltır, kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur. Egzersizin enjeksiyon yerinden insülin emilimini artırması başlıca etkilerinden biridir.

Yürüyüş, koşu, dans yüzme, bisiklet gibi egzersizler DM'li hastalara önerilebilir. İdeal egzersiz haftada 5 gün, 30 dakikalık egzersizdir. Kan şekerinin egzersiz sırasında düşebileceği ve bu düşüklük 24 saat sonrasına kadar uzayabileceğinden DM'li çocuk ve ailesi egzersiz sırası ve sonrasında hipoglisemi açısından gerekli önlemi almalıdırlar. Egzersiz zamanı insülin etkisinin maksimal olduğu zamana rastlatılmamalı ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker yada şekerli içecekler bulunmalıdır. Egzersiz sırasında ve izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa ek kalori almak yada insülin dozunu azaltmak gerekir (28).

İnsülin yapılan bölgeye yönelik egzersizlerde bölgenin kan akımı hızlanacağı için insülin daha hızlı kana geçer. Böylece hipoglisemi oluşma ihtimali olabilir. Düzenli egzersizin ayrıca insülin reseptörlerini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (21,22).

### **Eğitim**

Sadece tanı anında değil, her poliklinik kontrolünde hastalar ve aileleri profesyonel ekipler tarafından bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Ayrıca, toplumsal alanda da yayın kuruluşları tarafından halk bilinçlendirilmeli ve eğitilmelidir. (21,22).

#### **2.2.6. Tip 1 DM Hastaların İzlemi**

Hastanın ilk tanı anında eğitimleri tamamlandıktan sonra rutin kontrolleri yaklaşık olarak 3 ayda bir poliklinik şartlarında yapılabilir. Ancak, glisemik kontrolü kötü olan hastalar daha yakından takip edilmeli, gerekli durumlarda hospitalize edilip sıkı bir şeker ve beslenme kontrolü yapılmalıdır.

***Her poliklinik vizitinde hastalarda kontrol edilmesi gerekenler aşağıda listelenmiştir (29)***

\*Genel sağlık durumu

\*Boy ve ağırlık ölçümü

\*İnsülin tipleri, dozu, enjeksiyon araçları ve enjeksiyon yerleri,

\*HbA1c ölçümü,

\*Beslenme planlaması,

\*Hipoglisemi atak sıklığı,

\*Gelişimsel performansı, eğitim durumu, oyun ve spor etkinlikleri, psikososyal durumu

***Tip 1 DM’li hastalarda yılda bir kontrol edilmesi gereken durumlar ve parametreler. (30)***

\*Tip 1 DM’ye eşlik edebilen Hashimoto tiroiditi ve gluten enteropatisi yönünde taramak,

\*Deri ve ayak sorunları değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi,

\*Kronik komplikasyonları taramak için kan lipit ölçümü, elektromyelografik inceleme, idrarda mikroalbumin atılımının tayini, kan basıncı ölçümleri ve göz muayenesinin yapılması gerekir.

**Kan şekeri**

Özellikle, glukometre olarak bilinen periferik kandan şeker ölçümü yapabilen taşınabilir cihazlar çıktıktan sonra, Tip 1 DM’li hastaların hem insülin ayarlamaları hem de hissedilmeyen hipoglisemilerinin yakalanması kolaylaşmıştır. Son zamanlarda ise cilt altına yerleştirildikten sonra 3-10 gün süreyle kalabilen ve interstisyel alan glukozunu ölçebilen cihazlar geliştirilmiştir. Normal şartlarda takip edilen bir T1DM’li hastada günde 4- 6 kez kan şeker ölçümü yeterlidir (26,29).

### **HbA1c takibi**

Glukozun Hb'e geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile oluşan HbA1c son 4-12 hafta içindeki glisemik kontrolü göstermesi açısından çok değerlidir. HbA1c'nin metabolik durum değerlendirme ve komplikasyon riskini belirlemede en kullanışlı yöntem olduğu gösterilmiştir. ADA'nın önerisi 6 yaş altı çocuklarda, yılda 4-6 kez, 6 yaş üstü çocuklarda ise yılda 4 kez HbA1c düzeyi bakılarak glisemik kontrolün takibinin yapılmasıdır. ADA'nın en son önerisi ise tüm pediatrik yaş grubuna göre hedef kan şekeri yemekten önce 90-130 mg/dL, yatmadan önce hedef kan şekeri 90-150 mg/dL ve hedef HbA1c < % 7.5 olmalıdır. Eğer sık hipoglisemi yaşamadan başarabiliyorsa, daha düşük hedef HbA1c < %7.0 uygundur (31).

### **Enfeksiyonlarda izlem**

Enfeksiyon sırasında hastada insülin gereksinimi arttığı için günlük doz % 10-20 oranında arttırılır, yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır. Enfeksiyon durumlarında DKA'dan korkulduğu için sık aralıklarla kan şekeri ve idrarda keton bakılmalı ve aile çocuğunu yakından izlemelidir. Ciddi kusmaları olan ve beslenemeyen hastalar iv sıvı verilmeli sıkı kan şekeri ve elektrolit takibi yapılmalıdır (28,32).

### **2.3. TİP 1 DM KOMPLİKASYONLARI**

Tip 1 DM insülin salınımındaki yetersizliğe bağlı kronik hiperglisemiyle seyreden bir metabolik hastalıktır. Sistemik hipergliseminin tüm organlara toksik etkileri bulunmakla beraber, özellikle retinanın kapillerlerinin endotel tabakası, glomerular mezengial hücreler, periferik sinirdeki nöronlar ve Schwann hücrelerinin bu toksisiteye daha duyarlı bölgeler olması sebebiyle buralardaki hasar daha erken ve ciddi boyutlarda karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlardaki Tip 1 DM tedavisindeki gelişmeler ve hastaların beslenme, bakım kalitesinin artması komplikasyonların ortaya çıkma sürelerinde uzamalara neden olmuştur. Bununla birlikte yeni komplikasyonların görülmesi de olasıdır. Tip 1 DM'ye bağlı komplikasyonlar akut, subakut, kronik olarak üçe ayrılır (29,33).



**Tablo VI.** Tip 1 DM komplikasyonları (29,33)

| <b>Akut komplikasyonlar</b>                                                                                                         | <b>Subakut komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Kronik komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -Hipoglisemi<br>-Ketoasidoz<br>-Nonketotik hiperglisemik Koma<br>-Ağırılık kaybı<br>-İnsülin alerjisi<br>-Enfeksiyonlara duyarlılık | -Lipoatrofi, lipohipertrofi<br>-Eklem hareket kısıtlılığı<br>-Osteopeni<br>-Büyüme/gelişme geriliği<br>-Pubertal gecikme ve menstrüel bozukluklar<br>-Bilişsel fonksiyonlarda bozulma<br>-Katarakt<br>-Hiperlipidemi<br>-Emosyonel bozukluk<br>-Nekrobiosis lipoidika diyabetikorum<br>-Glukoz kontregülasyon bozukluğu | <b>Mikrovasküler komplikasyonlar</b><br>-Retinopati<br>-Nöropati<br>-Nefropati<br><br><b>Makrovasküler komplikasyonlar</b><br>-Kardiyopati<br>-Merkezi sinir sistemi nöropatisi |

### 2.3.1. Akut Komplikasyonlar

#### Hipoglisemi

Diyabetin en sık görülen ve korkulan akut komplikasyonudur. Tip 1 DM’de hipoglisemi tanımında belirlenmiş net bir değer olmasa da kan şekerinin 60-70 mg/dl altında olması tehlikeli olarak kabul edilir. ADA çalışma grubunun 2009’da yayınladıkları çalışmada, hipoglisemiye önlemek amacıyla sınır 70 mg/dl (3,9 mmol/l) olarak belirlendi. T1DM’li hastalarda normal insanlara göre glukoz oranlarında ani düşüşler ve yükselişler gözlenmesi nedeniyle daha yüksek kan glukoz düzeylerinde de hipoglisemi semptomları oluşabilirken, tam tersi durumların da olabileceği bilinmelidir (34).

**Tablo VII.** Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları (34).

| <b>Nöroglükopenik</b>                                                             | <b>Otonom Aktivasyon</b>                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Halsizlik<br>Açlık<br>Uykuya meyil<br>Terleme<br>Konvulziyon<br>Görme bulanıklığı | Baş ağrısı<br>Solukluk<br>Konsantrasyon eksikliği<br>Tremor<br>Koma<br>Çarpıntı |

Hipoglisemi farkındasızlığı hipoglisemi semptomlarının yokluğu ile karakterize bir durumdur. Uzun süre diyabeti olan çocuklarda daha sık görülür. Epinefrin yanıtının yetersizliği nedeni ile olur ve rekürren hipoglisemi veya ciddi hipoglisemi riskini

arttırır. Her hipoglisemi atağından sonra adrenerjik yanıtın ve semptomların görüldüğü kan şekeri düzeyi düşer ( 26). Küçük yaş, sıkı glisemik kontrolün yapılması, yoğun insülin rejimleri, beslenme problemleri, akut hastalıklar, psikolojik ve sosyoekonomik faktörler hipoglisemi sıklığını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan veya uzayan hipoglisemi ataklarında beyinde kalıcı hasar olduğu yapılan görüntüleme ve EEG (Elektroensefalografi) yöntemleri ile gösterilmiştir.

Hipoglisemi anında hasta ağızdan alabiliyorsa meyve suyu, limonata veya glukoz tabletleri (5-15gr) verilmelidir. Oral alamayacak kadar şuurunu kapalı hastalarda ise İV (İntravenöz) glukoz, İM (İntramüsküler) veya deri altına glukagon (<12 yaş 0,5mg, >12 yaş 1 mg veya 10-30 mcg/kg) yapılmalıdır (26,33,34).

### **Diyabetik Ketoasidoz (DKA)**

Tip 1 DM'ye bağlı ölümlerin ve hastaneye yatışların en sık sebebidir. Geç tanı alan birçok vaka ketoasidoz tablosunda başvurmaktadır. Diyabetik ketoasidozun mortalite oranı Amerika'da yaklaşık olarak % 1-3 tür (35,36). İnsülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artması sonucu oluşur. DKA'da insülin eksikliği ve buna bağlı gelişen hiperglisemi, ketoz ve metabolik asidozun birlikteliği söz konusudur. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının her üçü de etkilenir.

Ketoasidozlu hastalarda, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, noktüri, kusma, karın ağrısı, ağızda aseton kokusu, letarji, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kussmaul solunumu, irritabilite, kişilik değişikliği, koma gibi bulgular olabilir (37).

DKA fizyopatolojisi mutlak insülin eksikliği, yeni tanı diyabetlilerde veya izlemde olup bilerek veya kaza ile insülin dozunu aksatan kişilerde görülür. İnsülin pompası kullanan bireylerde insülin akımı herhangi bir nedenden dolayı kesintiye uğrarsa bu bireyler ketoasidoza girebilirler. Göreceli insülin eksikliği özellikle stres ve hastalık durumlarında artan insülin ihtiyacının karşılanmaması sonucu oluşmaktadır.

Sepsis, travma, kusma ve ishal ile giden gastrointestinal hastalıklar gibi stres durumlarında insülin karşıtı hormonlar (glukagon, büyüme hormonu, kortizol, katekolaminler) artar ve bu da göreceli insülin eksikliğine katkıda bulunur. İnsülin başlıca anabolik hormon olduğu için toklukta enerji glikojen, protein ve yağ olarak depolanır. İnsülin eksikliğinde ise glukozun hücre içine girmesi azaldığı için ve glukoz

enerji olarak kullanılamadığı için hücreler yakıt olarak protein ve yağları kullanır. Depolardan substratların mobilizasyonu (glikojenoliz, lipoliz, proteoliz ) artar.

İnsülin eksikliğinde görülen metabolik değişiklikler şunlardır ;

1-Karaciğerde glukozdan glikojen yapımı baskılanır.

2-Glikojenoliz ve glukoneogenesis yoluyla karaciğer ve böbrekte glukoz yapımı artar.

3-Yağ dokusunda lipoliz artar ve lipoliz sonucu oluşan serbest yağ asitleri karaciğerde ketogenez ile keton cisimciklerine dönüşür.

4- Kas dokusunda proteoliz artar ve proteoliz sonucu açığa çıkan aminoasitler karaciğerde glukoneogenesis için kullanılır.

5-Periferde dokuların glukozu alması ve kullanımını azalır.

#### **DKA da insülin karşıtı hormonların artışı sonucunda;**

1-İnsülin salgılanması bozulur (katekolaminler)

2- İnsülin etkisini antagonize ederler (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu)

3-Glikojenoliz, glukoneogenesis, lipoliz ve ketogenezi uyarırlar (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu, glukagon)

4- Glukoz kullanımını azaltırlar (katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu)

Sonuç olarak serum insülininin düşük ve insülin karşıtı hormonların yüksek olması katabolik olayları arttırır. Glukozun aşırı yapımı ve periferde glukozun kullanımının bozulması hiperglisemi ve hiperosmolalite ile sonuçlanır. Lipoliz ve ketogenez, ketonemi ve metabolik asidoza neden olur. Kan glukoz düzeyi 180 mg/dl nin (10 mmol/L) üzerine çıktığında böbrek glukoz eşiği aşılır ve glukozüri başlar. Böbrekten glukoz atılması sırasında osmotik diürez ile sıvı ve elektrolit kaybı olur. Dehidratasyon bulguları oluşur. Ketoasitlerin neden olduğu bulantı ve kusma nedeni ile yetersiz sıvı alınması zamanla dehidratasyonu derinleştirir. Tüm bu kısır döngünün sonucunda hipergliseminin yol açtığı hiperosmolalite ve ağır asidoz serebral oksijen kullanımında azalma, beyin fonksiyonlarında bozulma ve komaya neden olur (37,38).

**Tanı kriterleri;**

- 1- Kan şekeri >200 mg/dl(11 mmol/L) üzerinde
- 2- Kan gazı p H <7.30 veya bikarbonat düzeyi <15 mmol/L
- 3- Ketonüri veya ketonemi (total vücut keton cisimlerinin >5 mmol/L)

Diyabetik ketoasidoz derecesi dehidratasyon ve asidozun şiddeti ile başvuru anındaki bilinç durumuna göre belirlenir. Kan şekeri yüksekliği ketoasidoz derecesini belirlemede ölçü değildir. Diyabetik ketoasidoz tablosu acilen müdahale edilmesi gereken bir tablodur. Hasta şok tablosunda ve şuuru kapalı ise hastada oluşmuş beyin ödemi gözden kaçırılmamalıdır (35,36).

**Tedaviye yaklaşım beş basamaktan oluşur:**

- 1- Hava yolunun, solunumun ve dolaşım fonksiyonlarının kontrolü ve desteği,
- 2- İntravenöz yoldan insülin infüzyonu,
- 3- Uygun sıvı ve elektrolit desteği,
- 4- Altta yatan nedene yönelik tedavi (enfeksiyon, travma vb.)
- 5- Tedavi esnasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından hastanın monitorizasyonu (beyin ödemi, hipoglisemi, hipokalemi, böbrek yetmezliği, hipofosfatemi, hipokalsemi, hiperkloremik metabolik asidoz) (38).

**2.3.2. Subakut Komplikasyonlar****Lipoatrofi**

Lipodistrofi insülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Hastaların yaklaşık % 3'ünde görülmektedir. Aynı insülin iğnesinin uzun süre kullanılması ve aynı yere uzun süre enjeksiyon yapılması sonucu meydana gelir. Yapılan çalışmalarda immün sistemin lokal aktivasyonu sonucunda yağ hücrelerinin diferansiyasyonu inhibe edilerek geliştiği düşünülmektedir. Özellikle rekombinant teknoloji ile üretilen insülinlerden sonra sıklığının azaldığı gözlenmiştir (39).

## **Gastroparezis**

Postprandial antral hipomotilite ve gecikmiş gastrik boşalma Tip 1 diyabetli çocuklarda görülebilir. Yemekleri takiben bulantı, kusma, kronik karın ağrısı, kabızlık gelişebilir. Bir çalışmada gastroparezi bulgularının tanı anından itibaren ilk üç yılda veya on yıldan sonra daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu durum kötü glisemik kontrol ve erken doygunluğa neden olabilir. Metoklopramid gastroparezinin tedavisinde kullanılır (40).

## **Büyüme Geriliği**

Kötü metabolik kontrollü Tip 1 DM’li hastalarda IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü) ve büyüme hormonu aksında bozukluk olmasından kaynaklandığı düşünülen büyüme geriliği nadir görülen bir komplikasyondur. Ayrıca, yapılan bazı çalışmalarda büyüme hormon düzeyleri normal veya yüksek olsa da reseptör direnci olduğu saptanmıştır (2,41).

## **Puberte ve menstruasyon bozukluğu**

Özellikle puberteye yakın zamanda tanı alan Tip 1 DM’li kızlarda muhtemelen GnRH salınımındaki bozukluktan kaynaklanan puberte gecikmesi veya takipte diyabetli kızlarda sekonder amonere geliştiği bildirilmiştir. Tip 1 DM’li kızların % 19’unda menstrual düzensizlikler görülmektedir. Menstrual düzensizlikler özellikle kötü glisemik kontrollü hastalarda görülmektedir ve glisemik kontrol düzeldikçe menstrual sikluslar daha düzenli hale gelmektedir. Puberteden daha önceki yaşlarda tanı alan hastalarda ise metabolik kontrol çok iyi olmasa bile puberte pek etkilenmemektedir (2,41).

## **Psikiyatrik bozukluklar**

Tip 1 DM’li hastaların % 20’sinde anksiyete veya depresyon görülmektedir. 2672 DM’li adölesanı kapsayan bir çalışmada depresyon prevalansı % 22.6 olarak bulunmuştur. Depresyon ile başvuranların çoğunda HbA1c düzeylerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir. Bilişsel davranış terapisi, aile terapisi, psikodinamik terapi gibi tedavi seçenekleri Tip 1 DM’de görülen psikiyatrik problemlerde uygulanabilir. ADA 10 yaş ve üzeri DM’li çocukların depresyon açısından en az yılda bir kez taranmasını önermektedir (27).

### **Kısıtlı eklem hareketi**

Eklem pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Kötü glisemik kontrolün bir göstergesidir. Prevelansı % 8-28 arasındadır. Patogeneğinde kollajenin glikolizasyonuna bağlı anormal kollajen birikimi rol oynar. Başlangıçta ağrısız olsa da ilerleyicidir, ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı ile seyreder. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemler en sık tutulan bölgelerdir. Tedavisi çok zor bir komplikasyon olup iyi glisemik kontrol, fizyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır (2,41).

### **Osteopeni ve osteoporoz**

Osteopeni ve osteoporoz çocuklarda pek görülmesi de erişkin dönemde ciddi sorunlar oluşturduğu için dikkat edilmesi gereken bir DM komplikasyonudur. Son dönemde yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda kemik mineral dansitesi düşük olarak saptanmıştır. İnsülin anabolik bir hormondur ve osteoblastlardan nükleotid sentezini uyarır ve membranöz kemikte aminoasit birikmesini sağlar. İnsülin eksikliğinde yeterli kemik matriksi yapılamaz ve kalsifikasyon sağlanamaz (42).

### **2.3.3. Kronik komplikasyonlar**

Diyabette yaşam süresinin uzaması ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların sıklığı da artmıştır. Bugün diyabet, gelişmiş batı toplumlarında edinsel körlüğün, diyaliz veya böbrek transplantasyonunun başlıca nedenidir. Hiperglisemi retinopati, nefropati ve nöropatide başlıca etkindir ve yoğun glisemik kontrol, diyabetin komplikasyonlarının gelişimini engellemekte veya geciktirmektedir. Hipergliseminin vasküler ve nöronal hasarı, non-enzimatik glikozilleşme, oksidatif stres artışı, poliol ve protein C kinaz yolunun aktifleşmesi gibi birçok yolak üzerinden gerçekleştirmektedir. Genetik yatkınlık ve anormal lipid profili de diyabetik komplikasyonlar için risk faktörlerindendir. Diyabetin izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybına, sakatlık ve erken ölüm gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastaların uzun dönem izleminde gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması bu hastaların yaşam kalitelerinin artırılması açısından önem taşımaktadır (43,44).

### **2.3.3.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Tip 1 DM’li hastalarda uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonların başlıcaları retinopati, nöropati ve nefropatidir. En erken 5 yıl sonra, özellikle de kötü glisemik kontrole sahip kişilerde, mikrovasküler değişikliklerin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Prepubertal dönemde pek gözlenmemektedir. Komplikasyonların gelişiminde temel patoloji hiperglisemidir. Buna bağlı birçok kimyasal yolla aktivasyon gelişerek komplikasyonlar oluşur. Glisemik kontrol dışında diyabet süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon komplikasyonların gelişiminde diğer önemli faktörlerdir. Son yıllardaki yoğun insülin rejimleri kullanılmaya başlanmasıyla ve hastaların daha yakın takip edilmesiyle birlikte komplikasyonlar azalmıştır. Mikrovasküler değişikliklerin patogenezindeki temel faktör hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, protein glikolizasyonu, polyol, heksozamin, protein C kinaz sisteminin aktivasyonu gibi metabolik değişiklikler ve koagülasyon sistemi anormallikleri sonucu ortaya çıkan hücre yapı ve fonksiyon bozukluklarıdır (26,29,45,46).

#### **Diyabetik retinopati**

Diyabetik retinopati hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir mikroanjiopati tablosudur. Retinopati, vasküler patolojisine göre, proliferatif veya nonproliferatif olmak üzere ikiye ayrılır (47). Retinopati gelişiminde diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperlipidemi, küçük tanı yaşı, mikrovasküler komplikasyon birlikteliği risk faktörleridir. Puberte ile DR’nin şiddetinde artma gözlenmektedir ve sebep olarak IGF-1 suçlanmaktadır. Hastalığın süresi DR varlığı ve gelişimi açısından en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Hastalık süresi uzadıkça Diyabetik retinopati bulgularının görülme ihtimali artar . Diyabetik retinopati gelişimindeki en önemli ikinci faktör kan glukoz seviyesidir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması ve Birleşik Krallıklar Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) çok merkezli ve uzun süreli çalışmalarında Tip 1 DM’de iyi glisemik kontrol ile retinopati gelişim riskinin azaldığı ortaya konulmuştur (48 ). Diyabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon altın standarttır. İntravitreal kortikosteroidler ve VEGF (Vasküler endotelial growth faktör) inhibitörleri de kullanılmaktadır (45).

### **Diyabetik nöropati**

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık yarısında görülen diyabetik nöropati, çocuk ve adolesanlarda nadir görülen bir komplikasyondur. Diyabetes Mellitus'ta metabolik ve vasküler değişiklikler sinirlerde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara neden olur. 15-59 yaş arası DM'li hastaların % 10'unda nöropati gelişmektedir (2).

Nöropatinin etyopatogenezinde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır. Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabilmektedir. Saptanan polinöropati tablosunu açıklayacak başka bir hastalığın olmaması, klinik veya subklinik diyabet tablosunun varlığı nedeniyle diyabetik nöropati tanısı konur (49). Primer tedavi kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. Ağrılı diyabetik nöropati için asetaminofen ve ibuprofen kullanılabilir. Diyabetik nöropati ile birlikte nöropatik artropati ve ülserler görülebilir. Ülsere antibiyotik ve cerrahi tedavi uygulanır (50).

### **Diyabetik nefropati**

Tip 1 DM tanısı ile takipte olan hastaların altta yatan başka bir neden olmadan idrarda bakılan mikroalbümin değerlerinin kendi yaş grubuna göre yüksek çıkması diyabetik nefropati olarak tanımlanır. Mikroalbüminüri diyabetik nefropatinin bilinen iyi bir belirtecidir (46).

Mevcut durumda tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedeni diyabetik nefropatidir. Ortalama olarak tanı aldıktan 5-15 yıl içinde başlar ve sonraki dönemde ilerleme gösterir. Son dönemde yapılan çalışmalarda Tip 1 DM'de nefropati sıklığı uygulanan tedavilerle % 10-15'in altına gerilemiştir. Yine aynı çalışmada 30 yıllık diyabet süresi sonunda son dönem böbrek yetmezliği sıklığı erkeklerde % 4.1 kadınlarda % 2.5 olarak tespit edilmiştir (46,51). Diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörler ve çeşitli fibrozis gelişimi ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin yanısıra genetik yatkınlığın da etkili olduğu düşünülmektedir (46,51,52,53).

Deneyssel diyabet modellerinde ve insan çalışmalarında diyabetin ortaya çıkması ile birlikte, en erken dönemde gözlenen bulgu glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyondur. Hiperfiltrasyon, afferent arteriyoller vazodilatasyon ve intraglomerüler basınç ve renal kan akımındaki artışa bağlı olarak oluşur. Glomerüler



hemodinamikler ve glomerüler hipertansiyona bağı gelişen shear stres ve mekanik zorlanma, glomerüloskleroz ve interstisiyel fibrozisin oluşumunda önemli rol oynayan, sitokin ve büyüme faktörlerinin otokrin/parakrin salınımına neden olmaktadır (52).

Diyabetik nefropati gelişiminde diyabetin süresi çok önemli bir risk faktörüdür. DM’de tanı anından itibaren yaklaşık 5-15 yıla kadar kalıcı mikroalbüminüri çıkabilir. Puberte sonrası nefropati riskinin artıyor olması ise adolesanların tedaviye uyumsuzluğu, artmış kan basıncı, seks hormonları ve insülin direncine bağı hiperkolesterolemi, androjen yüksekliği, büyüme hormonunun artmış salınımı ve adipoziteye bağlanmıştır (54).

**Diyabetik nefropatideki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler 5 evrede ele alınır (52,53,55).**

#### **Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi**

Hiperglisemi ve hiperozmolarite hiperfiltrasyona, uzun dönem hiperfiltrasyon ise hipertrofiye neden olur. Ayrıca, hiperfiltrasyonda anjiotensin II, prostoglandinler, büyüme hormonu, nitrik oksit ve glukagonun da rol oynadığı düşünülmektedir. Bu dönemde böbrek histopatolojisi tamamen normaldir.

#### **Evre 2: Sessiz dönem**

Bu dönem klinik olarak tamamen asemptomatik olup hiperfiltrasyon da normale dönmüş olabilir. Kan basıncı ve idrarda mikroalbümin atılımları normaldir. Ancak, bu dönemde, bazal membran kalınlaşması, mezengial ve tübülointerstisiyel alanda genişleme şeklinde morfolojik değişiklikler başlamıştır.

#### **Evre 3: Mikroalbüminürik dönem**

Bu dönem, mikroalbüminürinin görülmesi ile karakterizedir. Hastaların bu döneme ulaşması 10-15 yılı alır. Bu evrenin süresi ise 1-20 yıl arasında olabilir. Histopatolojik olarak mezengial volum daha da artmış, filtrasyon yüzeyi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı azalmış veya normaldir. Kan basıncında hafif yükselme olabilir. Persistan mikroalbüminüri, hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında azalma kötü prognostik faktörler olup, ileri evrelere geçişi hızlandırır. Bu dönemde iyi glisemik kontrol, protein alımının kısıtlanması ve ACEİ (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) progresyonu yavaşlatabilir.

#### **Evre 4: Aşık nefropati dönemi**

Bu dönemde artık klinik de aşık hale gelir. Hastalarda klinik olarak klasik inatçı proteinüri ve hipertansiyon vardır. Bu dönemde histopatolojik tablo (diffüz nodüler glomeruloskleroz) oturmuştur. Tedavi ile progresyon yavaşlatılabilir.

#### **Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği**

Bu evre tanı anından 25-30 yıl sonra ortaya çıkar. Böbrek yetmezliğinin klasik klinik tablosu hakimdir ve tedavisi diyaliz veya böbrek transplantasyonudur.

Tip 1 DM tanısı ile takipte olan hastalarda nefropatiden korunma tedaviden daha önemlidir. Özellikle, değiştirilebilir risk faktörlerinden glisemik kontrol, kan basıncı regülasyonu, egzersiz, sigara ve beslenme nefropatinin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İyi glisemik kontrol en iyi korunma ve tedavi yöntemidir. İyi glisemik kontrolün yanında diyet ve egzersizin uygun ve etkili şekilde yapılması da önemlidir (41,51,54,56). Mikroalbuminüri saptanan olgularda proteinüri ve glomerul filtrasyon hızındaki düşüşü azaltmak amacı ile sıkı glisemik kontrol, kan basıncı regülasyonu, diyetle protein alımının kısıtlanması (0.8g/kg/gün) ve ilaç tedavileri uygulanmaktadır.

Tüm dünyada ilk ilaç tercihi, glomerül içi basıncı azaltıcı, podosit sayısını arttırıcı, endotel hasarını geri dönüştürücü ve fibrozis azaltıcı etkileri nedeniyle proteinüri, hipertansiyon, nefropatinin gelişmesini engelleyen ACEİ'dir (57).

#### **2.3.3.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Makrovasküler komplikasyonların görülmesi otuz yaşın altında nadirdir, ancak bu makrovasküler değişikliklerin çocukluk döneminde başladığı göz önünde bulundurulmalı ve önlem amaçlı uygulanacak tedbirler bu yaşlardan itibaren alınmalıdır. En sık görülenler; koroner arter hastalıkları, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara, renal fonksiyon, kötü metabolik kontrol, endotel disfonksiyonu, artmış arteriyel sertlik makrovasküler hastalık açısından en iyi bilinen risk faktörleridir (45).

#### **Kardiyovasküler hastalık**

Diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla kardiyovasküler olay riski vardır (58). Vasküler komplikasyonlar mikro veya

makroanjiyopati şeklinde olabilir. Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati mikroanjiyopati, diyabetik makroanjiyopati ise aterosklerozun ileri bir şekli olup, koroner, karotis ve periferik arterleri etkileyerek miyokard infarktüsü riskini artırır, inme ve diyabetik ayak gelişimine neden olur (2). Dislipidemi ve aterosklerotik değişiklikler diyabetli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha sık gözlenmektedir ve bu durum kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. HbA1c seviyesinin total kolesterol ve LDL ile korele olduğu tesbit edilmiştir (59).

Prepubertal Tip 1 DM'li çocuklarda aile hikayesinde hiperkolesterolemi (total kolesterol >240 mg/dl) ve/veya 55 yaş altında geçirilmiş kardiyovasküler hastalık varsa veya aile hikayesi bilinmiyorsa hiperlipidemi taraması yapılmalıdır. Çocuk aşırı kilolu veya obez ise de tarama önerilir. LDL<100 mg/dl ise tarama 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tanı anında iken pubertede ve 10 yaşından büyük olanlarda lipid taraması yapılmalıdır. Kötü glisemik kontrolü olanlarda daha sık tarama yapmak gerekir. Hiperlipidemi tedavisi diyet, egzersiz ve iyi bir glisemik kontrolü içerir. Diyetle yağ alımı sınırlandırılmalıdır. Kan şekeri ve kilo kontrolü de sağlanmalıdır. Açlık lipid profiline müdahaleden 3-6 ay sonra bakılmalıdır (60).

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile LDL düzeylerini hedef değerlere düşürmede başarılı olunamazsa 10 yaş üzerindeki Tip 1 DM'lilerde LDL>160 mg/dl ise veya LDL 130-159 mg/dl arasında ve bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörleri varsa lipid düşürücü ajanlarla farmakolojik tedavi yapılabilir. Farmakolojik tedavinin hedefi LDL düzeyini 100 mg/dl'nin altına düşürmektir. İlk seçenek statinler önerilmektedir (60).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kan basıncının en az üç farklı zamanda yaş, cins ve boya göre 95. persentilin üzerinde olmasıdır. Prehipertansiyon ise sistolik ve diyastolik kan basıncının 90-95. persentil arası olmasıdır (30). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada Atabek ve arkadaşları (61) Konya yöresinde yaşları 8-18 arasında değişen 169 obez çocuk ve ergeni incelemiştir. Obez çocuklarda %22.4 oranında bozulmuş glikoz toleransı, %31.8 hipertansiyon, %55 dislipidemi, %56.5 oranında insülin direnci, (Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre) %27.2 oranında metabolik sendrom ve %4 oranında da tip 2 diyabet saptanmıştır .

Prehipertansif aralıktaki çocuklarda diyet ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar uygulanmalıdır. Hipertansif aralıktaki veya 3-6 aydır farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinin uygulanmasına rağmen hala prehipertansif aralıktaki çocuklara ACEİ ile farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Farmakolojik tedavi başlama eşiği diyabetli olmayan çocuklarla kıyaslandığında diyabetli olanlarda daha düşüktür. Tedavi hedef kan basıncını 90 persentilin altına indirmek olmalıdır. Hastalar ACEİ'yi tolere edemezse veya hedef kan basıncı değerlerine ulaşamazsa diğer antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır (30,58).

### **Ateroskleroz**

Kardiyovasküler hastalıklarda en sık bulunan patoloji aterosklerozdur. Russell Ross ilk kez 1976'da aterosklerotik lezyonların gelişimine dair hasara yanıt teorisini ortaya atmıştır ve hala geçerliliğini korumaktadır. Bu hipotezde önemli olan faktör, arteriyel sistemdeki endotel hasarının, sitokin ve büyüme faktörleri ile uyarılmış proliferatif lezyonlara neden oluşudur (3). Endotel hasarına ise ateroskleroz için tanımlanmış olan risk faktörleri neden olmaktadır ve bu risk faktörleri ile karşılaşan endotelde meydana gelen hasar sonrasında, plateletlerin hasarlı endotele artmış adezyonu ve agregasyonu, bunu takiben monositlerin damar duvarının içine (intima) nüfus etmesi ve proliferasyonu gerçekleşir. Damar duvarı içine giren monositler lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşüp yağlı çizgilenmeleri meydana getirirler (3).

Diyabette aterom patolojisi diyabetik olmayan insanlar ile benzerdir ama bilinmesi gereken nokta diyabette ateromun daha hızlı gelişmesi ve daha şiddetli olmasıdır. Diyabette oluşan temel değişiklikler kollajen gibi arter duvarı proteinlerinin dejenerasyonu ve glikozillenmiş plazma proteinlerinin alımına bağlı olarak intimada kalınlaşma ve media tabakasında hyalin değişikliklerdir. Diyabette endotelde bulunan majör fonksiyonel anormallikler makrofaj ve trombositlerin yapışmasını kolaylaştıran endotelial adhezyon artışı, nitrik oksit üretiminin azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon, bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenliktir (62).

### **Çocuklardaki aterosklerotik risk faktörleri (63)**

#### **1:Konstitusyonel risk faktörleri**

Yaş

Cinsiyet

Aile hikayesi

## **2 Yaşam şekli/ Davranışlar**

Sedanter yaşam

Beslenme şekli

Sigara içme veya maruziyet

Perinatal maruziyetler

## **Fizyolojik**

Hipertansiyon

Hiperlipidemi

Obezite

Bozulmuş glikoz metabolizması ve insülin direnci

## **Hastalıklar:**

DM, Kronik böbrek yetmezliği

Geçirilmiş kalp transplantasyonu

Koroner arter anevrizması ile birlikte Kawazaki hastalığı

Kronik inflamatuvar hastalık ( Romatoid artrit, İnflamatuvar barsak hastalığı )

Kanserden sağ kalanlar

HIV, Nefrotik Sendrom

## **Yeni risk faktörleri;**

CRP

Lipoprotein a

Homosistein

Fibrinojen

Küçük yoğun LDL partikülleri

## **2.4. KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KİMK)**

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde risk faktörlerinin bulunması, bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi,

risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, KİMK'nin artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (64). KİMK'in artışı intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda oluşur. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyonunda bozulma sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyon sonucu oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (65). B-mod ultrasonografi (USG) noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod USG ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemidir. Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (66).

Artmış KİMK; sigara kullanımı, artmış LDL kolesterol, yüksek kolesterol, DM, koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkilidir (67,68). Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmamaktadır. Türkiye'nin tüm bölgelerinde yapılan bir araştırmada ortalama olarak KİMK 0,39-0,51 mm arasında tesbit edilmiştir. Karotis intima media kalınlığı Akdeniz ( $0,416 \pm 0,02$  mm) ve Güneydoğu Anadolu ( $0,428 \pm 0,05$ ) bölgesinde yaşayan gençlerde anlamlı derecede düşük tespit edilirken, Marmara ( $0,468 \pm 0,06$  mm) ve İç Anadolu ( $0,473 \pm 0,04$ ) bölgesinde yaşayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Diğer bölgelerden Ege Bölgesinde  $0,447 \pm 0,05$  mm, Karadeniz Bölgesinde  $0,453 \pm 0,05$  mm ve Doğu Anadolu Bölgesinde  $0,448 \pm 0,07$  mm olarak tespit edilmiştir (69).

## **2.5. DM VE KARACİĞER YAĞLANMASI**

### **2.5.1.Tanım**

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (70).

### **2.5.2.Epidemiyoloji**

Yağlanmanın nedeni ya karaciğer hücrelerinin lipit sekresyon kapasitesinin üzerinde bir yağ, yağ asidi ve karbonhidrat birikimi ya da normal hepatik yağ metabolizmasının yetersizliğidir. Yağlı karaciğerde biriken lipitlerin çoğu trigliseritlerdir (71,72). Alkol

dışı steatohepatit terimi ilk kez 1980 yılında Ludwig tarafından alkol kullanım hikâyesi olmayan 20 hastanın karaciğer biyopsilerinde histolojik olarak steatoz, inflamatuvar değişiklikler, Mallory cisimcikleri, fibrozis ve sirozun tespit edilmesi ile kullanılmıştır (73). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) / "Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" kavramı ön plana çıkarılarak nonalkolik steatohepatitler (NASH) bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (Şekil 2) (74). Geleneksel risk faktörleri dışlandıktan sonra ADKY'nın kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Alkol dışı karaciğer yağlanması ve ateroskleroz arasındaki ilişki son dönemde pek çok çalışmada incelenmektedir. Günümüzde ADKY giderek artan prevalansı, karaciğer yetmezliği ve siroza ilerleme potansiyeli ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle yarattığı morbidite nedeniyle giderek daha çok önem kazanmaktadır (75).

### **Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı**

Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır:

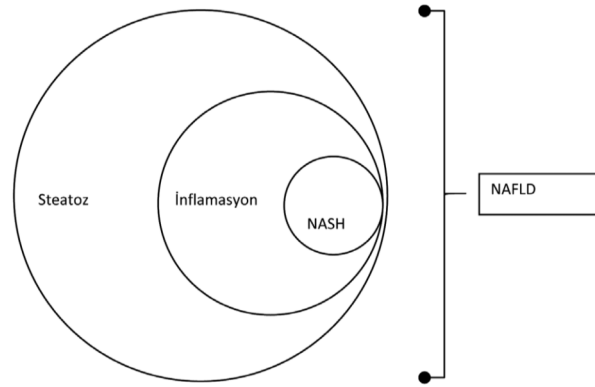
#### **Nonalkolik Steatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması)**

Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

#### **Non alkolik steatohepatit**

Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalıdır (74).



**Şekil 2.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (74).

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması 1980’lerde kadınlarda daha sık görüldüğü öne sürülmüş ama 1990’larda erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta ortaya çıktığı, hatta erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur. İncelenen toplum ve çalışmalara katılan hastaların özelliklerine göre değişik serilerde prevalans % 6–40 arasında bildirilmiştir. USG ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan tarama çalışmalarında bu prevalans % 16–23, kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı % 20 dir. Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans %18–36 olarak bildirilmiştir. Bazı hasta gruplarında, öncelikle çocuklarda sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk, karında rahatsızlık hissi, yorgunluk ve halsizlik olabilir. Hastalık, genelde hasta başka nedenlerden dolayı incelenirken saptanır. Hepatomegali % 12-75 oranda görülür. Asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati dekompanze sirozu düşündürür. Sarılık geç evrede olur ve ilerlemiş karaciğer yetmezliğini gösterir (76). Obez, hiperlipidemik, Diyabetes Mellitus’lu veya bozulmuş glukoz tolerans testi pozitif olanlar ile 45 yaş üzerindeki ve hızlı kilo verenler ADKY gelişmesi için yüksek riskli bireylerdir (77).

### **2.5.3. Karaciğer Yağlanması USG Bulguları**

Ultrasonografik olarak karaciğer ekojenitesi diffüz olarak, homojen ya da heterojen şekilde artar, ses dalgasının karaciğer penetrasyonu azalır. Pratikte genel kabul gören uygulamada, karaciğer ekojenite artışı yağlanmanın şiddetine göre 3 aşamada değerlendirilir.



### **Grade 1 yağlanma**

Karaciğer parankim ekosu normale göre artmıştır. Artışın saptanması bu aşamada güç olabilir, bu nedenle dalak ekojenitesiyle karşılaştırmalı değerlendirme gereklidir. Normalde dalak ekojenitesi karaciğerinkinden fazladır. Karaciğer ekojenitesinin dalak ekojenitesi ile aynı olması durumunda evre 1 karaciğer yağlanmasından söz edilebilir.

### **Grade 2 yağlanma**

Ekojenite artışı karaciğer derinini görüntülemeyi engelleyecek kadar artar, bununla birlikte penetrasyon kaybı sağ hemidiyafragmanın görüntülenmesini engelleyecek kadar çok değildir. Vasküler yapıların sınırları belirsizleşir.

### **Grade 3 yağlanma**

Ses dalgası diyaframa kadar ulaşamaz, bu nedenle derin karaciğer parankimi değerlendirilemez (78).

#### **2.5.4. Patogenez**

Karaciğer yağlanması T1DM’li hastalarda görülebilecek bir komplikasyondur (79). Pediatri literatürüne bakıldığında tip 1 DM’li çocuklarda karaciğer patolojileri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu hastalarla ilgili karaciğer patolojileri, genelde hastalar DKA veya metabolik bir sorun olduğunda başvurdıklarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tesbit edilmesiyle bulunur (80,81). Sadece birkaç çalışma T1DM ve karaciğer yağlanması arasındaki korelasyonu göstermeye çalışmıştır. Mısırdaki 692 T1DM’li çocuğun % 4.5’inde karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir (82). Targher ve arkadaşları yaşları 35-59 arasında olan 202 T1DM’li hastada % 44.4 oranında karaciğer yağlanması tesbit etmiş ve bu hastaların özellikleri düşük glomerüler filtrasyon hızı, yüksek HbA1c, albüminüri, metabolik sendrom, uzun süreli diyabet ve kötü kontrollü diyabetik hastalarmış (83). İyi kontrollü Tip 1 DM’li hastalarda plazma trigliserid, LDL ve HDL normal bulunmakla birlikte, kötü glisemik kontrolü olan Tip 1 DM hastalarında yüksek LDL ve trigliserid, düşük HDL tesbit edilmiştir (84).

Tip 1 DM’li hastalardaki karaciğer yağlanması KVH ile korelasyon göstermektedir. Tabiki başka risk faktörleri de mevcuttur (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, diyabet süresi, HbA1c, LDL kolesterol, albüminüri, metabolik sendrom) (83).

## **Hepatik Karbonhidrat Metabolizması**

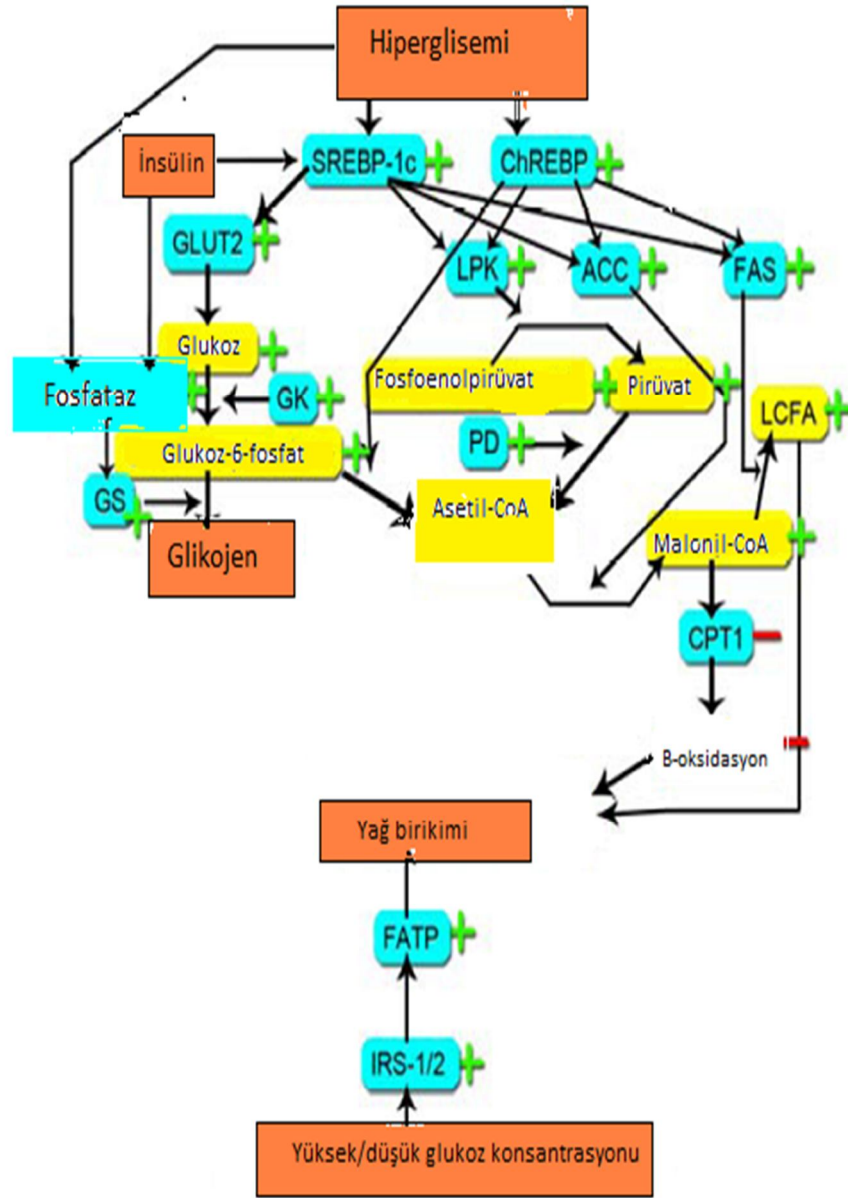
Tip 1 DM hastalarında görülen karaciğer yağlanması karbonhidratların anormal dönüşümü sonucu oluşabilir ve anormal glikojen birikimi görülebilir. Karaciğer düşük affinite ile insülininden bağımsız olarak hücre içine glukoz alabilir, yüksek glukoz konsantrasyonlarında ise yüksek affinite ile GLUT-2 aracılığı ile hücre içine glukoz alır. Karaciğere alınan glukoz pentoz fosfat şantı aracılığı ile veya indirekt yoldan glikojene dönüşebilir (72,85). Tip 1 DM’de hepatik karbonhidratların olası yağ dönüşümüne ilişkin fazla çalışma bulunmamaktadır ama hepatositler genel olarak asetil CoA yoluyla glikozdan yağ asidi sentezleme kapasitesine sahiptir, bu reaksiyona ChREBP aracılık eder (71).

Tip 1 DM’li hastalarda görülen karaciğer yağlanmasını açıklamaya çalışan üç hipotez ortaya konulmuştur. İlk olarak, Tip 1 DM hastalarındaki karaciğerde yağ birikiminden lipoproteinlerdeki yapısal bozukluğun sebep olabileceği öne sürülmektedir (86). İlk olarak, atipik lipoprotein oranları ve/veya fonksiyonu karaciğerden yetersiz trigliserid salgısından sorumlu olabilir. Tip 1 DM’li hastalarda lipoproteinlerin aterojenik anormallikleri gözlenebilmektedir. Lipoproteinlerdeki değişiklikler apolipoproteinlerin glikasyonu, oksidatif LDL artışı vb dir. Bu nitelikli değişiklikler lipoproteinlerin fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Bu değişikliklerin nedeni net olarak hiperglisemiye bağlanamaz. Subkutan yapılan periferik insülinle de bağlantılı olabilir (84).

İkinci olarak, hiperglisemi ve artan hepatik lipogenezis ChREBP ve SREBP-1c gibi karaciğer metabolizmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesini sağlayabilir. Bu aktivasyon sonucunda glikozdan asetil CoA yoluyla yağ asitlerine dönüşüm gerçekleşir. Ayrıca insülin de hepatositlerdeki hedef hücrelerinde SREBP artışı yapar. Bu transkripsiyon faktörü direkt olarak kolesterol, yağ asidi, trigliserid ve fosfolipit sentez ve hücrelere alımını aktive eder (87).

Üçüncü olarak düşünülen hipotezlerden birisi de Tip 1 DM’de görülen hiperglisemiye sekonder olarak GLUT-2 aracılığı ile kandan karaciğere fazla glukoz alımı olur ve bu fazla glukoz karaciğerde yağa dönüşür hiperglisemi ve hipoinsülinemiye bağlı olarak meydana gelen GLUT-2’nin hepatik upregulasyonu SREBP-1c aracılığı ile bu etkinin artmasına neden olur (88). Bu hipotez Tip 1 DM’ye bağlı karaciğer yağlanması olan

insan ve hayvan hepatositlerindeki GLUT-2 protein ve mRNA düzeyleri belirlenerek test edilebilir.



**Şekil 3.**T1DM’ de karaciğer yağlanmasında önerilen hücre içi değişiklikler ( 87,88.)

Enzimler mavi kutu, substratlar sarı kutu ve diğer çeşitli değişiklikler turuncu kutuda gösterilmiştir. Kısaltmalar: LPK: Karaciğer pirüvat kinaz. ACC: asetil-CoA karboksilaz. FAS: yağ asidi sentaz. GK: glukokinaz. PD: pirüvat dehidrogenaz. GS: glikojen sentaz. CPT1: karnitin palmitoiltransferaz 1. FATP: yağ asit taşıyıcı protein. IRS: insülin reseptör substrat. LCFA: uzun zincirli yağ asidi.

### 2.5.5. ADKY Tedavisi

Tedavi yaklaşımı şu ana başlıklar altında toplanabilir;

1. Diyet ve kilo kaybı (öncelikle hastaların kilolarının %10'unu vermeleri hedeflenmelidir).
2. Aerobik egzersiz (haftada 4-5 gün günde en az 30 dakika olacak şekilde).
3. Diyabet yada hiperlipidemi mevcutsa tedavilerini maksimum düzeyde yapmak.
4. Hepatosit koruyucu ajanlar (Ursodeoksikolik asit), Antioksidanlar (E vitamini).
5. Metformin yada tiyazolidinedion gibi ilaçların özellikle diyabetiklerde kullanımı.
6. Hastalar eğer bağışıklıkları yoksa hepatit A ve B'ye karşı aşılanmalıdır.
7. Yeni ve diğer tedaviler (Probiyotikler, karnitin, kolin vb).
8. Karaciğer transplantasyonu (89,90).

### 2.6.FETÜİN-A

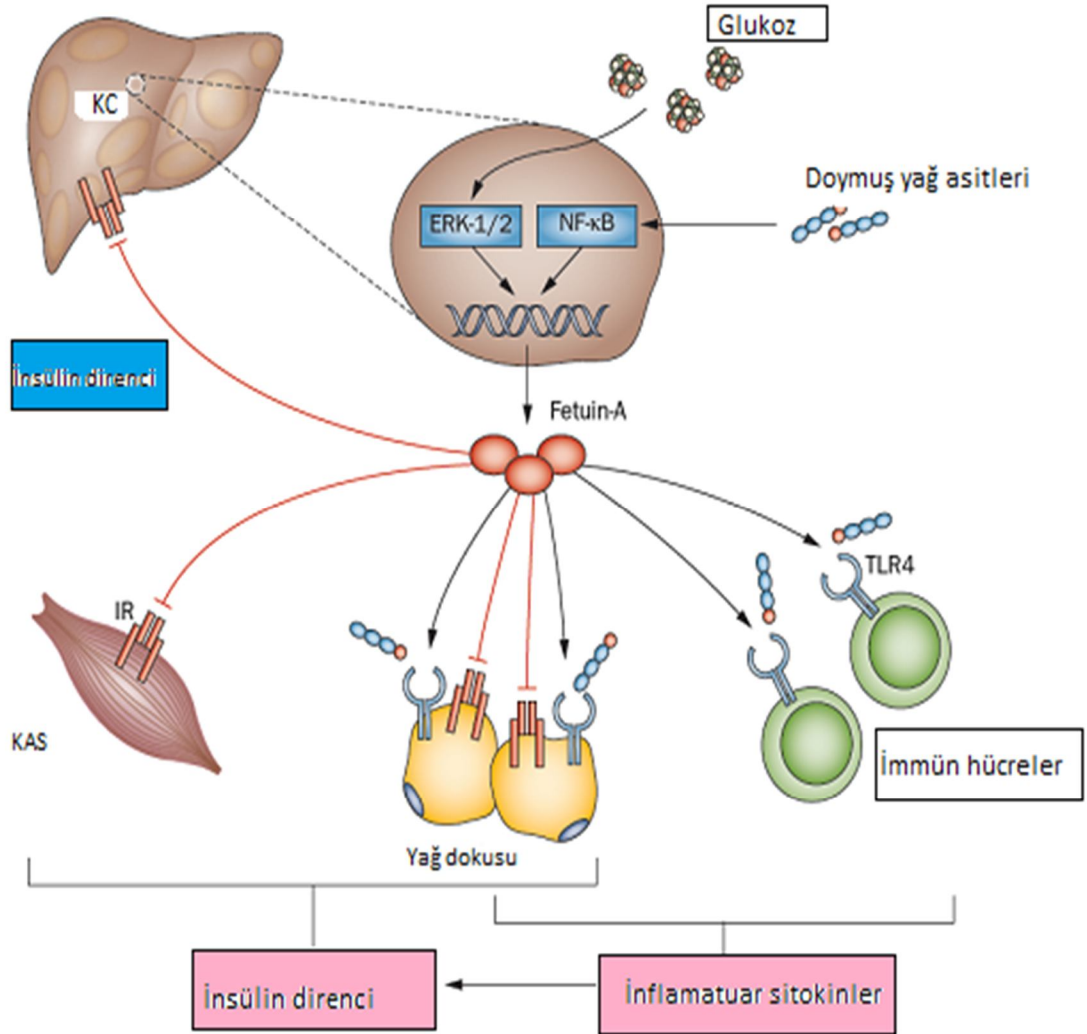
Fetuin-A (Alpha-2-Heremans Schmid Glycoprotein, AHSN), başlıca karaciğerden sekrete edilen, 59 kD ağırlığında ve serum konsantrasyonu 450-600 ug/mL olan protein yapısında bir moleküldür. Fetuin-A karaciğer dışında, böbrek ve koroid pleksusta sentezlenir. Fetal hayatta nonkollajenöz kemik matriksinin majör componentidir. Fetuin-A kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür. Hidroksiapatit kristallerini stabilize ederek kalsiprotein partiküllerini oluşturur ve dolaşımdan temizlenmesini sağlar. Vasküler düz kasta matriks vezikül kalsifikasyonunu intrasellüler düzeyde inhibe eder (91).

Fetuin-A bir negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmekte, seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  ve inflamatuvar belirteç olan C-reaktif protein (CRP) kan düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Fetuin-A konsantrasyonu akut lösemi, kronik granülositik ve miyelomonositik lösemi, lenfoma, miyelofibrozis, multipl miyelom, romatoid artrit, akut alkolik hepatit, akut toksik hepatit, kronik otoimmün hepatit, siroz, hepatoseller kanser, Crohn hastalığı, sekonder infeksiyonlarda azalır (93).

Fetuinin en önemli özelliğinden birisi insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu invivo ve invitro inhibe ederek insülinin etki

etmesini engellemesidir (94). Fetuin-A yapımını hangi faktörlerin düzenlediği tam olarak aydınlatılamamakla birlikte son çalışmalarda serbest yağ asitlerinin nükleer faktör  $\kappa$ B yolu ile fetuin-A promotor bölgesini uyararak ve hipergliseminin de ERK1/2 (Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz ) sinyal yolu aktivasyonu ile fetuin-A ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (95,96). Hem hiperlipidemi hem de hiperglisemi, endoplasmik retikulumda stress oluşturarak protein agregasyonuna neden olurlar ve fetuin-A yapımını arttırmaktadırlar. Fetuin-A dolaşıma geçip insülin reseptörlerini inhibe eder ve insülin duyarlı dokularda insülin etki edemez böylece insülin direnci meydana gelir (97,98). İnsülin reseptör otofosforilasyonunun inhibe olmasıyla birlikte İnsülin Reseptör Substrat 1 (IRS-1) protein oluşamaz. IRS-1 proteini insülin sinyal yolunun önemli bir düzenleyicisidir, ayrıca hücrelere glukoz depolanması ve taşınmasında, yağ ve protein metabolizmasında, hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (99). Fetuin-A aynı zamanda doymuş yağ asitleri için bir adaptör protein olarak işlev görerek bunların Toll-like reseptör 4'ü aktive etmesine imkan verir. Bu yolla, fetuin A Tip 2 DM ve KVH gelişimi için en önemli yönlendirici güçler olan inflamatuvar sinyalleri ve insülin direncini indükler. Serbest yağ asitlerine bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmasında plazma fetuin-A seviyesi yüksek bulunmuştur (100). 2002 yılında farelerle yapılan bir çalışmada fetuin-A'yı kodlayan genden yoksun farelerde daha iyi insülin sinyali olduğu gözlenmiştir, bu bulgu insülin duyarlılığının düzenlenmesinde fetuin-A'nın majör role sahip olabileceğini düşündürmektedir (101).

Fetuin-A kan düzeyinin bazı çalışmalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden olan DM'le doğru orantılı olduğu ve miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini artırdığı saptanmıştır (102).



**Şekil 4.** Fetuin-A üretiminin artmasının nedenleri ve sonuçları (103).

Fetuin-A'nın serumdaki seviyesi özellikle aterosklerozun erken belirteci olarak ana karotis arterin intima media kalınlığı ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. Daha da ötesi hayvan ve insan adiposit hücrelerine direk etki ederek subklinik inflamasyon ve sitokin salınımına sebep olduğu saptanmıştır (104). Çok sayıda in vitro hayvan ve insan çalışmaları temelinde artık insanlarda fetuin-A'nın ADKY ve metabolik hastalıkları bağlayan önemli bir sitokin olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (104). Tip 1 DM'de insülin eksikliği ve/veya kötü kontrollü hastalarda hiperglisemiye veya hiperlipidemiye sekonder olarak artan serum fetuin-A seviyesine bağlı olarak insülin reseptörlerinin inhibe olmasıyla hücre içine glukoz alımında azalma olur. Bununla birlikte yükselmiş olan glukagon, glikojenolizisi ve glukoneogenezisi aktive eder (105). İnsülin eksikliği

nedeniyle lipoliz uyarılır ve serbest yağ asitleri artışı gözlenir. Serbest yağ asitlerinin karaciğere alımı artar. Karaciğerdeki artan serbest yağ asitleri LDL ve trigliserid sentezinde kullanılır (105). Glukagon yükselişi ile birlikte hepatik trigliserid çıkışı inhibe olur. Karaciğer yağlanması hepatik trigliseridlerin üretiminde artış ve yıkımlarının azalmasından oluşan kombinasyondan meydana gelir. Tip 1 DM’li çocuklarda erken dönemde hepatosteatoz tesbiti uygun glisemik kontrol ile geri döndürülebilir ve böylece ileride gelişebilecek komplikasyonlar önlenir (106). Erken hastalık belirteçleri hem risk altındaki bireyler hem hastalıkları önceden öngörme açısından hem de toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Fetuin-A T1DM’ye bağlı komplikasyonların başlangıcının erken bir göstergesi olarak kullanılabilir.

### **3. HASTALAR VE METOD**

#### **3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması**

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından en az 5 yıldır Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 80 hasta çalışmaya alındı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2014/118 protokol numarası ile 21.02.2014 tarihinde onay alındı. Hastalar ve aileleri yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı. Çalışmada alkol kullanımı, sigara kullanımı, pozitif hepatit markırı, sistemik veya lokal enfeksiyon varlığı dışlama kriterleri olarak kullanıldı. Hastalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğindeki rutin takipleri sırasında değerlendirildi.

#### **Antropometrik Değerlendirme**

Hastaların vücut ağırlıkları (kg), boy (cm), bel çevresi (cm), boyun çevresi (cm) ölçüldü. Hastaların bel ve boyun ölçümü elastik olmayan bir mezure ile ayakta belirlendi. Tüm vakalarda ölçümler oda içinde aç karnına, ayakkabısız olarak, boy stadiyometre ile yapıldı. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfort planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntısının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi. Bel çevresi olarak arkus kostarum ile prosessus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap kabul edildi (107). 2005 yılında Kayseri ilinde, 6-18 yaş grubunda yürütülen “Determination of Antropometric Measures of Turkish Children and Adolescents (DAMTCA I)” çalışmasıyla bölgedeki antropometrik referans değerler belirlenmiştir. Bu kapsamda;



ağırlık, boy, kulaç uzunluğu, vücut kitle indeksi, bel çevresi, üst orta kol çevresi, biceps ve triseps cilt kıvrım kalınlıklarının parametrik ve parametrik olmayan ortalamaları (SS: standart sapma), ortancaları (min-maks: minimum ve maksimum) ile 3-97 persentil (yüzdelik) değerleri yayınlanmıştır. DAMTCA I ile ilk kez ülkemiz 7-18 yaş grubunda bel çevresi persentilleri yayınlanmıştır (108). Yine Kayseri ilinde DAMTCA I çalışması genişletilerek yürütülen " Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents " çalışmasında 6-17 yaş çocuk ve adolesan bel çevresi persentilleri güncellenerek refere edilmiştir (109). Bizde bu çalışmayı dikkate alarak bel çevresini değerlendirdik. Bel çevresi için 90. persentil üzeri obezite olarak değerlendirildi .

Kilogram cinsinden ölçülen ağırlık metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m<sup>2</sup>) vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Şenol ve arkadaşlarının (110) yapmış oldukları " Change in reference body mass index percentiles and deviation in overweight and obesity over 3 years in Turkish children and adolescents" çalışmasıyla Türk çocuklarının VKİ değerleri revize edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların VKİ değerleri bu çalışma dikkate alınarak hesaplanmıştır. VKİ'nin 95 persentilden büyük olması obezite olarak değerlendirildi. VKİ persentilleri;

- 1) < 5, Düşük ağırlıklı
- 2) 5-84, Normal ağırlıklı
- 3) 85-94, Hafif şişman
- 4) ≥95, Obez olarak değerlendirildi.

Boyun çevresi, hasta uyanık, ayakta, dik dururken ve karşıya bakarken krikotiroid membranın superior kenarı hizasından, omuzlar gevşek biçimde tutulurken ölçüldü. Bütün ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Mazicioğlu ve arkadaşlarının (111) yapmış oldukları çalışmada 0-18 yaş çocuklarda boyun çevresi persentil değerleri yayınlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların boyun çevreleri bu çalışmadaki veriler dikkate alınarak değerlendirildi.

Hastaların vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut kütlesi (Fat Free Mass) endokrinoloji polikliniğindeki Tanita BC480MA (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) marka profesyonel vücut analiz cihazı ile ölçüldü. Kurtoğlu ve arkadaşlarının (112) yaptığı ve

Ülkemizde referans olarak kullanılan beden yağ yüzdesi persentil değerleri referans alındı ve 90 persentil üzeri obezite olarak kabul edildi.

### **Kan Basıncı lm**

Kan basıncı, 15 dakikalık bir dinlenme süresi sonrasında, yatar/oturur pozisyonda uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfıgmomanometre ile ölçüldü. Hastaların kan basınçlarının yaş, cinsiyet ve boya göre persentilleri belirlendi. Ortalama kan basıncı řu formül kullanılarak hesaplandı:

$$OKB = \text{Diyastolik kan basıncı} + (\text{Sistolik kan basıncı} - \text{Diyastolik kan basıncı}) / 3$$

### **Laboratuvar Testleri**

Olguların hepsinden 8-12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden sistemik bir enfeksiyonu dışlamak amacı ile tam kan sayımı yapıldı. Bunun yanısıra, serum kreatinin, açlık serum lipit düzeyleri (trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol), HbA1c yüzdeleri ve viral hepatit markırları çalışıldı. Hastaların sabah ilk idrar örneklerinde spot idrarda çubuk yöntemi ile proteinüri varlığı araştırıldı.

Serum kreatinin, GGT, LDH, AST, ALT, ALP, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, HbA1c, açlık kan şekeri hastanemiz merkez laboratuvarında Abbot architect C8000 kimyasal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Tam kan sayımı hastanemiz pediatrik hematoloji laboratuvarında Siemens Advia 2120i hematology system aletinde yapıldı. Sedimentasyon (ESH) otomatize sistem cihazları ile değerlendirilip mm/saat olarak verildi. CRP düzeyi seroloji laboratuvarında ölçülüp mg/L olarak değerlendirildi. Hastalar çalışmaya alınırken ilaç kullanım hikayesi, total parenteral nutrisyon, alkol kullanımı, ek sistemik hastalık öyküsü dikkatlice sorgulanarak dışlandı.

### **Ultrasonografi lmleri**

Hastaların ultrasonografik olarak incelenmeleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Radyoloji Bilim Dalı tarafından yapılmıştır. Ultrasonografi görüntülemesine başlanmadan önce hastalar karanlık, ısı kontrollü bir odada 10-15 dk uzandı. Bütün karotis arter ultrasonografi çalışmaları, çocukların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen tek bir tecrübeli radyolog tarafından yapıldı. Ultrasonografi incelemelerinde

GE Logiq, Expert cihazı kullanıldı. C 1-5 Konvex 3-5 mhz lik ultrasonografi probu ile görüntüler elde edildi. Hastalar başı hafif ekstansiyona getirilmiş ve çalışılan karotis arterin zıt yönüne çevrilmiş şekilde supin pozisyonunda yatarken ölçümler yapıldı. Karotis bulbus, karotisin 1-2 cm proksimalindeki ana karotis arter segmenti ve internal karotis arterler tarandı. Görüntü taranırken uzak duvara odaklanıldı. Görüntüler dijital kaydedildi.

Karaciğerde yağlanmanın derecelendirilmesi intima-media kalınlık ölçümlerinden haberdar olmayan tecrübeli bir radyolog tarafından yapıldı. 9L lineer 8,5-10 mhz lik ultrasonografi probu ile görüntüler elde edildi. Artmış ekojenite derecesi, sağ diyafragma yarısı ve intrahepatik damarların görünümüne göre 3 gruba ayrıldı (78).

### **3.2. Fetuin-A Analizi**

Fetuin-A analizi için hastalardan antikoagülsiz tüplere 5 ml hacminde tam kan alındı. Oda ısısında 20-30 dk içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde  $4\pm 2$  derecede, 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumdan “Human Fetuin-A ELISA” yöntemine uygun miktardaki serum örnekleri ependorf kapaklı tüplere alınarak -80 derecede saklandı.

Serum Fetuin-A düzeyi, 96 kuyucuklu mikropate (Biovendor laboratory Medicine) kullanılarak enzim ilişkili immünosorbent ölçümle (ELİSA) hesaplandı. Fetuin-A ELİSA, serumda insan fetuin-A proteinin nicel ölçümü için bir sandviç enzim immünoasseyidir. Mikrotitrasyon immuno plate içindeki kuyucuk yüzeyi poliklonal anti-human fetuin-A spesifik antikorla kaplıdır. Standartlar, özellik kontrolleri ve dilüe örnekler kuyucuk içine pipetlendi. Herhangi bir fetuin-A varlığı, mobilize olmayan antikorlar tarafından yakalandı ve birinci inkübasyon periyodundan sonra bağlanmayan proteinler yıkandı. Ardından poliklonal anti insan fetuin-A antikoruyla konjuge olan horse-radish peroksidaz (HRP) kuyucuklarının içine eklendi ve inkübe edildi. Başka yıkama aşamasından sonra bağlanmayan antikor-HRP konjugatı uzaklaştırıldı, bir substrat solüsyonu kuyucukların içine eklendi. Enzimatik reaksiyonla, asidik dur solüsyonu eklendiğinde maviden sarıya dönen bir ürün oluştu. Spektrofotokimyasal olarak 450 nanometrede standart eğri çizilerek numune fetuin-A konsantrasyonları elde edildi. Test örneklerinde gerçek fetuin-A konsantrasyonu hesaplanırken dilüsyon faktörü dikkate alındı. Tespit limidi 0.35 ng/ml idi. İntra ve inter-assay değişkenleri yaklaşık % 3.5 ve % 5.5 idi (113).

### **3.3. Çalışma grupları oluşturulması ve verilerin sınıflaması**

Tip 1 DM'li hastalar kendi içinde karaciğer yağlanması durumlarına göre ikiye ayrıldılar. İki grup serum fetüin-A düzeyi, sağ ve sol KİMK, yağsız vücut kütlesi, VKİ, yıllık insülin dozu, yaş, cinsiyet, bel çevresi, boyun çevresi, glisemik kontrol durumları, diyabet süresi, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, vücut yağ oranları ve eşlik eden komplikasyonlar bakımından karşılaştırıldı.

### **3.4. İstatistiksel analizler**

Araştırma verileri IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Endokrinoloji departmanında en az 5 yıldır takip edilen Tip 1 DM’li 40 erkek ve 40 kız olmak üzere 80 çocuk araştırma kapsamına alındı. Hastalar ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması durumuna göre 2 ana gruba ayrıldı. Hastaların 8’inde (%10) evre 1 karaciğer yağlanması tesbit edildi.

Karaciğer yağlanması olan hastaların 5’i erkek ve 3’ü kızdı. Karaciğer yağlanması olmayan grubun ise 35’i erkek ve 37’si kız hastaydı. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan grup cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.712$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VIII.** Çalışmaya alınan çocukların genel demografik özellikleri

|          |       | Karaciğer yağlanması |                 |                        | p     |
|----------|-------|----------------------|-----------------|------------------------|-------|
|          |       | Var %<br>(n=8)       | Yok %<br>(n=72) | Toplam % 100<br>(n=80) |       |
| Cinsiyet | Erkek | 12.5<br>5            | 87.5<br>35      | 100<br>40              | 0.712 |
|          | Kız   | 7.5<br>3             | 92.5<br>37      | 100<br>40              |       |

Ki-kare testi kullanılmıştır.

#### **4.2. Karaciğer yağlanması ile VKİ, bel çevresi, VYY, boyun çevresi ve YVK arasındaki ilişki**

Hastaların diyabet tanı anındaki vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Hastaların çalışmaya alındıkları andaki ölçülen vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığı zaman karaciğer yağlanması olan Tip 1 DM hastalarının VKİ ortanca değeri % 21.6 (18-45.3) iken karaciğer yağlanması olmayan Tip 1 DM hastalarının VKİ ortanca değeri % 19.2 (15-27.6) olarak hesaplandı. İki grup istatistiksel olarak kıyaslandığında, karaciğer yağlanması olan hastaların VKİ, karaciğer yağlanması olmayanların VKİ'ne göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilmiştir ( $p=0.002$ ) (Tablo IX).

Karaciğer yağlanması olan grubun bel çevresi ortanca değeri 75 (54-88) cm, karaciğer yağlanması olmayan grubun ortanca değeri 66 (54-83) cm olarak hesaplandı ve iki grup kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grubun bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.021$ ).

Bu çalışmada hastaların vücut yağ yüzdesi (VYY) ölçülerek karaciğer yağlanması ile olan ilişkisi araştırıldı. Karaciğer yağlanması olan grubun VYY ortanca değeri % 28.45 (16.5-36.5), karaciğer yağlanması olmayan grubun VYY ortanca değeri % 17.7 (10.1-29.7) olarak hesaplandı. Karaciğer yağlanması olan grubun vücut yağ yüzdesi karaciğer yağlanması olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ) (Tablo IX).

Karaciğer yağlanması olan hastaların boyun çevresi ortanca değeri 31.5 (29-37) cm, yağlanma olmayan grubun ortanca değeri ise 30 (26-39) cm olarak hesaplanarak, iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Karaciğer yağlanması olan grubun yağsız vücut kütlesi (YVK) ortanca değeri 40.2 (27.5-59.9) kg, yağlanma olmayan grubun YVK ortanca değeri ise 34.4 (14.3-57.3) kg olarak hesaplanarak, istatistiksel olarak kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir. ( $p>0.05$ ) (Tablo IX).

**Tablo IX.** Karaciğer yağlanması göre hastaların değerlendirilmesi

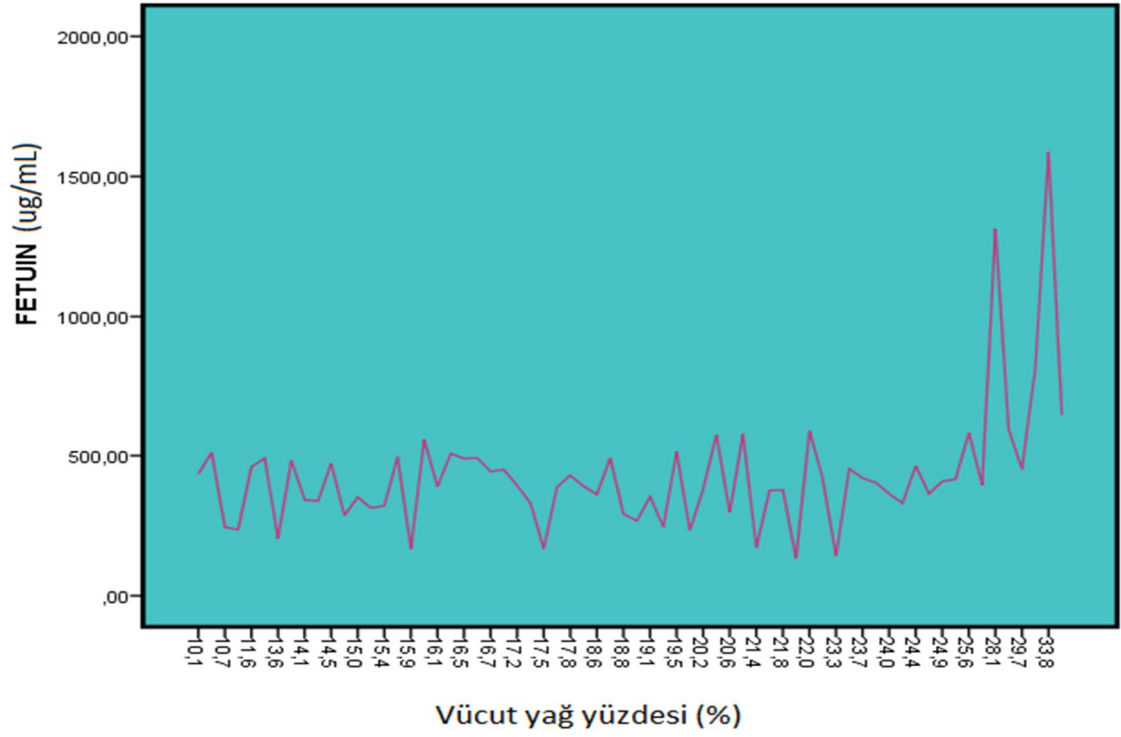
|                                          | KC yağlanması olan hastalar<br>Median (min-max) | KC yağlanması olmayan hastalar<br>Median (min-max) | P                |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| Bel çevresi (cm)                         | 75 (54-88)                                      | 66 (54-83)                                         | <b>0.021</b>     |
| Boyun çevresi (cm)                       | 31.5 (29-37)                                    | 30 (26-39)                                         | 0.134            |
| Yağsız vücut kütlesi (kg)                | 40.2 (27.5-59.9)                                | 34.4 (14.3-57.3)                                   | 0.099            |
| Tam am vücut kitle indeksi (%)           | 17.3 (13-20)                                    | 16 (12-20)                                         | 0.190            |
| Yıllık insülin dozu (ü/kg/yıl)           | 0.965 (0.8-1.1)                                 | 0.9 (0.4-1.2)                                      | 0.263            |
| Vücut yağ yüzdesi (%)                    | 28.45 (16.5-36.5)                               | 17.7 (10.1-29.7)                                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.6 (18-45.3)                                  | 19.2 (15-27.6)                                     | <b>0.02</b>      |
| Diyabet süresi (yıl)                     | 8.25 (5-11)                                     | 6 (5-16)                                           | 0.12             |
| Yaş (yıl)                                | 13 (9-17)                                       | 14 (6-18)                                          | 0.578            |

\*Mann-whitney U testi kullanılmıştır.

#### **4.3. Karaciğer yağlanması yıllık insülin dozu ve DM süresi arasındaki ilişki**

Tüm hastaların kullanmakta oldukları insülinin yıllık dozu (ü/kg/yıl) hesaplandı. Karaciğer yağlanması olan grubun yıllık insülin dozu ortanca değeri 0.96 ü/kg/yıl iken karaciğer yağlanması olmayan grubun yıllık insülin dozu ortancası 0.9 ü/kg/yıl olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup arasında yıllık insülin dozu bakımından anlamlı farklılık tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo IX)

Çalışmaya alınan hastaların diyabet süreleri 5-16 yıl arasında değişmekteydi. Karaciğer yağlanması olan hastaların diyabet süresi ortanca değeri 8.25 (5-11) yıl, karaciğer yağlanması olmayan hastaların diyabet süresi ortanca değeri 6 (5-16) yıl olarak hesaplandı. Karaciğer yağlanması olan grupta diyabet süresi daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.005$ ) (Tablo IX).



**Şekil 5.** Serum fetuin-A düzeyi ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki

Bu çalışmada hastaların vücut yağ yüzdesi ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında ise ikisi arasında pozitif korelasyon olduğu tesbit edilmiştir (Şekil 5).

**Tablo. X.** T1DM hastalarında karaciğer yağlanmasıyla birlikte olan faktörler

|                          | <b>Karaciğer yağlanması</b> |                         | <b>p</b>         |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
|                          | <b>Var (n=8)</b>            | <b>Yok (n=72)</b>       |                  |
|                          | <b>Median (min-max)</b>     | <b>Median (min-max)</b> |                  |
| <b>Fetuin-A (ug/ mL)</b> | 619.84 (578.24-1586.88)     | 378.36 (102.6-577.1)    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sağ İMK (mm)</b>      | 0.6 (0.55-0.65)             | 0.50 (0.40-0.75)        | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sol İMK (mm)</b>      | 0.6 (0.55-0.65)             | 0.5 (0.4-0.75)          | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>HbA1C (%)</b>         | 8.8 (8.2-10.5)              | 7.9 (6-9.5)             | <b>&lt;0.001</b> |

\*Mann-whitney U testi kullanılmıştır



#### **4.4. T1DM’de karaciğer yağlanması ile glisemik kontrol durumu arasındaki ilişki**

Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan hastaların HbA1c ortalama değeri % 8.8, karaciğer yağlanması olmayan diyabet hastalarının HbA1c ortalama değeri % 7.9 olarak tesbit edildi. İstatistiksel olarak kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grupta karaciğer yağlanması olmayan gruba göre HbA1c anlamlı yüksek tesbit edildi ( $p=0.001$ ) (Tablo X).

#### **4.5. T1DM’de karaciğer yağlanması ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişki**

Karaciğer yağlanması olan T1DM hastaların serum fetuin-A düzeyi ortalama değeri 619.84 (578.24-1586.88) ug/mL, karaciğer yağlanması olmayan hastaların serum fetuin-A düzeyi ortalama değeri 378.36 (102.6-577.1) ug/mL olarak ölçüldü. Literatürde normal serum fetuin-A düzeyi aralığını gösteren referans çalışmaları yoktur. Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup serum fetuin-A düzeyi yönünden kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grupta anlamlı yüksek serum fetuin-A düzeyi tesbit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo X).

#### **4.6. Tip 1 DM’de karaciğer yağlanması ile KİMK arasındaki ilişki**

Bu çalışmadaki hastaların hepsinin bilateral karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ölçüldü. Karaciğer yağlanması olan hastaların sağ KİMK ortalama değeri 0.6 mm, karaciğer yağlanması olmayan grubun sağ KİMK ortalama değeri 0.5 mm olarak saptandı. Karaciğer yağlanması olan hastaların sol KİMK ortalama değeri 0.6 mm, karaciğer yağlanması olmayan grubun sol KİMK ortalama değeri 0.5 mmolarak saptandı. İki grup hem sağ KİMK hem sol KİMK açısından kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grupta KİMK anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo X).

**Tablo XI.**Karaciğer yağlanması ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki

|                  | <b>Karaciğer yağlanması</b> |                  | <b>P</b>     |
|------------------|-----------------------------|------------------|--------------|
|                  | Var (n=8)                   | Yok (n=72)       |              |
|                  | Median (min-max)            | Median (min-max) |              |
| <b>AST (u/L)</b> | 25.5 (12-62)                | 18.5 (9-88)      | 0.05         |
| <b>ALT (u/L)</b> | 17 (14-60)                  | 14 (7-83)        | <b>0.01</b>  |
| <b>ALP (u/L)</b> | 230.5 (101-347)             | 211 (63-601)     | 0.5          |
| <b>GGT (u/L)</b> | 16 (10-40)                  | 10.5 (1-35)      | <b>0.003</b> |
| <b>LDH (u/L)</b> | 200 (155-351)               | 228.5 (99-506)   | 0.2          |

\*Mann-whitney U testi kullanılmıştır

#### 4.7. Tip 1DM hastalarında karaciğer yağlanması ile KCFT arasındaki ilişki

Tip 1 DM hastalarında karaciğer yağlanması ve birlikte olduğu faktörlerideğerlendirirken karaciğer fonksiyon testleri olarak AST, ALT, GGT, LDH, ALP düzeyleri değerlendirildi. Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan grubun ALT ortanca değeri 17 (14-60) u/L, karaciğer yağlanması olmayan grubunALT ortanca değeri ise 14 (7-83) u/L olarak ölçüldü. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve karaciğer yağlanması olan grubun ALT değeri anlamlı derecede yüksek tesbit edildi (p=0.01). Karaciğer yağlanması olan hastaların GGT ortanca değeri 16 (10-40) u/L, karaciğer yağlanması olmayan grubun GGT ortanca değeri 10.5 (1-35) u/L olarak hesaplandı ve iki grup GGT düzeyi bakımından kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan hastalarda GGT düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.003). Çalışmada karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup serum AST, ALP ve LDH düzeyleri yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi (p>0.05) (Tablo XI).

**Tablo XII.** Karaciğer yağlanması ile lipid profili arasındaki ilişki

|                                 | <b>Karaciğer Yağlanması</b> |                  | <b>P</b>    |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------|-------------|
|                                 | Var (n=8)                   | Yok (n=72)       |             |
|                                 | Median (min-max)            | Median (min-max) |             |
| <b>Total kolesterol (mg/dL)</b> | 174 (122-198)               | 140 (91-228)     | <b>0.02</b> |
| <b>Trigliserid (mg/dL)</b>      | 107 (57-314)                | 83 (39-275)      | 0.2         |
| <b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>   | 70.5 (28-92)                | 58 (28-98)       | 0.08        |
| <b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>   | 83.5 (45-115)               | 77 (39-149)      | 0.8         |

\*Mann-whitney U testi kullanılmıştır

#### 4.8. Tip 1DM'dekaraciğer yağlanması ile lipid profili arasındaki ilişki

Bu çalışmada T1DM'li hastalarda karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup lipid profili yönünden karşılaştırıldı. Hastaların serum total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol seviyeleri değerlendirildiğinde, karaciğer yağlanması olan hastaların serum total kolesterol ortanca değeri 174 (122-198) mg/dL, karaciğer yağlanması olmayan hastaların serum total kolesterol ortanca değeri 140 (91-228) mg/dL olarak hesaplandı ve iki grup istatistiksel olarak kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grubun total kolesterol değeri anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.02$ ). İki grup arasında serum trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Karaciğer yağlanması olan hastalarda serum fetuin-A düzeyi ve total kolesterol düzeyi yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.02$ ) (Tablo XII).

**Tablo XIII.** Karaciğer yağlanması ile T1DM komplikasyonları arasındaki ilişki

|                       |     | Karaciğer yağlanması |                 |                        | p      |
|-----------------------|-----|----------------------|-----------------|------------------------|--------|
|                       |     | Var %<br>(n=8)       | Yok %<br>(n=72) | Toplam % 100<br>(n=80) |        |
| <b>Osteoartropati</b> | Var | 4 (23.5)             | 13 (76.5)       | 17 (100)               | 0.058  |
|                       | Yok | 4 (6.3)              | 59 (93.7)       | 63 (100)               |        |
| <b>Lipodistrofi</b>   | Var | 4 (36.4)             | 7 (63.6)        | 11 (100)               | < 0.05 |
|                       | Yok | 4 (5.8)              | 65 (94.2)       | 69 (100)               |        |

Ki-kare testi kullanılmıştır.

#### 4.9. Karaciğer yağlanması ile Tip 1 DM komplikasyonları arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan hastalarda diyabete bağlı komplikasyonların olup olmadığı ve komplikasyonlar ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki durumu değerlendirildi. Çalışmamızdaki hastaların % 13.8'inde lipodistrofi saptandı. Karaciğer yağlanması olan hastaların yarısında lipodistrofi mevcuttu. İstatistiksel olarak kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grupta karaciğer yağlanması olmayan gruba göre lipodistrofi anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo XIII). Çalışmada % 21.3 oranında kısıtlı eklem hareketi (osteoartropati) gözlemlendi. Karaciğer yağlanması olan hastaların % 50'sinde, karaciğer yağlanması olmayanların % 18'inde osteoartropati mevcuttu.

Karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup osteoartropati açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak tam bir farklılık saptanmadı (Tablo XIII). Tip 1 DM'li hastalarda uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve nefropati çalışmamıza alınan hiçbir hastada yoktu. Ayrıca çalışmadaki Tip 1 DM hastalarında hipertansiyon ve herhangi bir otoimmün hastalık yoktu.

## 5. TARTIŞMA

Tip 1 DM insülin sekresyonundaki yetersizliğe bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulması sonucunda tüm sistemleri etkileyerek ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Tip 1 DM’de uygun regülasyon ve komplikasyonlar açısından risk faktörlerinin belirlenerek komplikasyonların gelişmesini önlemek hayati önem taşımaktadır (114). T1DM takibinde gelişebilecek komplikasyonların önceden belirlenebilmesi için erken belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada T1DM tanısı ile en az 5 yıldır takip edilmekte olan 80 hastanın karaciğer yağlanması ve karaciğer yağlanmasına eşlik eden diğer faktörler araştırıldı.

Literatür bilgilerine göre T1DM’li hastalarda karaciğer yağlanması görülebilmektedir. Fakat tip 1 DM ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Mısır’da yapılan bir çalışmada yaş ortalaması  $9,65 \pm 4,18$  yıl olan 692 T1DM’li çocuğun % 4,5’inde karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir (82). Bu çalışmada en az 5 yıldır T1DM tanısı ile takipte olan 80 hastanın % 10’unda karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ADKY (Alkol dışı karaciğer yağlanması) bulunan diyabetik hastalar ADKY bulunmayanlara göre daha yaşlı ( $47 \pm 12$  yıla karşılık  $37 \pm 12$ ), erkek cinsiyette ve obez olduğu gözlenmiştir (83). Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan ve olmayan grup yaş bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması ile hastaların yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu çalışmadaki hastalar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında erkek hasta sayısı kız hasta sayısına eşitti. ADKY’nın 1980’lerde kadınlarda daha sık görüldüğü öne sürülmüşse de, günümüzde yapılan çalışmalarda ADKY erkek ve kadınlarda eşit görülmektedir (76). Çalışmamızdaki karaciğer yağlanması olan hastaların 5’i erkek 3’ü

kız hastadan oluşmakla birlikte, karaciğer yağlanması olan hastalar ile karaciğer yağlanması olmayan hastalar cinsiyet yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi.

Alkol dışı karaciğer yağlanması prevalansının VKİ ile orantılı olarak arttığı tesbit edilmiştir (115). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ve çalışmaya alındıkları zamandaki VKİ'leri hesaplandı. Çalışmadaki karaciğer yağlanması olan gruptan iki hastanın VKİ'si 95 persentil üzerinde, bir hastanın VKİ'si 90-95 persentil aralığındaydı. Karaciğer yağlanması olmayan hastalardan sadece bir olguda VKİ'si 95 persentil üzerindeydi. Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan hastaların VKİ, karaciğer yağlanması olmayanların VKİ'ne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tesbit edildi. Karaciğer yağlanması olan grubun VKİ ile HbA1c, bel çevresi, bilateral KİMK, vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon mevcut olduğu saptanmıştır. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan grup diyabet tanı anındaki VKİ yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca tanı anındaki VKİ değerleri ile HbA1c, bel çevresi, bilateral KİMK, vücut yağ oranı, serum fetuin-A, lipid profili kıyaslandığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Obezitede metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından VKİ'nin yanında bel çevresinin de değerlendirilmesi gereği artık yaygın kabul görmektedir (116). Bel çevresi ve VKİ özellikle santral obezite teşhisi için kullanılmaktadır, fakat VKİ, vücut yağ dağılımını belirlemede bel çevresi kadar doğru sonuçlar vermeyebilir (117). Bel çevresi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir tanı ve prognoz belirleyicisidir (116). Bel çevresi ölçümü basit, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli bir yöntemdir. Bel çevresinin 90 persentil üzerinde olması metabolik bir risk olarak kabul edilebilir (107). 2005 yılında Kayseri ilinde yapılan DAMTCA I çalışması ile ilk kez ülkemizde 7-18 yaş grubunun bel çevresi persentilleri belirlenmiştir (108). Bu çalışmada hastaların bel çevreleri ölçülerek karaciğer yağlanması ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalardan karaciğer yağlanması olan iki hastanın bel çevresi 90 persentil üzerinde, bir hastanın ise 90 persentilde bulundu. Karaciğer yağlanması olmayan hastaların ikisinin bel çevresi 90 persentil üzerindeydi. İstatistiksel olarak iki grup bel çevresi yönünden kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grubun bel çevresi anlamlı derecede yüksekti. Karaciğer yağlanması olanlar, kötü glisemik kontrollü hastalar ve yüksek serum fetuin-A değeri olan hastalar kendi aralarında

karşılaştırıldığında bu hastalar aynı zamanda bel çevresi fazla olan hastalardan oluşmaktaydı. Bel çevresi ölçümü belki zamanla diyabet hastalarının takibinde komplikasyonların önceden belirlenebilmesi açısından prognoz kriteri olarak kullanılabilir bir belirteç olabilir.

2009'da gerçekleştirilen DAMTCA II çalışmasıyla ülkemizde ilk kez 6-18 yaş grubundaki vücut yağ yüzdesi persentil referans değerleri elde edilmiştir (112). Çalışmamızdaki hastaların vücut yağ yüzdesi bu çalışmadaki referans değerlerine göre hesaplandı. Karaciğer yağlanması olan hastaların vücudunda fazla yağ miktarı olabilmektedir veya sadece karaciğerde yağlanma olabilir. Çalışmamızda karaciğer yağlanması ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki araştırıldığında, karaciğer yağlanması olan hastaların % 50'sinin vücut yağ yüzdesi 90 persentil üzerinde, bir hastanın vücut yağ yüzdesi 85-90 persentil aralığındaydı. Karaciğer yağlanması olan grubun beden yağ yüzdesi değeri yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek tesbit edilmiştir. Ayrıca vücut yağ oranı ile serum fetuin\_A, bilateral KİMK, ve HbA1c arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamıza göre kötü glisemik kontrollü diyabetli hastalarda karaciğer yağlanması ve ateroskleroz daha fazla bulundu.

Son zamanlarda beden üst kısmında biriken yağ miktarını göstermesi açısından boyun çevresinin de bel çevresi kadar önemli olabileceğine ilişkin ilk bulgular yayınlamıştır (118). Bunu izleyerek, 2010'da DAMTCA II verileri ile boyun çevresi persentilleri – obezite ilişkisi hakkında literatürde bilinen ilk yayın yapılmıştır (111). Bu çalışmalardaki referanslar dikkate alınarak hastaların hepsinin boyun çevreleri ölçüldü. Karaciğer yağlanması olan hastalarda boyun çevresinin daha fazla olabileceği düşünülse de yapılan kıyaslamada iki grup arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından vücut kitle indeksi önemli bir parametredir. Yüksek değerlerdeki VKİ fazla yağ oranı olabilir fakat yüksek kas kitlesine sahip bireylerde de yüksek VKİ değerleri elde edilmektedir (119). Hastalar değerlendirilirken vücut kitle indeksi yanında beden yağ yüzdesi ve yağsız vücut kütlesi de değerlendirilmelidir. Çalışmamızda karaciğer yağlanması ile hastaların yağsız vücut kütlesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, karaciğer yağlanması olmayan gruba anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi. Karaciğer yağlanması olan hastaların vücut yağ yüzdesi, vücut

kitle indeksi ve bel çevresi birbirleriyle pozitif korelasyon gösterirken, boyun çevresi ve yağsız vücut kütlesi açısından pozitif korelasyon saptanmamıştır.

Karaciğer yağlanması ile ilgili ortaya atılan hipotezler doğrultusunda T1DM’li kötü glisemik kontrollü hastalarda karaciğer yağlanması hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağlı olarak daha fazla beklenmektedir. Targher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 202 T1DM hastasının % 44.4’ünde yağlı karaciğer tesbit edilmiş ve karaciğer yağlanması bulunan hastalarda daha yüksek HbA1c ( $8,4 \pm 1,3$ ’e karşılık  $8,0 \pm 1,1$ ), daha düşük glomerüler filtrasyon hızı, daha uzun süreli diyabet ve daha yüksek anormal albüminüri değerleri saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda karaciğer yağlanması ile glisemik kontrol durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, karaciğer yağlanması olan hastaların HbA1c değeri karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek tesbit edildi. Literatürle uyumlu biçimde çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde karaciğer yağlanmasının kötü glisemik kontrollü hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır ve bu hastaların poliklinik takipleri sıklaştırılmış, ailelerine daha fazla eğitim verilmiştir. Bütün hastaların poliklinik kontrolleri sırasında hesaplanan yıllık insülin dozunun karaciğer yağlanması ile olan ilişkisine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde bazı çalışmalarda karaciğer yağlanması olan T1DM hastalarının daha uzun süreli diyabet hastaları olduğu saptanmıştır. Uzun süreli ve kötü glisemik kontrollü hastalar kronik hipergliseminin sistemik toksik etkisinden daha fazla etkilenmektedirler (83). DM’ye bağlı komplikasyonların patogeneziindeki temel faktör hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, protein glikolizasyonu, polyol, heksozamin, protein C kinaz sisteminin aktivasyonu gibi metabolik değişiklikler ve koagülasyon sistemi anormallikleri sonucu ortaya çıkan hücre yapı ve fonksiyon bozukluklarıdır (26, 29, 45, 46). Çalışmamızda hastaların karaciğer yağlanması ile diyabet süresi arasında ilişkiye bakıldığında, yağlanma olan ve olmayan grup arasında farklılık saptanmamıştır. Fakat literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çalışmaya alınan hastaların T1DM’li ileri yaştaki hastalar olduğu görülmektedir. Literatürdeki çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki hastalar daha genç ve daha kısa diyabet süresi olan hastalardır.

Fetuin-A, insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *invivo* ve *invitro* inhibe ederek insülinin etki etmesini engelleyen, kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörü olan ve negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilen bir glikoproteindir. Büyük çoğunluğu karaciğerde üretilmektedir



(91). Fetuin-A yapımını hangi faktörlerin düzenlediği tam olarak bilinmemekle birlikte son çalışmalarda serbest yağ asitlerinin ve hipergliseminin fetuin-A ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (95, 96). Hem hiperlipidemi hem de hiperglisemi, endoplasmik retikulumda stress oluşturarak protein agregasyonuna neden olurlar ve fetuin-A yapımını arttırmaktadırlar. İnsülin reseptörünün inhibe olmasıyla IRS-1 proteini etkisini gösteremez ve glukoz depolanması ve taşınması, protein ve yağ metabolizması, hücrelerin büyüme ve farklılaşması bozulur (99). Ayrıca hiperglisemi normal endotel ve trombosit fonksiyonunu bozar böylece inflamasyon, vazokonstriksiyon ve trombozis gelişir. Fetuin ve hipergliseminin etkisiyle meydana gelen bu olaylar sonucu ateroskleroz ve karaciğer yağlanması gelişiminde fetuin-A ve kötü glisemik kontrolün etkili olduğu düşünülebilir. Stefan N ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fetuin-A insülin rezistansı ile ve insanlarda karaciğerde yağ depolanması ile ilişkili bulunmuştur (120). Bunun ötesinde, insanlarda yapılan kesitsel ve longitudinal çalışmalar adipoziteden bağımsız olarak dolaşımdaki fetuin-A düzeylerinin erken ateroskleroz markerlerinin düzeyi ve metabolik sendrom bileşenleri ile güçlü ve pozitif bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir (79, 121). Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup serum fetuin-A düzeyi yönünden kıyaslandığında karaciğer yağlanması olan grupta anlamlı şekilde yüksek serum fetuin-A düzeyi tesbit edildi. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda yüksek fetuin-A seviyesi; hiperlipidemi, kötü glisemik kontrol, KİMK, vücut kitle indeksi, bel çevresi, beden yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Çalışmamız ayrıca hiperglisemi ve hiperlipidemisinin fetuin-A üretimini arttırdığı yönündeki görüşleri destekler niteliktedir.

Tip 1 DM’li hastalarda görülen komplikasyonların metabolik kontrolün kötü olması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. DM’ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar DM’li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Kardiyovasküler hastalıklar T1DM’li erişkinlerde en sık ölüm nedenidir (3). Diyabetli çocuklarda ve erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun klinik bulguları görülme de; önemli sayıdaki diyabetli çocuk ve ergende vasküler hastalığın subklinik bulguları ortaya çıkabilir. Erişkinlerde en önde gelen aterosklerotik risk faktörlerinden olan diyabet, çocuklarda da aterosklerotik risk faktörleri içerisindedir. T1DM hastalarında makrovasküler bir komplikasyon olan ateroskleroz, karaciğer yağlanması ile birliktelik

gösterebilmektedir. Dislipidemi ve aterosklerotik değişiklikler diyabetli çocuklarda sağlıklı çocuklarda olduğundan daha sık olarak gözlenmekte ve bu durum kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada HbA1c seviyesinin total kolesterol ve LDL seviyeleri ile korele olduğu tesbit edilmiştir (59).

Aterosklerozun tüm dünyada artmasına paralel olarak aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik tarama çalışmaları hızlanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu B-mode USG ile karotis arterde intima-media kalınlığında artma, duvarda sertlik ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, brakial arter akım aracılı dilatasyonu (FMD) prelinik aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (122, 123). Artmış KİMK; sigara kullanımı, artmış LDL kolesterol, yüksek total kolesterol, DM, koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon ile ilişkilidir (67, 68).

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (64). Bu nedenle daha çocukluk dönemindeyken erken aterosklerozun tanınması, bu çocuklarda erken dönemde diyabete bağlı gelişebilecek KVVH'yı önlemede yardımcı olabilir. Özellikle kötü kontrollü diyabette görülen hipergliseminin vasküler dokularda hücre düzeyinde bozulmalar yaparak aterosklerozu başlattığı belirlenmiştir (62). Ateroskleroz gelişiminin başlangıç basamağı olan endotel fonksiyon bozukluğu; başta bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon olmak üzere endotelyumun fizyolojik özelliklerini kaybettiği ve vazokonstriktör, protrombotik ve proinflamatuvar duruma doğru kaydığı bir süreç olarak tanımlanır ve diyabetli hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminden sorumludur (3,62).

Tip 1 DM'li çocuklarda FMD (Akım aracılı dilatasyon)'nin ve KİMK'nın ikisinin birden etkilendiğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (122, 123). Gökşen ve arkadaşlarının (122) en az 5 yıl süre ile T1DM ile takipli 55 hasta ve 30 sağlıklı çocuktan oluşan çalışmalarında diyabetli hastaların KİMK sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek, brakial arter FMD'si anlamlı düşük bulunmuştur. Böylece T1DM'ye bağlı kardiyovasküler komplikasyonların erken belirteci olarak KİMK ve FMD'nin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Çiftel ve arkadaşlarının (123) 42 T1DM ve 40

sağlıklı çocuk ile yapmış oldukları çalışmada diyabetli hastalarda çıkan aort fonksiyonlarının ve FMD'nin sağlıklı çocuklara göre anlamlı düşük olduğunu, KİMK'nin diyabetli hastalarda anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Atabek ve arkadaşları (124) T1DM'li yaş aralığı 9-19 yıl arasında olan, 23 kız ve 22 erkek hastadan oluşan bir çalışmada, diyabetli hastalarda artmış KİMK ve artmış karotis arter disfonksiyonu olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada diyabet süresi ile karotis arter disfonksiyonu pozitif korelasyon göstermektedir ( $p=0.02$ ). Diyabetli hastalarda serum IGF-1 seviyesi karotis arter disfonksiyonu ile ters korelasyonlu ve serum leptin seviyesi ile pozitif korelasyonlu olduğu saptanmıştır. Ayrıca Atabek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum leptin ve IGF-1 seviyesi T1DM'li hastalarda subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada hastaların karaciğer yağlanması ile KİMK arasındaki ilişki araştırılmak üzere bütün hastaların bilateral KİMK ölçüldü. Hem sağ hemde sol KİMK karaciğer yağlanması olan grupta anlamlı şekilde yüksekti. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde DM ve karaciğer yağlanması olan hastalarda artmış KİMK saptandı. Ayrıca karaciğer yağlanması ve artmış KİMK olan hastaların HbA1c değerlerini kıyaslandığında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir.

Fetuin-A yeni bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilmeye aday bir glikoproteindir ve seviyesi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun noninvaziv belirteci olan KİMK ile de pozitif korelasyon göstermektedir (125) Fiore ve arkadaşlarının (126) yaptığı çalışmada; serum fetuin-A düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde Ritting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; orta yaşlı popülasyonda, serum fetuin-A düzeyi yükseldikçe KİMK'nın da arttığı saptanmıştır (121). Doğru ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada ADKY'sı olan ve olmayan sağlıklı bireyler kıyaslandığında ADKY olan bireylerde serum fetuin-A düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş ve serum fetuin-A düzeyi ile trigliserid ve KİMK pozitif korelasyonlu, HDL kolesterol ile negatif korelasyonlu olduğu tesbit edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada da literatürle uyumlu olacak şekilde serum fetuin-A düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ve bu korelasyon kötü glisemik kontrole bağlandı. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada fetuin-A'nın kandaki yüksek seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir ve fetuin-A plazma seviyeleri koroner arter hastalığının bilinen risk

faktörlerinden bağımsız olarak miyokard infarktüsü ve iskemik inme arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (102). Hayvan çalışmalarından gelen bilgiler fetuin-A ve KVH arasındaki ilişkiye dair klinik verileri destekler niteliktedir. Çok sayıda in vitro hayvan ve insan çalışmaları temelinde artık insanlarda fetuin-A'nın ADKY ve metabolik hastalıkları bağlayan önemli bir sitokin olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (104).Ix ve arkadaşları nondiyabetik koroner arter hastalığı bulunan metabolik sendromlu 711 hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada serum fetuin-A düzeyindeki artışın derecesi metabolik sendromun her bir komponenti ile ilişkili bulunmuş. Fetuin-A düzeyi ile LDL, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arasında pozitif korelasyon varken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. Neden olarak da fetuin-A ile tirozin kinaz reseptörünün inhibisyonu sonucu lipolizin artması, adipoz dokudan serbest yağ asiti salınımının ve VLDL'yi içeren apolipoprotein B'nin üretiminin artması gösterilmiştir.Bu çalışmaların hepsi fetuin-A'nın kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün kompleks olduğunu ve kalsifikasyon, inflamasyon ve insülin rezistansını da içine alan değişik bağımsız patogenetik mekanizmalara bağlı olduğunu desteklemektedir. Fetuin-A ve kardiyovasküler risk arasında U-şekilli bir ilişki mevcuttur. Yüksek fetuin-A düzeyleri de (metabolik sendrom, DM ve aterojenik lipid profili ile ilişkili olarak) veya düşük serum fetuin-A düzeyleri de (vasküler kalsifikasyon ve inflamasyonla bağlantılı olarak) genel popülasyonda ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayları öngörebilmemizi sağlayabilir (128, 129).

Fetuin-A'nın önemli bir özelliği de sistemik kalsifikasyon inhibitörü olmasıdır ve patolojik durumlarda ortaya çıkabilecek kontrolsüz kalsifikasyonları önlemesidir (91). Kardiyovasküler sistemde kalsifikasyonun sık görüldüğü son dönem böbrek yetersizliği hastalarında sıklıkla serum fetuin-A seviyesi düşüktür. Bu hastaların serumlarının invitro şartlarda incelendiği çalışmalarda kalsifikasyon inhibisyon yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (130). Literatürde ciddi renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda gelişen kalsifikasyon ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çok fazla sayıda çalışma yoktur. Merx ve arkadaşları fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde kardiyak fibrosiz ve kalsifikasyonun arttığını, özellikle diyastolik fonksiyonların ve iskemiye toleransın bozulduğunu, katekolamin rezistansının oluştuğunu göstermişlerdir (131). Moe ve arkadaşları fetuin-A düşüklüğü ile koroner

kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli bir göreve sahip olduğunu ifade etmektedirler (132).

Fetuin-A ayrıca negatif akut faz reaktanı gibi davranmakta olup akut ve kronik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Fetuin-A ile CRP arasında da ters bir ilişki mevcuttur. Araştırmalar göstermiştir ki kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum fetuin-A düzeyi normal sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Bu konuda yapılan çalışmalarda serum fetuin-A düzeyinin düşük olması inflamasyona bağlanmıştır. Bir akut faz reaktanı ve aktif inflamasyon göstergesi olan CRP normal intima media tabakasında bulunmazken aterosklerotik intima-media tabakasında saptanmıştır (92). Ketteler ve arkadaşlarının erişkinlerde yapmış oldukları çalışmalarında, hemodiyaliz hastalarında serum fetuin-A düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Bu araştırmacılar düşük serum fetuin-A düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler nedenli mortalitenin artmış bir nedeni olduğunu belirtmektedirler (133). Aynı çalışmada serum fetuin A düzeyi ile bir inflamasyon belirteci olan CRP arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmada hastaların serum CRP değerleri ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiye bakıldığında, karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Serum fetuin-A düzeyi ile CRP arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hiçbir hastamızda ek bir sistemik hastalık veya akut bir enfeksiyon yoktu.

Alkol dışı karaciğer yağlanması olan hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu ALT-AST düzeylerinde normalin 2-3 katını aşmayan yüksekliklerdir. Ancak bilinmektedir ki karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler ile karaciğerdeki histopatoloji arasında lineer bir ilişki yoktur. Steatozu olan hastalarda KCFT yüksekliği saptanabilirken, steatohepatit gelişmiş hastalarda karaciğer fonksiyonları normal olabilir (134). Plazma ALT seviyesi karaciğer hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre de T1DM'li hastalarda karaciğer yağlanması ile plazma ALT seviyesi arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiş ve karaciğer yağlanmasının markırı olarak ALT seviyesinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (135). Çalışmamızda T1DM hastalarında karaciğer yağlanması ve birlikte olduğu faktörleri değerlendirirken karaciğer fonksiyon testleri de dikkate

alınarak araştırılma yapıldı. Karaciğer fonksiyon testleri olarak serum AST, ALT, GGT, LDH, ALP düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan grubun ALT değeri yağlanma olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek tesbit edildi. Bizim çalışmamızı destekler şekilde, son yıllarda yapılan bir çalışmada genel toplum taramasında karaciğer yağlanması olan kişilerde yapılan tetkiklerde karaciğer yağlanmasıyla birlikte yüksek serum fetuin-A düzeyi ve yüksek ALT değerleri tesbit edilmiştir. Treeprasertsuk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yüksek serum ALT düzeyleri ile KVH risk skoru arasındaki ilişki araştırılmış ve ADKY olan hastalarda KVH riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (136). Bu çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan grubun hem ALT değeri hem de bilateral KİMK değeri yağlanma olmayan gruba göre daha yüksekti ve dolayısı ile bu hastalarda KVH riskinin daha fazla olduğu düşünülebilir. Çalışmamızdaki karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastalar arasında serum AST düzeyi yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmaların yaklaşık % 50'sinde ALP ve GGT düzeyleri karaciğer yağlanması olan olgularda normal değerlerin 2-3 katı artabilmektedir(137). Bizim yaptığımız çalışmada karaciğer yağlanması olan hastaların GGT düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup arasında serum ALP ve LDH düzeyleri yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi.

Tip 1 DM'li hastalarda dislipidemi, glisemik kontrol durumu ile yakın ilişkilidir. Diyabet süresi ile dislipidemi ilişkisi konusu da birçok araştırmaya konu olmuştur. Literatürde T1DM hastalarında lipid profilini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda lipid değerleri diyabetik olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilmiş, bazı çalışmalarda anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Erciyas ve arkadaşları çocuklarda glisemik kontrol ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve T1DM olan 96 hasta ve 50 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Diyabetiklerde LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (138). 2010 yılındaki bir çalışmada ise serum fetuin-A düzeyi ile trigliserid, LDL kolesterol, leptin ve adinopektin arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir (139). 2011 yılında yapılan bir çalışmada yüksek serum fetuin-A düzeyi yüksek kan basıncı, santral obezite, hiperglisemi ve hiperlipidemi ile

pozitif korelasyon göstermektedir (140). Çalışmamızda T1DM’li hastalarda karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup lipid profili yönünden karşılaştırıldı. Hastaların total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol seviyeleri değerlendirildiğinde, karaciğer yağlanması olan hastaların total kolesterol değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürle uyumlu biçimde karaciğer yağlanması olan ve total kolesterolu anlamlı şekilde yüksek olan grubun kötü glisemik kontrollü hastalar olduğu ve total kolesterol ile serum fetuin-A düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu tesbit edilmiştir. Fakat çalışmamızın literatürdeki bazı çalışmalarla örtüşmeyen tarafı ise, karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiş olmasıdır.

Tip 1 DM’li hastaların takiplerinde hastalarda akut, subakut ve kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir (29,33). Bu çalışmadaki hastalarda diyabete bağlı komplikasyonlar olup olmadığı ve komplikasyonlar ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki durumu değerlendirildi. Çalışmamızdaki hastaların % 13.8’inde diyabetin subakut komplikasyonu olan lipodistrofi saptandı. Karaciğer yağlanması olan hastaların yarısında lipodistrofi mevcuttu. Karaciğer yağlanması olan grupta karaciğer yağlanması olmayan gruba göre lipodistrofi sıklığı anlamlı yüksek tesbit edildi . Lipodistrofisi ve karaciğer yağlanması olan hastalar genellikle kötü glisemik kontrollü hastalardan oluşmaktaydı. Lipodistrofi görülen hastaların çoğunluğu aynı bölgeye insülin enjekte ediyorlardı ve bu hastalara insülin enjekte ettikleri bölgelerin değiştirilmesi önerildi. Yapılan bir çalışmada T1DM’li hastaların % 48’inde lipodistrofi gözlenmiş ve insülin tedavisinin sık görülen bir komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir (39). Çalışmamızda % 21.3 oranında diyabetin subakut komplikasyonlarından olan kısıtlı eklem hareketi (osteoartropati) gözlendi. Karaciğer yağlanması olan hastaların % 50’sinde, karaciğer yağlanması olmayanların % 18’inde artropati tesbit edildi. Amin ve arkadaşlarının (141) yaptığı çalışmada ise 479 T1DM hastasının 162’sinde (%35.1) kısıtlı eklem hareketi tesbit edilmiştir. Amin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve bizim çalışmada diğer literatür sonuçlarıyla uyumlu olarak cinsiyetler arasında fark yoktu. Artropati ile ilgili yayınların bazılarında osteoartropati gelişen hastaların glisemik kontrollerinin kötü olduğu, diyabet sürelerinin fazla olduğu ve tanı yaşlarının daha büyük olduğu gözlenmiştir (142). Bizim çalışmamızda osteoartropati olanlarla

olmayanlar arasında yıllık insülin dozu, HbA1C düzeyi, VKİ, bel çevresi, boyun çevresi, serum fetuin-A seviyesi arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi. Karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup artropati açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak tam bir farklılık saptanmadı. Bazı çalışmalara göre artropati mikrovasküler komplikasyonların habercisi olması yönünden önemli bir belirleyici olup, saptandığında mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının 4 kat fazla olduğu savunulmaktadır (2).

Tip 1 DM'li hastalarda uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonların başlıcaları retinopati, nöropati ve nefropatidir. En erken 5 yıl sonra, özellikle de kötü glisemik kontrole sahip kişilerde, mikrovasküler değişikliklerin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. T1DM'li hastalarda nefropati gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin puberte, diyabet süresi, glisemik kontrol durumu, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (51, 53, 54). Nefropati üzerine cinsiyetin etkisi yaş bağımlıdır. Puberte dönemindeki kız hastalarda mikroalbuminüri riski artmakla birlikte kalıcı böbrek hastalığı gelişme riski erkeklerde daha fazladır, ayrıca diyabet süresi mikroalbuminüri açısından risk faktörüdür ancak puberte öncesinde mikroalbuminüri gelişmesi pek gözlenmez (143). Bu çalışmada kötü glisemik kontrollü, hiperlipidemik hastalar mevcuttu fakat hiçbir hastamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan nefropati saptanmamıştır.

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık yarısında görülen diyabetik nöropati, iyi glisemik kontrol ile çocuk ve adölesanlarda nadir görülen bir komplikasyondur (2). İleri yaş, diyabet süresi, kötü metabolik kontrol, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL kolesterol, mikrovasküler komplikasyonların varlığı polinöropati için risk faktörü oluşturur (49). Bizim yaptığımız çalışmada kötü glisemik kontrollü, uzun diyabet süresi, yüksek lipid profili olan hastalar olmasına rağmen hiçbir hastamızda nöropati görülmemiştir. Fakat bizim hastaların yaşları literatürdeki yapılan çalışmalardaki hastaların yaşından daha küçüktü. Yapılan bir çalışmada retinopati ile diyabetin süresi ve yaş arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 5 yıldan kısa süreli diyabetlilerde % 5, 5-9 yıl arası diyabetlilerde % 30, 10-14 yıl arasındaki diyabetlilerde % 45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda ise % 62 olarak bildirilmiştir (144). Retinopati gelişiminde diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperlipidemi, küçük tanı yaşı, mikrovasküler komplikasyon birlikteliği risk faktörleridir (48). Bizim yaptığımız



çalışmada kötü glisemik kontrollü, hiperlipidemik, küçük tanı yaşı olan hastalar mevcuttu fakat hastaların hiçbirinde diyabetik retinopati görülmedi.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı diyabetes mellitus ile en sık görülen otoimmün hastalıklar olmakla birlikte, belli aralıklarla T1DM hastaları otoimmün hastalıklar açısından taranmalıdır. HLA-DR3 genotipine sahip olan T1DM hastalarına eşlik eden otoimmün endokrinopati riski daha fazladır (145). Yaptığımız çalışmadaki T1DM hastalarında eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık yoktu.

Hipertansiyon sistolik veya diyastolik kan basıncının en az üç farklı zamanda yaş, cinsiyet, boya göre 95. persentilin üzerinde olmasıdır. Prehipertansiyon ise sistolik ve diyastolik kan basıncının 90-95 persentil arası olmasıdır (30). Yapılan çalışmalarda genel popülasyona göre, T1DM'li erişkin hastalarda hipertansiyon prevalansı daha yüksek iken T1DM'li çocuk hastalarda fark bulunamamıştır (146). Literatürle uyumlu şekilde çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde hipertansiyon saptanmadı ve karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup sistolik ve diyastolik kan basınçları yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak kötü metabolik kontrollü T1DM'li hastalarda karaciğer yağlanması görülebilmektedir. Karaciğer yağlanması diyabet takibinin kötü yapıldığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. T1DM'li çocuklarda erken dönemde hepatosteatoz tesbiti uygun glisemik kontrol ile geri döndürülebilir ve böylece ileride gelişebilecek komplikasyonlar önlenir (106).

Doğru davranış kazanma yetilerinin ve algılarının en yüksek olduğu çocukluk dönemindeyken T1DM'li hastalarda, özellikle tanıdan hemen sonra verilecek yoğun eğitimlerle tip 1 diyabet tedavisi, izlemi ve komplikasyonları ile ilgili farkındalığın oluşturulması, ileride Tip 1 DM'ye bağlı gelişebilecek olan aterosklerotik komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabilir ya da ilerlemesini geciktirebilir. Fetuin-A T1DM'li hastalarda karaciğer yağlanması, kötü glisemik kontrol, KİMK, vücut yağ yüzdesi, VKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yüksek serum fetuin-A düzeyi veya belirli kontrollerle seviyesinin yükselmeye başlaması, T1DM'de komplikasyonların başlangıcının habercisi olabilir.

## 6. SONUÇLAR

Tip 1 DM tanısı ile en az 5 yıldır takip edilmekte olan 80 hastanın alındığı “ Tip 1 DM’li hastalarda karaciğer yağlanması ve serum fetuin-A düzeyi ile ilişkisi ” başlıklı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Hastaların % 10’unda evre 1 karaciğer yağlanması tesbit edilmiştir.
- 2- Karaciğer yağlanması olan hasta grubu ile yağlanma olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 3- Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hasta grubunda kan basıncı yüksek olan olgu bulunmamaktaydı.
- 4- Karaciğer yağlanması olan grubun serum fetuin-A düzeyleri karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu.
- 5- Karaciğer yağlanması olan hastalar karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre daha kötü glisemik kontrollü hastalardı.
- 6- Karaciğer yağlanması olan hasta grubunun çalışma anındaki VKİ, karaciğer yağlanması olmayan hasta grubunun çalışma anındaki VKİ’ne göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat iki hasta grubu diyabet tanı anındaki VKİ’lerine göre kıyaslandığında anlamlı farklılık tesbit edilmedi.
- 7- Karaciğer yağlanması olan hasta grubunun beden yağ yüzdesi, yağlanma olmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat yağsız vücut kütlesi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

- 8- Karaciğer yağlanması olan hasta grubunun bilateral KİMK, karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
- 9- Karaciğer yağlanması olan hasta grubunun bel çevresi karaciğer yağlanması olmayan grubun bel çevresine göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
- 10- Karaciğer yağlanması olan hasta grubu ile karaciğer yağlanması olmayan hasta grubu arasında boyun çevresi yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 11- Karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan grup yıllık insülin dozu ve diyabet süreleri yönünden kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 12- Çalışmaya alınan hastalar diyabetin subakut komplikasyonları yönünden araştırıldığında, karaciğer yağlanması olan hasta grubunda lipodistrofi sıklığı yağlanma olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup osteoartropati yönünden kıyaslandığında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir.
- 13- Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde eşlik eden otoimmün hastalık ve diyabetin kronik komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) yoktu.
- 14- Tip 1 DM'li hastalardaki karaciğer yağlanması ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, karaciğer yağlanması olan hastalarda serum ALT ve GGT düzeyi karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında serum AST, LDH, ALP yönünden anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir.
- 15- Tip 1 DM'li hastalardaki karaciğer yağlanması ile serum lipid profili arasındaki ilişki araştırıldığında, yağlanma olan grupta serum total kolesterol düzeyi yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyi yönünden her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir.
- 16- Kötü metabolik kontrollü T1DM hastalarında karaciğer yağlanması görülmekte olup, serum fetuin-A düzeyi karaciğer yağlanması ile birlikte yükselmektedir. Tip 1 DM hastalarında diyabete bağlı komplikasyonların erken bir belirteci olarak serum fetuin-A düzeyi kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383: 69-82.
2. Norris AW, Wolfsdorf JI, Brown RS. *Diabetes Mellitus Clinical Pediatric Endocrinology* 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005: 436-91.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinico biochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-22.
4. McVeigh GE, Gibson W and Hamilton PK. Cardiovascular risk in the young type 1 diabetes population with a low 10-year, but high life time risk of cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 198-203.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015; 38: 8-16.
6. Alemzadeh R, Wyatt DT, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. Diabetes mellitus in children. In: Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, Stanton FB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 18 th ed. Philadelphia: WBSaunders Campony 2007; 2404-31.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
8. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78.
9. Winter WE. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007; 83-99.
10. Atkinson M.A. and N.K. Maclaren. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.

11. Tisch R and H. McDevitt. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Celi* 1996; 85: 291-7.
12. Davies JL, Kawauchi Y, Bennett ST, et al. A genome –wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130-6.
13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
14. 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: 53-61.
15. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 512-7.
16. House DV. and Winter WE. Autoimmune diabetes. The role of autoantibody markers in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Lab Med*. 1997; 17: 499-545.
17. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 219-26.
18. Saka NH. Diabetes mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Basım. Ankara, 2003; 10: 415-55.
19. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007; 57-65.
20. Bilginturan N. ve Özkan B. Tip 1 DM'in uzun süreli tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 49-62
21. Escobar O, Drash AL, Becker DJ. Management of the child with type 1 Diabetes. in: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th ed, 2007; 101-24.
22. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LJ, et al. Insulin Treatment, ISPAD Clinical Practise Concensus Guidelines 2009. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 82-99.

23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
24. Pickup JC. Insulin pumps. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 1: 24-8.
25. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
26. Levitsky LL, Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescent. *Health Place* 2010; 16: 547-55.
27. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212
28. Sperling MA. Diabetes Mellitus. in: *Pediatric Endocrinology*. Sperling MA (ed), Philadelphia: Elseiver Science, 2002; p. 323-66.
29. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescent with type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 28: 186-99.
30. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, et al. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 11-61.
31. American Diabetes Association. Children and adolescents. *Diabetes Care* 2015; 38: 70-6.
32. Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consensus Guidelines for the Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.
33. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 3-12.
34. Clark W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assesment and management of hypoglisemia in children and adolescent with diabetes mellitus.

- ISPAD clinical practise consensus guidelines 2009. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 134-45.
35. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C, ve ark. Tip 1diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. *Güncel Pediatri* 2010; 8: 52-5.
  36. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescent with diabetes mellitus. ISPAD clinical practise consensus guidelines 2009 compendium. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 118-33.
  37. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, and Swift PG. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 1-2.
  38. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *The J Pediatr* 2013; 162: 330-4.
  39. Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cuteneus manifestations of diabetes mellitus study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract* 2006; 15: 427-30.
  40. Vaisman N, Weintrob N, Blumental A, Yosefsberg Z, Vardi P. Gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 1999; 873: 506-11.
  41. Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and mobility in diabetes mellitus in childhood: Natual history and relationship to growth impairment. *J Pediatr* 1982; 101: 874-8.
  42. CamposPastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenezm, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 455-9.
  43. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-6.
  44. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. in: Behrman RE, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2004; 1947-72.

45. Viswanathan V. Preventing microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19: 36-8.
46. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetichic nephropathy in type 1 diabetichic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 1-8.
47. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalance by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. *Neurology* 1993; 43: 817-24.
48. Poulaki V, Miller JW. Diabetic retinopathy. in: Mantzoros C (ed). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006; 291-318.
49. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. *Santral ve periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik Türkiye* 2006; pp. 211-28.
50. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunga JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015; 6: 432-44.
51. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. Swedish childhood diabetes study group; Diabetes incidence study in Sweden; Swedish renal registry. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 Diabetes: a nation wide population-based cohort study. *Diabetes* 2010; 59: 1803-8.
52. Marcovecchio ML, Chiarelli F, Diyabetic nephropathy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P, Yoshikawa N (Eds). *Pediatric Nephrology*, Berlin, Springer, 6th ed, 2009; 1199-1218.
53. Bogdanovic R. Diyabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 507-25.
54. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventionsand Complications Resarch Group. (DCCT/EDIC) Modern –day clinical course of type 1 Diabetes mellitus after 30 years duration: the Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes interventions experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307-16.



55. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. in: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (Eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2009; 1199-1216.
56. Raile K, Galler A, Holl RW, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes; effect of diabetes duration, HbA1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset and sex. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2523–8.
57. Captopril reduced the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The microalbuminuria captopril study group. *Diabetologia* 1996; 39: 587-93.
58. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2015; 38: 49–57.
59. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, et al. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 544-6.
60. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and obesity in youth committee, council of cardiovascular disease in the young, with the council on cardiovascular nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948-67.
61. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
62. Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s: 185-95.
63. Saydah S, Bullard KM, Imperatore G, Geiss L and Gregg EW. Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality. *Pediatrics* 2013; 131: 679-86.
64. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*, 2001; 141: 694- 703.

65. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis ? *Curr Opin Cardiol*, 2002; 17: 526- 30.
66. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 86.
67. Salonen JT. Determinantants of carotid intimal media thickness: a population based ultrasonography study in Eastern Finnish men, *J. Int. Med.* 1999; 229: 225–31.
68. Vijay V, Snehalatha C, Mohan RS, Mamtha Nair B, Ramachandran A. Increased carotid intimal media thickness precedes albuminuria in South Indian type 2 diabetic subjects, *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003; 3: 146–49.
69. Aparcı M, Arslan Z, Kardeşoğlu E. Karotis intima mediya kalınlığının gençlerde coğrafi bölgelere göre değişimi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 119-24.
70. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983; 65: 645–52.
71. Weickert MO, Pfeiffer AF. Signalling mechanisms linking hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49: 1732-41.
72. Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans - its role in health and disease. *Best Pract Res ClinEndocrinol Metab* 2003; 17: 365-83
73. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–38.
74. Sonsuz A, Karaciğer yağlanması. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık*, 2005; s: 920-27.
75. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 75–104.
76. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et al. Patient characteristics cirrhosis and death in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 303.

77. Sentürk Ö. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 4: 12–20.
78. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler 1. Baskı, İzmir: Metabazım 2008; 118.
79. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
80. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 449–52.
81. Carcione L, Lombardo F, Messina MF, Rosano M, De Luca F. Liver glycogenosis as early manifestation in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Nutr Metabol – Clin & Exp* 2003; 16: 182–84.
82. El-Karakasy HM, Anwar G, Esmat G, et al. Prevalence of hepatic abnormalities in a cohort of Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2010; 11: 462–70.
83. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010; 53 :713-18
84. Verges B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2009; 35: 353-60.
85. Cline GW, Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman GI. <sup>13</sup>C-nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of hepatic glucose metabolism in normal subjects and subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2369-76.
86. Lenaerts J, Verresen L, Van Steenberghe W, Fevery J. Fatty liver hepatitis and type 5 hyperlipoproteinemia in juvenile diabetes mellitus. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 93-97.
87. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-31.

88. Im SS, Kang SY, Kim SY, et al. Glucose-stimulated upregulation of GLUT2 gene is mediated by sterol response element-binding protein- 1c in the hepatocytes. *Diabetes* 2005; 54: 1684-91.
89. Pacifico L, Nobili V, Anania C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3082-91.
90. Mc Near S, Harrison SA. Current status of therapy in nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 29-43.
91. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003; 278: 13333-41.
92. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the Jupiter trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-97.
93. Kalabay L, Cseh K, Jakab L, et al. Diagnostic value of the determination of serum alpha2- HS-glycoprotein, *Orv Hetil* 1992; 133: 1553–54.
94. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 350: 437–43.
95. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF- $\kappa$ B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J* 2010; 429: 451-62.
96. Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, et al. High glucose induces transactivation of the 2-HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 448-56.
97. Boden G, Song W, Duan X, et al. Infusion of glucose and lipids at physiological rates causes acute endoplasmic reticulum stress in rat liver. *Obesity* 2011; 19: 1366-73.

98. Horng-Yih Ou, Hung-Tsung Wu, Hao-Chang Hung, et al. Endoplasmic reticulum stress induces the expression of fetuin-A to develop insulin resistance, *Endocrinology* 2012; 153: 2974-84.
99. Wilson C, Hargreaves M, Howlett K.F. Exercise does not alter subcellular localization, but increases phosphorylation of insulin-signaling proteins in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 341–46.
100. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012; 18: 1279-85.
101. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002; 51: 2450-58.
102. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008; 118: 2555-62.
103. Heinrichsdorff J. and Olefsky JM. Fetuin-A: the missing link in lipid-induced inflammation. *Nat. Med* 2012; 18: 1182–83.
104. Fisher E, Stefan N, Saar K, et al. Association of AHSN gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 607-13.
105. Bradford GS, David HV. Diabetes mellitus and the liver. *Liver Dis* 1985; 5: 8–28
106. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, et al. Searching for celiac disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liv Dis* 2004; 36: 333–36.
107. Mazicioglu MM, Hatipoglu N, Ozturk A, Cicek B, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 144–50.
108. Hatipoglu N, Öztürk A, Mazicioglu M, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 383-89.

109. Unalan D, Senol V, Bayat M, et al. Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol*, 2013; 40: 419–25.
110. Senol V, Unalan D, Bayat M, Mazicioglu M, Ozturk A, Kurtoglu S. Change in reference body mass index percentiles and deviation in overweight and obesity over 3 years in Turkish children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27: 1121-29.
111. Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Öztürk A, Hatipoglu N, Çiçek B, Üstünbas HB. Percentiles and mean values for neck circumference in Turkish children aged 6-18 years. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1847-53.
112. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Öztürk A, Hatipoglu N, Çiçek B, Üstünbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1329-35.
113. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Poor agreement between commercial ELISA for plasma fetuin-A: An effect of protein glycosylation? *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1367–70.
114. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. in: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York, Marcel Dekker, 2004; p. 611–51.
115. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
116. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 733-39.
117. Juhaeri SJ, Jones DW, Arnett D. Associations of aging and birth cohort with body mass index in a biethnic cohort. *Obes Res* 2003; 11: 426–33.
118. Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics* 2010; 126: 306-10.

119. Daniels SR, Morrison JA, Specher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; 70: 149–56.
120. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al.  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*. 2006; 29: 853–57.
121. Rittig K, Thamer C, Haupt A, et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009; 207: 341–42.
122. Gökşen D, Levent E, Kar S, Ozen S and Darcan S. Serum adiponectin and hsCRP levels and non-invasive radiological methods in the early diagnosis of cardiovascular system complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 174-81.
123. Çiftel M, Ertuğ H, Parlak M, et al. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 19-25.
124. Atabek ME, Kurtoglu S, Demir F, Baykara M. Relation of serum leptin and insulin-like growth factor-1 levels to intima-media thickness and functions of common carotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1052-57.
125. Muendlein A, Stark N, Rein P, et al. Are AHSN polymorphisms directly associated with coronary atherosclerosis? *Clin Chim Acta* 2012; 413: 287–90.
126. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, et al. Association of high  $\alpha$ 2-heremans-schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 2007; 95: 110-15
127. Dogru T, Genc H, Tapan S, et al. Plasma fetuin-A associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 712-17.

128. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006; 113: 1760-67.
129. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 72: 137–40.
130. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357-66.
131. Merx MW, Schafer C, Westenfeld R, et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J AmSoc Nephrol.* 2005; 16: 3357-64.
132. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67: 2295-304.
133. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827–33.
134. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-34.
135. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 437-43.
136. Treeprasertsuk S, Angulo P, Adams LA, Lindor KD. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012; 32: 945-50.
137. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic diseases in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol induced liver injury. *Gastroenterology* 1999; 95: 1056–62
138. Erciyas F, Taneli L, Arslan B, Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2004; 35: 134-40.



139. Ishibashi A, Ikeda Y, Ohquro T, et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *J AtherosclerThromb* 2010; 17: 925–33.
140. Xu Y, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2011; 216: 180–86.
141. Amin R, BahuTK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study *Arch Dis Child* 2005; 90: 1039-44.
142. Açıkgöz Y. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarımızın uzun süreli takip sonuçlarının değerlendirilmesi, Tez, Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2003.
143. Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2523-28.
144. İnan S. Diabetik retinopati ve etyopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014; 15: 207-17.
145. Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Human Immunology* 2004; 65: 640-47.
146. Clark CM and Lee AD. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 1210-16.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Murat DOĞAN'a ait "TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMASININ SERUM FETUİN-A DÜZEYİ VE KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ" adlı çalışma jürimiz tarafından Pediatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan Prof. Dr. Selim KURTOĞLU .....İmza

Üye Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ .....İmza

Üye Doç. Dr. Mustafa Ali AKIN.....İmza