

Ordu İli ve Çevresinde Diyabet Tanısı ile İzlenen Olguların Demografik, Klinik, Laboratuvar Özellikleri: Çocuklarda Obezite Nedeniyle Tip 2 Diyabet Sıklığı Artıyor mu?

Yavuz ÖZER¹  , Ecem İpek ALTINOK² 

¹Ordu Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

²Ordu Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Özer Y ve Altınok Eİ. Ordu ili ve çevresinde diyabet tanısı ile izlenen olguların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri: çocuklarda obezite nedeniyle tip 2 diyabet sıklığı artıyor mu? Turk J Diab Obes 2024;1: 27-34.

ÖZ

Amaç: Ordu ili ve çevresindeki diyabet mellitus tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Nisan 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında diabetes mellitus tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin, tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Toplamda 95 olgu diabetes mellitus tiplerine göre gruplandırıldı. Yaş, cinsiyet, vücut ölçümleri, pubertal durum, tanı yaşı, başvuru şekilleri, eşlik eden hastalıklar ve laboratuvar bulguları bu üç grup arasında karşılaştırıldı. Verilerin analizinde Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk Student t-testi, Mann Whitney-U testi, Kruskal Wallis testi, Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) post-hoc analizi kullanılmıştır. Verilerin analizinde Jamovi (version 2.3.21) programı kullanıldı. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya diyabet mellitus tanısı ile takip edilen ortalama yaşları 12,8 yıl olan 95 (54 kız, 61 pubertal) çocuk/ergen dahil edildi. Olguların %69,5'i (n=66) tip 1 diyabet (T1D), %20'si (n=19) tip 2 diyabet (T2D) ve %10,5'i (n=10) monogenik diyabet (MD) tanısı ile takip edilmekte idi. Monogenik diyabet tanısı ile takipli olan iki hastada HFN1A, altı hastada GCK geninde heterozigot mutasyon vardı. Ortalama tanı yaşı T2D'de diğerlerine göre daha yüksekti ($p < 0,001$). Tüm olguların %44,2'si (n=42) hiperglisemi, %21,1'i (n=20) diyabetik ketoz ve %34,7 (n=33) diyabetik ketoasidoz tablosunda başvurmuştu. Tanı anında en sık başvuru şekli T1D'de diyabetik ketoasidoz (%50), T2D ve MD'de hiperglisemi (%89,5, %90) idi. Vücut ağırlığı-SDS'si ve vücut kütle indeksi-SDS'si T2D'de T1D'ye ($p < 0,001$, $p < 0,001$) ve MD'ye ($p = 0,001$, $p = 0,003$) göre daha yüksekti. Tanı anındaki HbA1c düzeyi T1D'de MD'ye göre daha yüksek ($p < 0,001$), insülin düzeyi T2D'ye ve MD'ye göre daha düşük idi ($p < 0,001$ ve $p = 0,046$ sırasıyla). T2D'de ise insülin düzeyi MD'ye göre daha yüksek bulundu ($p = 0,003$). Tanı anındaki C-peptid düzeyi T1D'de T2D ve MD'den daha düşüktü ($p < 0,001$, $p = 0,004$).

Sonuç: Obezite ve T2D sıklığı giderek artmaktadır. Önemli bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle tespiti önem taşımaktadır. Vücut kütle indeksinin yanında, tanı anındaki HbA1c, insülin ve C-peptid düzeyleri diyabetin tipinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Ergen, Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Monogenik diyabet, Prevalans

Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of Monitored Cases with Diabetes Diagnosis in Ordu Province and Its Surroundings: Is the Prevalence of Type 2 Diabetes Increasing in Children Due to Obesity?

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory characteristics of children and adolescents diagnosed with diabetes mellitus in Ordu province and its surroundings.

ORCID: Yavuz Özer / 0000-0003-4589-9227, Ecem İpek Altınok / 0000-0002-4250-7470

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ecem İpek ALTINOK

Ordu Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
Tel: 0 (535) 634 52 82 • E-posta: ecemipekoner@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1373905

Geliş tarihi / Received : 10.10.2023

Revizyon tarihi / Revision : 04.04.2024

Kabul tarihi / Accepted : 06.04.2024



Material and Methods: The study was conducted by retrospectively examining the medical records of children and adolescents diagnosed with diabetes mellitus between April 2022 and March 2023. A total of 95 cases were grouped according to the types of diabetes mellitus. Age, gender, anthropometric measurements, pubertal status, age at diagnosis, referral methods, comorbidities, and laboratory findings were compared among these three groups. Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk Student t-test, Mann Whitney-U test, Kruskal Wallis test, Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) post-hoc analysis were used to analyze the data. Jamovi (version 2.3.21) program was preferred for data analysis. A statistical significance level of $p \leq 0.05$ was chosen for this study.

Results: The study included 95 (54 female, 61 pubertal) children/adolescents with a median age of 12.8 years who were diagnosed with diabetes and followed up. 69.5% (n=66) of the cases were type 1 diabetes (T1D), 20% (n=19) were type 2 diabetes (T2D) and 10.5% (n=10) were monogenic diabetes (MD). Out of eight cases diagnosed with monogenic diabetes, two had heterozygous mutations in the HNF1A gene, and six had them in the GCK gene. The median age at diagnosis was higher in T2D than in T1D and MD ($p < 0.001$, $p < 0.001$). The presenting manifestations of all cases were: 44.2% (n=42) had hyperglycemia, 21.1% (n=20) had diabetic ketosis, and 34.7% (n=33) had diabetic ketoacidosis. The most common form of presentation at diagnosis was diabetic ketoacidosis (50%) in T1D, while hyperglycemia (89.5% and 90%, respectively) in T2D and MD. Body weight-SDS and body mass index-SDS were higher in T2D than in T1D ($p < 0.001$, $p < 0.001$) and MD ($p = 0.001$, $p = 0.003$). HbA1c level at diagnosis was higher in T1D than in MD ($p < 0.001$). While the insulin level at diagnosis was lower in T1D than in T2D and MD ($p < 0.001$, $p = 0.046$), it was higher in T2D than in MD ($p = 0.003$). C-peptide level at diagnosis was lower in T1D than in T2D and MD ($p < 0.001$, $p = 0.004$).

Conclusion: The prevalence of obesity and T2D is increasing. Its detection is important because it is an important public health problem. In addition to body mass index, HbA1c, insulin and C-peptide levels at the time of diagnosis help determine the type of diabetes.

Keywords: Child, Adolescent, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Monogenic diabetes, Prevalence

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bozukluktur. Yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insüline karşı azalmış doku yanıtları, hedef dokularda yetersiz insülin etkisine yol açarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere yol açar. Tip 1 diyabet (T1D), birçok popülasyonda, özellikle genç yaşta başlayan diyabetin en yaygın şekli olmaya devam ederken, tip 2 diyabet (T2D), özellikle ergenlerde, son zamanlarda küresel halk sağlığı sorunu hâline gelen obezite nedeniyle giderek artmaktadır (1).

Tip 1 diyabet, insülin eksikliğine yol açan, pankreas beta (β)-hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterizedir. Vakaların çoğunda, otoimmün aracılı pankreatik β -hücre yıkımı değişken bir oranda meydana gelir ve genetik, yaş, etnik köken gibi farklı faktörlerden etkilenir (1). Yeşilkaya ve ark. tarafından yapılan ulusal çalışmada ülkemizde T1D prevalansı 75/100.000 bulunmuştur (2). Güncel yayınlarda, Türkiye'deki pediatrik yaş grubunda T1D'nin yıllık insidansının son on yılda belirgin artmış olduğu bildirilmiştir (3,4).

Tip 2 diyabet, obezite prevalansının artmasıyla çocuk ve ergenlerde ciddi bir sağlık sorunu hâline dönüşmüştür (5). Amerika'daki yeni pediatrik diyabet vakalarının %45'inin T2D olduğu bildirilmektedir (6). Tip 2 diyabetin patofizyolojisi, insülin direnci ile birlikte bozulmuş pankreatik β -hücre fonksiyonuna bağlı göreceli insülin eksikliği etkisini içerir. Tip 2 diyabetli gençlerde yapılan TODAY çalışması, β -hücre fonksiyonunda yılda ortalama %20-35 oranında

nispeten hızlı bir bozulma olduğunu göstermektedir. Bu veriler, genç bireylerde T2D'nin yetişkinlerden daha şiddetli ve hızlı ilerleyen bir durum olduğunu göstermektedir (7, 8).

Başlangıçta, gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti [Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)] olarak adlandırılan, hafif, ketotik olmayan diyabetin ailesel bir formu olan monogenik diyabetin (MD), esas olarak β -hücrelerinin gelişimi veya işlevi için önemli olan genlerde heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan bir patoloji olduğu anlaşılmıştır. Monogenik diyabet, otoantikör negatif diyabetik bireylerin %1-6'sını oluşturmaktadır (1). GCK (glukokinaz) (MODY-2), HNF1A (hepatosit nükleer faktör 1 alfa) (MODY-3) ve HNF4A (hepatosit nükleer faktör 4 alfa) (MODY-1) genlerindeki heterozigot varyantlar en sık görülenlerdir ve birlikte monogenik diyabetin bilinen genetik nedenlerinin %95'inden fazlasını oluştururlar (9). Günümüze kadar monogenik diyabetin on dört alt tipi tanımlanmıştır (10).

Diabetes mellitusun yönetimi için, tanının zamanında konulması ve doğru bir şekilde sınıflandırılması uygun tedavi stratejisi için gereklidir (11). Bu çalışmada, Ordu ili ve çevresinde diabetes mellitus tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin etiyolojik, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde Nisan 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD) kriterlerine (1) göre diyabet

tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin, tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Bu çalışma Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul numarası: 2023/247) ve çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam gerekmedi.

Çalışmaya 0-18 yaş arası, HbA1c >%6,5 olan T1D, T2D ve MD tanısı ile takip edilen olgular dahil edildi. HbA1c <%6,5 olan prediyabetik veya stres hiperglisemisi olarak değerlendirilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgularda fizik muayene ve pubertal evreleme aynı hekim (YÖ) tarafından yapıldı. Ağırlık ölçümleri kalibre edilmiş 100 grama duyarlı dijital tartı ve boy ölçümleri duvara sabitlenmiş stadiometre (SECA, model 220, Hamburg, Germany) ile yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ), ağırlığın boyun karesine (kg/m²) bölünmesiyle hesaplandı. Antropometrik ölçümlerin standart sapma puanlarının (SDS) Türkiye çocuk büyüme referans verilerine göre hesaplanmasında Child Metrics çevrimiçi programı (<http://www.childmetrics.com>) kullanıldı (12). Hastalar T1D, T2D ve MD olarak gruplandırıldı.

Serum Total kolesterol (TC) düzeyi 200 mg/dL'nin üzerinde, 6-9 yaş arası trigliserit düzeyi 100 mg/dL'nin üzerinde, 10-19 yaş arası trigliserid düzeyi 130 mg/dL'nin üzerinde, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C) 130 mg/dL'nin üzerinde veya yüksek yoğunluklu lipoprotein-koles-

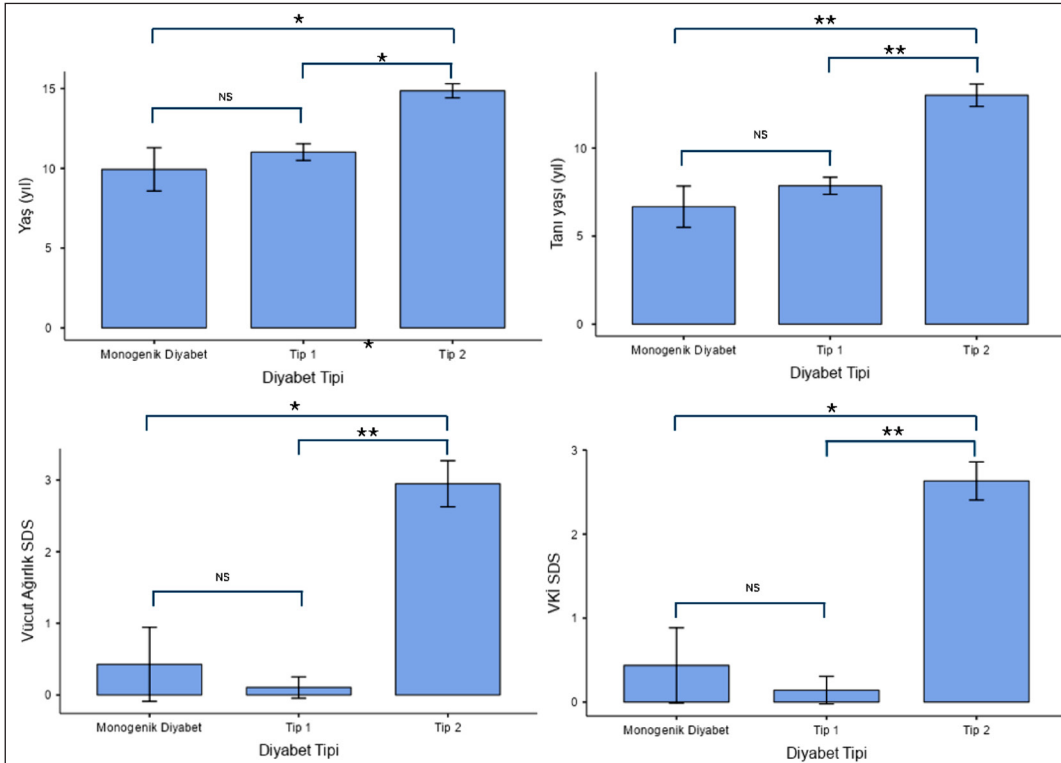
terol (HDL-C) düzeylerinin 40 mg/dL'nin altında olması dislipidemi olarak kabul edildi (13).

İstatistiksel Analiz

Yapılan tüm analizler Jamovi (version 2.3.21) programı kullanılarak değerlendirildi. Retrospektif bir çalışma olması ve belirtilen bir yıllık süre içerisinde takipli tüm diyabet tanılı olguları içermesi nedeniyle güç analizi yapılmadı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov testi ve/veya Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi (iki grup için) veya Kruskal-Wallis testi (üç veya daha fazla grup için) ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık saptanması durumunda Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) post-hoc analizi uygulandı. p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bir yılda çocuk endokrinoloji polikliniğine en az bir kere başvuran diyabet tanısı ile izlenen 95 (54 kız, 61 pubertal) çocuk/ergen çalışmaya dahil edildi. Olguların ortanca yaşları 12,8 (IQR, 6,9) yıl idi (Şekil 1). Olguların %69,5'i (n=66) T1D, %20'si (n=19) T2D ve %10,5'i (n=10) MD tanısı ile takip edilmekte idi. Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1: Grupların mevcut yaş, tanı yaşı, vücut ağırlık SDS ve vücut kütle indeksi SDS'lerinin karşılaştırılması. NS:p>0,05, *:p<0,05, **:p<0,001.

Monogenik diyabet tanısı ile takipli olan iki hastada HFN1A geninde ve altı hastada GCK geninde heterozigot mutasyon saptandı. Ortanca tanı yaşı T2D'de, T1D'ye ve MD'ye göre daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$ sırasıyla) (Şekil 1). Tüm olguların %44,2'si ($n=42$) hiperglisemi, %21,1'i ($n=20$) ketoz ve %34,7'si ($n=33$) ketoasidoz tablosunda başvurmuştu.

Tanı anında en sık başvuru şekli T1D'de ketoasidoz (%50) iken, T2D ve MD'de hiperglisemi (%89,5 ve %90, sırasıyla) idi. Gruplar arasında boy-SDS'leri arasında fark yoktu ($p>0,05$). Vücut ağırlığı-SDS'si ve VKİ-SDS'si T2D'de, T1D'ye ($p<0,001$ ve $p<0,001$ sırasıyla) ve MD'ye ($p=0,001$ ve $p=0,003$ sırasıyla) göre daha yüksekti (Şekil 1).

Tanı anındaki HbA1c düzeyi T1D'de MD'ye göre daha yüksekti ($p<0,001$). Tanı anındaki insülin düzeyi T1D'de, T2D'ye ve MD'ye göre daha düşük ($p<0,001$ ve $p=0,046$ sırasıyla), T2D'de MD'ye kıyasla yüksek bulundu ($p=0,003$).

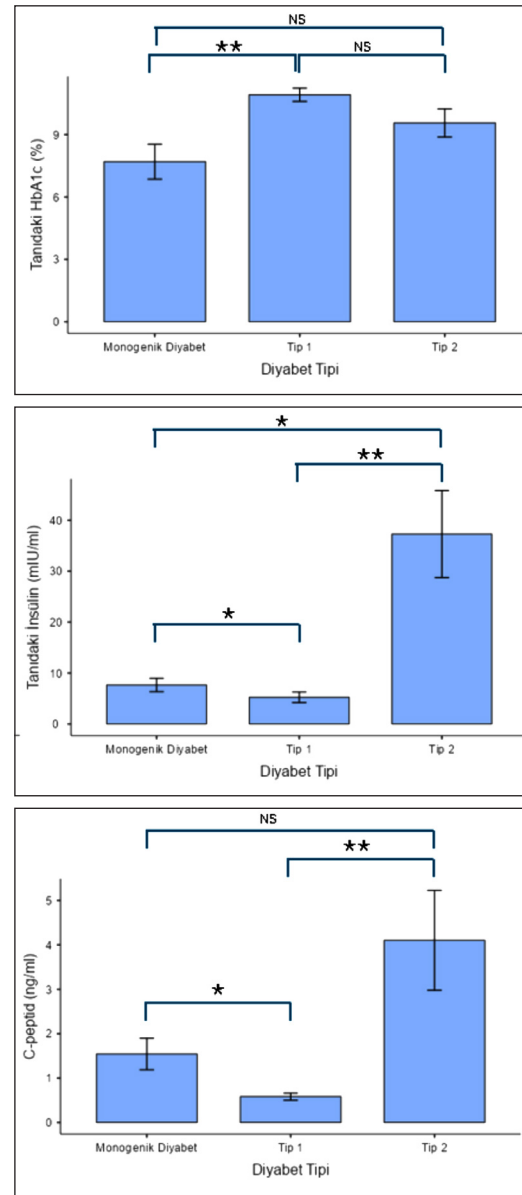
Tablo 1: Diyabetli çocukların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sonuç
Diyabet tipi, n (%)	
Tip 1	66 (69,5)
Tip 2	19 (20,0)
Monogenik	10 (10,5)
Yaş (yıl) [§]	12,8 (6,96)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	54 (56,8)
Erkek	41 (43,2)
Pubertal durum, n (%)	
Pubertal	61 (64,2)
Prepubertal	34 (35,8)
Tanı yaşı (yıl) [§]	8,8 (7,0)
Diyabet süresi (yıl) [§]	1,5 (3,7)
Yeni tanı, n (%)	58 (61,1)
Başvuru, n (%)	
Hiperglisemi	42 (44,2)
Keto	20 (21,1)
Ketoasidoz	33 (34,7)
VA SDS [§]	0,55 (2,44)
Boy SDS [§]	-0,06 (1,45)
VKİ SDS [§]	0,47 2,49()
Tanı anındaki HbA1c (%) [§]	9,9 (4,1)
Tanı anındaki insülin (mIU/ml) [§]	6,78 (12,6)
Tanı anındaki C-peptid (ng/ml) [§]	0,62 (1,30)
Son HbA1c (%) [§]	7,9 (2,3)
LDL (mg/dl) [§]	84 (42)
HDL (mg/dl) [§]	50 (21)
Total kolesterol (mg/dl) [§]	155 (39)
Trigliserid (mg/dl) [§]	91 (79)

[§]Ortanca (IQR, çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir.

Tanı anındaki C-peptid düzeyi T1D'de, T2D'ye ve MD'ye kıyasla düşüktü ($p<0,001$ ve $p=0,004$ sırasıyla) (Şekil 2). Tip 1 diyabet tanılı hastaların diyabet otoantikörlerinin pozitifliği %85 idi.

Tip 1 diyabetli 64 olgu çoklu doz insülin tedavisi almakta iken iki olgu sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi almakta idi. Tip 2 diyabet tanılı 11 olgu (%57,9) insülin ve metformin, sekiz olgu (%42,1) ise sadece metformin kullanılmaktaydı. GCK geninde mutasyon olan hastaların diyet tedavisi ile takip edildiği, HFN1A mutasyonu olan hastalardan birinin sülfonilüre diğerinin ise çoklu doz insülin tedavisi almakta olduğu tespit edildi. Olguları demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: Grupların tanı anındaki HbA1c, insülin ve C-peptid düzeylerinin karşılaştırılması. NS: $p>0,05$, *: $p<0,05$, **: $p<0,001$.

T1D'li olguların sekizinde (%12,1) ve T2D'li olguların beşinde (%26,3) dislipidemi saptanırken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,120$). T1D'li üç olguda (%4,5) endoskopi ile doğrulanmış Çölyak hastalığı, iki olguda (%3) aşikâr hipotiroidi, bir olguda (%1,5) subklinik

hipotiroidi ve bir olguda da (%1,5) Miyastenia gravis tanıları beraberinde mevcuttu. Ayrıca T1D'li birer olgu büyüme hormonu eksikliği, psödohipoparatiroidi, otizm, fenilketonüri ve glokom nedenleri ile izlenmekteydi.

Tablo 2: Diyabet tanısı ile izlenen olguların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri

	T1D (n=66)	T2D (n=19)	Monogenik (n=10)	p değeri*	T1D- T2D	T1D- Monogenik	T2D- Monogenik
Yaş (yıl) [‡]	11,6 (7,44)	14,6 (2,75)	8,8 (5,7)	<0,001	0,001	0,737	0,009
Cinsiyet kadın/erkek, n (%)	38/28 (57,6/42,4)	12/7 (63/ 37)	4/6 (40/60)	0,481			
Puberte var/yok, n (%)	38/28 (57,6/42,4)	19/0 (100/0)	4/6 (40/60)	<0,001	0,002	0,555	<0,001
Tanı yaşı (yıl) [‡]	7,6 (5,5)	13,0 (4,0)	8,0 (4,0)	<0,001	<0,001	0,718	<0,001
Diyabet süresi (yıl) [‡]	2,0 (3,6)	0,5 (1,8)	3,0 (3,5)	0,042	0,093	0,594	0,050
Yeni tanı, n (%)	43 (65,1)	8 (42,1)	7 (70)	0,163			
Başvuru, n (%)				<0,001	<0,001	<0,001	0,999
• Hiperglisemi	16 (24,2)	17 (89,5)	9 (90)				
• Ketoz	17 (25,8)	2 (10,5)	1 (10)				
• Ketoasidoz	33 (50)	-	-				
VA SDS [‡]	0,01 (1,76)	2,35 (1,96)	0,50 (2,22)	<0,001	<0,001	0,897	0,001
Boy SDS [‡]	-0,10 (1,31)	0,29 (1,13)	-0,01 (1,90)	0,47			
VKİ SDS [‡]	0,16 (1,42)	2,27 (1,23)	-0,24 (2,27)	<0,001	<0,001	0,969	0,003
Tanı anındaki HbA1c (%) [‡]	10,9 (3,6)	8,9 (4,6)	6,8 (0,6)	<0,001	0,107	<0,001	0,115
Tanı anındaki insülin (mIU/ml) [‡]	3,54 (4,25)	26,20 (38,34)	7,30 (2,97)	<0,001	<0,001	0,046	0,003
Tanı anındaki C-peptid (ng/ml) [‡]	0,38 (0,52)	2,04 (3,76)	1,49 (1,02)	<0,001	<0,001	0,004	0,076
Antikor pozitifliği, n (%)	28/33 (85)	1/12 (8,3)	0/4	<0,001	<0,001	<0,001	0,833
Tedavi, n (%)				<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
• Çoklu doz insülin/Pompa	64/2 (97/3)	-	1 (10)				
• Oral antidiyabetik	0	8 (42)	1 (10)				
• İnsülin ve metformin	0	11 (58)	0				
• Sadece diyet	0	0	8 (80)				
Son HbA1c (%) [‡]	8,0 (1,8)	7,0 (2,2)	6,6 (0,2)	0,002	0,218	0,001	0,946
LDL (mg/dl) [‡]	79 (25)	95 (63)	88 (26)	0,582			
HDL (mg/dl) [‡]	58 (21)	41 (10)	50 (5)	<0,001	0,001	0,507	0,041
Total kolesterol (mg/dl) [‡]	153 (36)	159 (47)	158 (29)	0,962			
Trigliserid (mg/dl) [‡]	81 (53)	131 (78)	69 (41)	0,012	0,034	0,587	0,041
Dislipidemi, n (%)	8 (12,1)	5 (26,3)	-	0,120			
Mikrovasküler komplikasyon, n (%)	-	-	-	-			
Eşlik eden hastalık, n (%)	12 (18)	4 (21)	1 (10)	0,636			
• Subklinik/Aşikârhipotiroidi	1/2 (1,5/ 3)	2/1 (10,5/5,3)	-				
• Çölyak hastalığı	3 (4,5)	-	1 (10)				
• Büyüme hormonu eksikliği	1 (1,5)	-	-				
• PraderWilli Sendromu	-	1 (5,3)	-				
• Psödohipoparatiroidi	1 (1,5)	-	-				
• Otizm	1 (1,5)	-	-				
• Fenilketonüri	1 (1,5)	-	-				
• Miyasteniagravis	1 (1,5)	-	-				
• Glokom	1 (1,5)	-	-				

[‡]Ortanca (IQR, çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir.

*p değeri, Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile hesaplanmıştır. Gruplar arasında Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık saptanması durumunda Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) post-hoc analizi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma, tek merkezde yürütülen, Ordu ili ve çevresinden hastanemize başvuran ve çocuk endokrinoloji tarafından diabetes mellitus tanısı ile takip edilen çocuk ve ergen olguların incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın ana bulgusu olarak, diabetes mellitus tanısı ile takip edilen olguların %69,5'i T1D, %20'si T2D ve %10,5'i MD tanısı ile takip edilmekte idi.

Çocukluk döneminde en sık görülen diyabet tipi T1D olup, çocukluk çağı diyabetinin %90'ından fazlasında sorumludur (1). ABD'deki altı bölgede, T1D ve T2D'nin tahmini prevalansında 2001'den 2017'ye kadar önemli artış olduğu bilinmektedir. Prevalanstaki yüzde artış T2D için daha fazla olmasına karşın, mutlak prevalans artışının T1D'de daha büyük oranda olduğu gösterilmiştir (14). Ülkemizde de Elmaoğulları ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hastaneye yatırılarak izlenen tüm yeni tanı diyabet hastalarının %7'sinin, T2D tanısı almış olduğu bildirildi (15). İşleyen ve Bolu'nun çalışmasında incelenen diyabetli olguların % 57,7'si T1D, %16,7'si T2D ve %25,6'sı MD idi (16). Mevcut çalışmadaki yüksek T2D oranı, günümüzde artan obezitenin en önemli risk faktörü olmasından kaynaklanmaktadır. T2D'li olguların vücut ağırlığı-SDS ve VKİ-SDS'sinin, hem T1D'ye hem de MD'ye göre daha yüksek olması bunu kanıtlar niteliktedir.

Monogenik diyabetin tüm vakaların sadece yaklaşık %1-6'sını oluşturduğu tahmin edilmektedir (1). Monogenik diyabet oranındaki artış, geliştirilmiş genetik testlerin kullanımının yaygınlaşmasına bağlanmıştır. İşleyen ve Bolu'nun çalışmasında diyabetli olguların %23'ünün MODY tanılı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarındaki yüksek MODY oranının sebebi olarak, sadece yeni tanı diyabet olgularını içeren, doğum sıklığının fazla olduğu kapalı bir toplulukta gerçekleştirilmiş olması öne sürülmüştür (16).

Tip 1 diyabetli çocukların yaklaşık üçte biri ketoasidoz ile başvurur (15, 16). Geleneksel tanımlamalara göre T1D genç başlangıçlı olarak bilirse de, hastalık her yaşta ortaya çıkabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 127 T1D tanılı çocuk/ergenin yaş ortalaması $12,8 \pm 2,83$ saptandı (17). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması benzer şekilde 11,6 (median 7,4) idi. Son zamanlarda çocukluk çağında yaygınlığının artmasının sonucunda obezite, T1D veya MD tanılı çocuklarda da %30 gibi bir oranda görülebilmektedir (18). Obezite oranlarındaki artış sonucunda T2D sıklığı, ergen grupta giderek yaygınlaşmaktadır. Tip 1 diyabetli yetişkinlerin %50 kadarı başlangıçta T2D tanısı alarak yanlış sınıflandırılabilir. Şiddetli endojen insülin eksikliğinin bir belirtisi olarak düşük C-peptid konsantrasyonu, hem sınıflandırmaya hem de tedaviye rehberlik etmek için yararlı olsa da, T1D'i diğer diya-

bet türlerinden mükemmel şekilde ayırt edemez. Yeni teşhis edilmiş T1D'li kişilerin %90'ından fazlası, insülin, glutamat dekarboksilaz, adacık antijeni 2, çinko taşıyıcı 8 ve tetraspanin-7 dahil olmak üzere spesifik β -hücre proteinlerine karşı ölçülebilir antikorlara sahiptir. Çocuklarda iki veya daha fazla serum otoantikörünün varlığı serokonversiyon olarak değerlendirilmektedir ve 18 yaşına kadar %84 oranında klinik T1D riski ile ilişkilidir (19). Bu oran çalışmamızda saptanan %85 serokonversiyon ile uyumludur. Ayrıca diğer gruplarla karşılaştırdığımız T1D'li çocuklarda, tanı anındaki insülin ve C-peptid düzeylerinin anlamlı olarak düşük ve antikor pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tanı anındaki insülin ve C-peptid düzeylerinin ve antikor pozitifliğinin değerlendirilmesi diyabetin sınıflandırılmasında yararlı belirteçlerdir.

Hatun ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, ülkemizdeki T2D'li çocukların %50'sinden fazlasının tanı sırasında asemptomatik olduğu görülmüş ve sonuçta T2D riski yüksek olan obez çocukların taranmasının öneme dikkat çekilmiştir. Ancak, T2D tanısı alan çocukların önemli bir kısmında tanı anında ketonüri veya ketoasidoz görülmektedir (5). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak T2D grubu hastalarda en sık başvuru bulgusunun hiperglisemi (%89,5) olduğu saptandı. Bu grupta ketonüri veya ketoasidoz ile başvuru oranının düşük olması (%10,5), olgu sayısının az olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda, T2D'li olguların, ortanca tanı yaşı 13 yıl ve ortanca VKİ SDS'si 2,27 idi ve hepsi pubertal idi. Hatun ve arkadaşlarının çalışmasında, T2D tanı yaşı 13,8 yıl ve ortanca VKİ SDS'si 2,4 bulunmuştu (5). Gençlerde T2D'nin tanısı, antikor pozitifliğinin yanı sıra düşük C-peptid düzeyleri görülebilmesi ve insülin sekresyonunda geçici değişiklikler meydana gelebilmesi nedeniyle çok zor olabilir (5). Tip 2 diyabetli gençlerde C-peptid düzeyindeki azalma, metabolik kontrolün bozulması ve insülin tedavisi ihtiyacı ile ilişkilidir (20). Çalışmamızda T2D'de antikor pozitifliği oranı %8,3 idi. 10 yaş ve üzeri T2D'lilerde TODAY çalışmasında %9,8 (21) ve SEARCH çalışmasında %21,2'sinde antikor pozitifliği bildirildi (22). Seropozitif olan bu grubu oluşturan hastaların hem otoimmün T1D hem de T2D'li çocuklar mı, yoksa obez T1D'li çocuklar mı oldukları tartışmalıdır (5).

Yaşam tarzı değişiklikleri, obeziteyle ilişkili insülin direncinin yönetilmesinde kritik bir rol oynar. Gümüş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, adolesan güreşçilere uygulanan güreş eğitim programının metabolizma ve insülin direnci üzerinde olumlu etkilerine dikkat çekildi (23). Çalışmamızdaki T2D'li olgularda tedavi seçeneği olarak, yaşam tarzı değişikliğine ilaveten %42,1 (n = 8) metformin, %57,9 (n = 11) insülin ve metformin kombinasyonu tercih edildi. ISPAD kılavuzunda, başvurudaki HbA1c %8,5'in altında

olup stabil glicemisi mevcut olan gençler için metformin, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte uygulanabilecek ilk tedavi olarak gösterilmektedir. Ketoz/ketonüri/DKA ile başvuran veya HbA1c değeri %8,5'in üzerinde olan genç bireylerde başlangıç tedavisi için, bazal insülin ile eş zamanlı metformin önerilmektedir (7).

Monojenik diyabet, diyabetin monogenik, klinik ve genetik olarak heterojen bir formudur. Buna neonatal diyabet, gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet (MODY) ve beta hücre fonksiyonundaki kusurlardan kaynaklanan diyabetle ilişkili nadir sendromlar dahildir (9). Çalışmamızda %10,5'i (n=10) MD tanısı ile takip edilmekte idi. Son araştırmalar, etnik kökene göre dünyada en sık HNF1A (%50), ikinci sıklıkta ise GCK (%32) varyantlarının olduğunu göstermiştir (24). Ülkemizde GCK (%59,2) ve HNF1A (%18,3) en sık varyantlar olarak bildirildi. Bu farklılıklar etnik kökendeki çeşitlilik ve genetik testler için farklı seçim kriterlerinin kullanılmasıyla açıklanmaktadır (9). Çalışmamızda, ulusal verilerle uyumlu olarak en sık varyantın GCK (n=6), ikinci en sık varyantın HNF1A (n=2) olduğu tespit edilmiştir. GCK-MODY, pediatrik diyabet kliniğinde MD'in en yaygın alt tipidir ve klinik fenotipi hastalar arasında oldukça homojendir. Doğumdan itibaren, ilerleyici olmayan hafif hiperglisemiyle seyrederek ve HbA1c'leri genellikle %7,5'in altındadır. Monogenik diyabet için aile öyküsü çok önemlidir. En az bir aile üyesine 25 yaş altında diyabet tanısı konulmuş olması, en az üç nesil boyunca otozomal dominant kalıtım paterni veya en az iki birinci nesil varlığı gibi kanıtlar çok önemlidir (9). Çalışmamızda yer alan dört aileden altı kişinin GCK varyantına sahip oluşu, aile öyküsünün önemini desteklemektedir. Monogenik diyabet, klinik fenotip yönünden T1D ve T2D ile önemli ölçüde örtüşmektedir. Ancak, T1D'de beklediği gibi otoantikor pozitifliği olmayan, T2D'de beklediği gibi obez olmayan, aile öyküsü olan, balayı döneminden sonrada düşük doz insülin ihtiyacı olan ve bazı MODY alt tiplerindeki spesifik özelliklerini taşıyan diyabetik gençler genetik moleküler testler açısından değerlendirilmelidir (1).

Tip 1 diyabetli bireylerde organa özgü otoantikorlar saptanabilir ve %25'e varan sıklıkla ek otoimmün hastalık birlikteliği bulunmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı, içlerinde en sık görülendir. Çölyak hastalığı da T1D ile birlikte sık görülen otoimmün hastalıklardan olup ikinci sırada gelmektedir (25). Karaca Aydoğan ve arkadaşlarının 92 T1D'li çocuk hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada %6,52 oranında otoimmün hastalık birlikteliği tespit edilmişken (26) bizim çalışmamızda eşlik eden otoimmün hastalık (hipotiroidi, çölyak hastalığı ve myastenia gravis) oranı %10,5 saptandı.

Çalışmamızın güçlü yanı Ordu ilinde çocuk ve ergen diyabet hastaları üzerine yapılmış ilk çalışma olmasıdır. Öte yandan

obezite ve T2D prevalansındaki artışa dikkat çekiyor olmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Araştırmadaki hasta sayısının az olması ve tek merkez verilerini içermesi kısıtlılıklardan sayılabilir. Çalışma süresinin uzatılması ile ilerleyen zamanda, aynı merkezde daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalar yapılması olasıdır. Öte yandan bölgesel verileri içeren, daha fazla merkezin dahil edildiği geniş çalışmalar yapılmasının literatüre katkılar sunacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak, kohortumuzda, tüm diyabetli çocukların %2'sinin T2D tanılı olması, risk faktörlerinden artan obezite ile ilişkilidir. Bu nedenle toplumun obezite konusunda bilinçlendirilmesi ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının da obeziteyle daha etkin mücadelede etmesi gereklidir. Vücut kütle indeksi yüksekliğinin yanında, tanı anındaki HbA1c, insülin düzeyi, C-peptid düzeyi ve otoantikor pozitifliği diyabetin tipinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Teşekkür

Çalışma için, özellikle veri toplanmasına olan katkılarından dolayı hemşire Nurcan Kaya'ya teşekkür ederiz.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Fikir: **Yavuz Özer**, Tasarım ve Veri Toplama: **Ecem İpek Altınok**, Analiz ve Yorumlama: **Yavuz Özer**, Literatür Taraması ve Makale Yazımı: **Yavuz Özer**, **Ecem İpek Altınok**. Yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul numarası: 2023/247).

Hakemlik Süreci

Yayınlanmaya kör hakemlik süreci sonrası uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174.
2. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, Kılıçaslan H, Açık C, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017;34(3):405-410.
3. Özkalk Ş, Yıldırım R, Tunç S, Ünal E, Taş FF, Demirebilek H, Özbek MN. Revisiting the Annual Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Children from the Southeastern Anatolian Region of Turkey: A Regional Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(2):172-178.

4. Esen I, Okdemir D. Trend of type 1 diabetes incidence in children between 2009 and 2019 in Elazığ, Turkey. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):460-465.
5. Hatun S, Yesiltepe MG, Cinaz P, Turan S, Ekberzade A, Bereket A, Erbas MY, Akcay T, Onal H, Bolu S, Arslanoglu I, Doger E, Yilmaz AA, Ucakturk A, Karabulut GS, Tuhan HÜ, Demir K, Erdev SS, Aycan Z, Nalbantoğlu Ö, Kara C, Gungor N; Turkish type 2 diabetes research group. Characteristics of Turkish children with Type 2 diabetes at onset: a multicentre, cross-sectional study. *Diabet Med*. 2019;36(10):1243-1250.
6. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146(5):693-700.
7. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):872-902.
8. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and β -cell function in TODAY. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1749-1757.
9. Gökşen D, Yeşilkaya E, Özen S, Kor Y, Eren E, Korkmaz Ö, Berberoğlu M, Karagüzel G, Er E, Abacı A, Evliyaoglu O, Akbaş ED, Ünal E, Bolu S, Nalbantoğlu Ö, Anık A, Tayfun M, Büyükinan M, Abalı S, Can Yılmaz G, Kor D, Söbü E, Şıklar Z, Polat R, Darcan Ş. Molecular Diagnosis of Monogenic Diabetes and Their Clinical/Laboratory Features in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(4):433-438.
10. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, Masoodi SR. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:253.
11. Siller AF, Tosur M, Relan S, Astudillo, M, McKay S, Dabelea D, Redondo MJ. Challenges in the diagnosis of diabetes type in pediatrics. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1064-1073.
12. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):182-184.
13. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757.
14. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Piho-ker C, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Dolan L, Dabelea D, Pettitt DJ, Liese AD; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021;326(8):717-727.
15. Elmaoğulları S, Yildirim N, Savaş Erdev Ş, Aycan Z, Çetinkaya S. 2015-2019 yılları arasında çocuk endokrinoloji servisine yatırılmış diyabetes mellitus tanılı olguların yatış durumlarının değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2021;12(3):334-340.
16. İşleyen F, Bolu S. Adıyaman İlindeki Diyabetik Çocukların Epidemiyolojik Özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2019;17(1):1-16.
17. Çöven Ö, Özçelik Ç, Şen Celasin N. Tip 1 Diyabetli Çocuk/ Ergenlerin Beslenme Alışkanlıkları ve Yaşam Kalitesi. *Turk J Diab Obes*. 2021;5(3):302-311.
18. Maffei C, Birkebaek NH, Konstantinova M, Schwandt A, Vazeou A, Casteels K, Jali S, Limbert C, Pundziute-Lycka A, Toth-Heyn P, de Beaufort C, Sumnik Z, Cherubini V, Svensson J, Pacaud D, Kanaka-Gantenbein C, Shalitin S, Bratina N, Hanas R, Alonso GT, Poran L, Pereira AL, Marigliano M; SWEET Study Group. Prevalence of underweight, overweight, and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the international SWEET registry. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1211-1220.
19. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462.
20. Gregg B, Connor CG, Cheng P, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Schatz D, Cengiz E, Tamborlane VW, Klingensmith GJ, Lee JM. C-peptide levels in pediatric type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium T2D Clinic Registry. *Pediatric Diabetes*. 2016;17(4):274-280.
21. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, Laffel L, Marcovina S, Tollefsen SE, Weinstock RS, Linder B; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970-1975.
22. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group; Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-2724.
23. Gümüş M, Bayraktaroğlu T, Pişkin İE, Akalın TC, Yamaner F. Adolesan Güreşçilerde Yirmi Dört Haftalık Egzersizin İnsülin Direnci Parametreleri ve Metabolik Profiller Üzerine Etkileri. *Turk J Diab Obes*. 2017;1(3):133-139.
24. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110.
25. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, Holl RW, Betz S, Mahmud FH. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451-1467.
26. Karaca Aydoğan Z, Battal F, Doğan D. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olguların Tanı ve Tedavilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Turk J Diab Obes*. 2021;5(2):111-117.