

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi

Long Term Monitoring of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Single Center Experience

Nesibe AKYÜREK¹, Mehmet Emre ATABEK², Beray Selver EKLIÖĞLU²

¹Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Konya, Türkiye

²Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



ÖZET

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreasın beta hücrelerinin tahrip olması sonucu gelişen insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Çalışmada, Tip 1 DM'li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma 2010-2013 Ocak tarihleri arasında Pediatrik Endokrinoloji Kliniğinde takip edilen, Tip 1 DM'li 162 hastanın değerlendirildiği tanımlayıcı kesitsel bir araştırmadır.

Bulgular: Çalışmamıza 162 hasta dahil edildi (Yaş ortalaması 12.3 ±4.2 yıl). Olguların ortalama diyabet süresi 3.9±2.3 yıl, son 1 yıldaki ortalama HbA1c değerleri %9.74 ± 2.5'di. Tip 1 DM'ye ek olarak olguların % 6.7'sinde (n=11) çölyak hastalığı, %18.52'inde (n=30) otoimmüntiroid hastalığı mevcuttu. Olguların %9.2'sinde (n=15) hipertansiyon, %7.4'ünde (n=12) dislipidemi saptandı. Mikrovasküler komplikasyon olarak % 6.1'inde (n=10) 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, %15.4'ünde (n=25) EMG'de sinir ileti hızında yavaşlama tespit edildi.

Sonuç: Tip 1 DM'li hastaların izleminde eşlik edebilecek otoimmün hastaların tespiti ve diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması hastaların hayat kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Mikrovasküler komplikasyon, Otoimmün hastalık, Tip 1 diyabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: Type 1 diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease of childhood characterized by insulin insufficiency and hyperglycemia due to the destruction of the beta cells of the pancreas. The aim of this study was to determine the laboratory and clinical characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus and to compare the findings with the literature.

Material and Methods: This is a descriptive study of 162 patients with type 1 diabetes mellitus followed by the Pediatric Endocrinology department between January 2010 and 2013.

Results: A total of 162 patients were included in this study (mean age, 12.3 ±4.2 years). The mean duration of diabetes was 3.89 ± 2.3 years and mean HbA1c was 9.74 ± 2.5%. In addition to Type 1 DM, 6.7% of cases (n = 11) had celiac disease and 18.52% of the cases (n = 30) had autoimmune thyroid disease. Hypertension was present in 9.2% of the cases (n = 15) while 7.4% (n = 12) had dyslipidemia. We found had 24-hour urine microalbuminuria in 6.1% of the cases (n = 10) and decreased EMG nerve conduction velocity in 15.4% of the cases (n =25).

Conclusion: It is important to detect any concurrent autoimmune disorders and diabetes-related potential complications in the early stages and to take preventive measures to increase the quality of life during follow-up of patients with Type 1 DM.

Key Words: Microvascular complications, Autoimmune disease, Type 1 diabetes mellitus

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM dünya çapındaki tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturur. Bu hastaların, hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi akut; retinopati, nefropati ve nöropati gibi kronik komplikasyonlar açısından uzun süreli izlemi gerekmektedir. Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır (1).

Günümüzde birçok otoimmün hastalığın diyabetle ilişkisi bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında otoimmüntiroidit ve gluten duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) en sık karşılaşılan otoimmün hastalıklardır. Bu hastalıkların tespiti ve önleminin alınması diyabetin metabolik regülasyonunun daha iyi sağlanması açısından önemlidir (2).

Bu nedenle, diyabetli hastalarda eşlik edebilen otoimmün hastalıkların tespiti ve uzun dönemde diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Çalışmada, Tip 1 DM'li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının eşlik eden otoimmün hastalıklar ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ve bulguların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 - Ocak 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde takipte olan 8-16 arasında değişen 162 Tip 1 DM'li çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil olma kriteri; 19 yaşından önce Tip 1 DM tanısı almış olmak, tanıdan en az 1 yıl geçmiş olması ve halen insülin gereksinimi olmasıydı.

Diyabet dışında bilinen sistemik veya metabolik hastalığı olanlar, insülin dışında ilaç kullananlar çalışma dışında tutuldu.

Ağırlık ölçümü sabah aç karnına ve ölçümü yapılan çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarılmış halde iken yapıldı. Elektronik göstergede görülen "kg" olarak okunan sonuç hemen kaydedildi.

Boy ölçümü Harpenden Stadiometresi ile başın üzerinden tabana kadar olacak şekilde ölçüldü. Ölçülen boy değeri "cm" cinsinden kayıt edildi.

Boy ve ağırlıkları ölçüldükten sonra VKİ hesaplandı. Bunun için $Vücut\ Kitle\ İndeksi = Vücut\ Ağırlığı(kg) / Boy(m)^2$ formülü kullanıldı.

Kan basıncı, standart civalı manometre kullanılarak dinleme yoluyla ölçüldü. Sol kolun üçte ikisini kaplayan yaşa uygun

manşon ile 10 dakikalık dinlenme sonrasında 10 dakika ara ile oturur pozisyonda ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Yaş ve cinsiyete göre sistolik veya diastolik kan basıncı 95 persentilin üstünde olanlar hipertansif olarak kabul edildi (3).

Açlık kan şekeri, HbA1c, lipid profili ve 24 saatlik idrar örneğinde albümin atılımı değerlendirildi. Mikroalbüminüri 24 saatlik idrar albümin değeri >30 mg, nefropati 12 hafta ara ile alınmış en az iki idrar örneğinde >300 mg/24 saat olması şeklinde tanımlandı (4). Olgularımızda diyabet dışında renal hasara neden olabilecek bir hastalık yoktu. Hiperlipidemi serum lipidlerinin yaş, cinsiyete göre % 95 persentilin üzeri olarak tanımlandı (5).

Tiroid fonksiyon testleri, antitiroid antikorları (anti-mikrozomal antikor, antitiroglobulin antikor) ölçüldü. Antikor düzeyleri pozitif bulunan hastalara tiroid ultrasonografisi de yapılarak otoimmüntiroidit tanısı konuldu.

Subklinikhipotiroidi, serum serbest tiroksin seviyesinin normal, serum tirotropin seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı (6).

On yaşın üzerinde ve 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalara EMG yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 16.0) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak gösterildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ile gösterildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyduğu saptandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 65'i erkek (% 40.1), 97'si kız (% 59.9)'dı ve tüm hastalar subkutan insülin tedavisi almaktaydı.

Olguların yaş ortalaması 12.3 ±4.2 yıl, ortalama diyabet süresi 3.9±2.3 yıl, ortalama HbA1c değeri % 9.7 ± 2.5'di.

Olguların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı ortalamaları Tablo I'de, laboratuvar verileri Tablo II'de, olguların komplikasyon durumları Tablo III'de sunulmuştur.

Mikroalbüminüri ve EMG'de sinir ileti hızında yavaşlama saptanan olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0.214, p=0.358).

Mikroalbüminüri ve EMG'de sinir ileti hızında yavaşlama saptanan olgular diyabet süresi, HbA1c düzeyi, hipertansiyon, dislipidemi varlığı açısından değerlendirildi. Mikroalbüminüri tespit edilen grubun ortalama diyabet süresi 5.2±3.1 yıl, tespit edilmeyen grubun ortalama diyabet süresi 3.7 ±2.1'di ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:<0.05).

Tablo I: Olguların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı ortalamaları.

Değişken	Hasta (n=162)	Prepubertal (n=51)	Pubertal (n=112)	p	Kız (n=97)	Erkek (n=65)	p
Yaş (yıl)	12.3±4.2	9.8±6.1	13.4±2.3	<0.001	12.2±3.7	12.41±4.8	0.809
VKİ (kg / m ²)	18.7±3.8	16.3±3.1	19.8±3.5	<0.001	19.1±3.3	18.4±4.4	0.335
VKİ SDS	0.2±1.7	-0.3±1,1	0.3±1.9	0.257	0.12±0.9	0.31±2.4	0.532
SKB (mmHg)	106.8±16.4	98.7±2.1	110.4±12.6	0.001	107.6±16.3	105.5±16.6	0.473
DKB (mmHg)	64.8±16.3	63.0±13.2	65.6±14.6	0.312	64.4±14.4	65.4±14.1	0.698
Diyabet süresi (yıl)	3.9±2.3	3.5±2.1	4.1±2.45	0.252	3.8±2.4	4.06±2.2	0.511

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **m:** metre, **kg:** kilogram, **mmHg:** milimetre civa.

Tablo II: Olguların laboratuvar verileri.

Değişken	Hasta (n=162)	Prepubertal	Pubertal	p	Kız	Erkek	p
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	212.2±121.3	211.2±120.41	213±125.35	0.913	208±114.4	220.6±132.48	0.609
C-peptit	0.89±0.78	0.79±0.68	0.82±0,79	0.896	0,91±0,89	0.78±0.71	0.406
Hba1c (%)	9.7±2.5	9.4±2.3	9.9±2.5	0.334	9,7±2.5	9.8±2.4	0.698
T. Kolesterol (mg/dl)	168.3±33.6	168.9±25.1	172.4±35.4	0.061	169.41±34.2	167.8±31.7	0.805
Trigliserid (mg/dl)	88.4±52.6	82.4±53.1	90.03±52.46	0.388	89.26±46.96	87.32±60.9	0.834
HDL (mg/dl)	51.4±16.4	52.8±17.6	51.09±15.4	0.570	51.14±14.9	52.33±17.9	0.677
LDL (mg/dl)	96.2±29.0	87.3±20.2	98.17±31.02	0.119	96.43±30.4	96.38±26.3	0.993

Tablo III: Olguların mikrovasküler komplikasyon durumları.

	Hasta (n=162)	%
Aşık nefropati [n, (%)]	0 (0)	
Mikroalbüminüri [n, (%)]	10 (6.1)	(Erkek n=6, Kız n=4) 6.1
Aşık nöropati [n, (%)]	0 (0)	
EMG'de sinir ileti hızında yavaşlama [n, (%)]	25 (15.4)	(Erkek n=11, Kız n=14) 15.4
Retinopati [n, (%)]	0 (0)	

Ayrıca olguların % 9.2'de (n=15) klinik hipertansiyon, % 7.4'ünde (n=12) dislipidemi (12 olguda total kolesterol, 10 olguda LDL kolesterol yüksekliği, 21 olguda HDL kolesterol düşüklüğü) saptandı.

Olguların %6.7'si (n=11) laboratuvar ve endoskopik biyopsi sonucu ile çölyak hastalığı tanısı aldı. Çölyak hastalığı olan olgular pubertal durum ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p:0.802, p:0.296).

Olguların % 18.52'inde (n=30) otoimmüntiroid hastalığı saptandı. Otoimmüntiroid hastalığı saptanan olguların 5 tanesinde subklinikhipotiroidi saptanırken, hiçbir hastada klinik hipotiroidi görülmedi. Otoimmüntiroid hastalığı saptanan olguların tamamı kız ve pubertaldi.

Otoimmüntiroid hastalığı saptanan olguların ortalama diyabet süresi 2.7±2.06 yıl, saptanmayan olguların ortalama diyabet

süresi 3,7±2.2 yıldır ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.382).

TARTIŞMA

Tip 1 diyabet genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (7,8).

Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar-yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (9,10). En sık görülme yaşı 5-7 yaş ve pubertenin başladığı adölesan yaş grubudur. İlk zirve, okula başlanması ile pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonunun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (11). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 12.3±4.2 yıl bulundu, olgularımızın %69.3'ü pubertal idi.

Çoğu otoimmün hastalık kızlarda daha sık görülse de çocukluk çağında Tip 1 DM kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Tip 1 DM insidansının fazla olduğu bazı Avrupa ülkelerinde erkeklerde Tip 1 DM daha sık görülse de, Tip 1 DM insidansının düşük olduğu Avrupa kökenli olmayan toplumlarda Tip 1 DM kızlarda daha sık görülmektedir (12,13). Bizim çalışmamızda olguların %59.9'u kızdı.

Birçok otoimmün hastalığın diyabetle ilişkisi bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında otoimmüntiroidit ve çölyak hastalığı en çok karşılaşılan otoimmün hastalıklardır.

Otoimmüntiroidit genelde rutin tarama esnasında saptanır. Tip 1 DM'li erkeklerin %15'inde, kızların %20'sinde görülebileceği bildirilmektedir. Diyabetin süresi ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle Tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak otoimmüntiroidit açısından taranması önerilmektedir (14). Klinik bulgular; tiromegali, büyüme hızında yavaşlama, hipoglisemi sıklığında artış ve hipotiroidizme özgül bulgulardır (14). Olgularımızın %18.51'inde otoimmüntiroid hastalığı saptandı. Otoimmüntiroid hastalığı saptanan olguların 5 tanesinde subklinikhipotiroidi saptanırken hiçbir olguda klinik hipotiroidi görülmedi. Otoimmüntiroid hastalığı saptanan olguların tamamı kız ve pubertaldi. Diyabet süresi ile otoimmüntiroid hastalığı arasında ilişki saptanmadı.

Çölyak hastalığının Tip 1 DM'de görülme prevalansı %1.7-10 arasındadır (15). Karın ağrısı ve diyare gibi klasik bulgular olmayabilir, bu nedenle klinik bulgu olmayan olgularda da yıllık tarama önerilmektedir (14,16). Taramada doku transglutaminaz ve endomisyum antikorlarına bakılması önerilmekle birlikte, tanı için altın standart yöntem ince bağırsak biyopsisidir (17-19). Olgularımızın %6.7'sinde çölyak hastalığı saptandı ve glutensiz diyet başlanarak takibe alındı. Olgularımızda Çölyak hastalığı ile pubertal durum ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.

Hiperlipidemi ve hipertansiyon endotel hasarı ve plak oluşumuna neden olarak, diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimine neden olur (20). Olgularımızın %7.4'ünde dislipidemi, %9.2'sinde hipertansiyon saptandı. Diğer literatür bilgileri ile karşılaştırılmalı. Sizin grubunuzda az ya da fazla ise nedenleri tartışılmalı. Olgularımızda öncelikli tedavi olarak glisemik kontrolün sağlanması, yağ ve tuz alımının kısıtlanması ve egzersizin artırılması amaçlandı.

Diyabetin uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir (4). Tip 1 DM'de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonlar arasında nefropati, retinopati ve nöropati yer almaktadır (21). Mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak arttığı bildirilmektedir. Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (22). Olgularımızın ortalama diyabet takip süresi 3.89±2.3 yıldır ve olgularımızın diyabet süresi arttıkça mikroalbuminüri sıklığında artış tespit edildi.

Diyabetik nefropati batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedenleri arasındadır (19). Mikroalbuminüri varlığı hemen her zaman aşikar nefropatiye ilerlemeyi göstermez. Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikte varlığı tek başınamikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (22). Bizim olgularımızda 10 olguda mikroalbuminüri saptandı, mikroalbuminüri olan grupta hipertansiyon yoktu. Çalışmamızda aşikar nefropati tespit edilen olguya rastlanmadı. Mikroalbuminüri tespit edilen olgularda iyi metabolik kontrol, hipertansiyonun kontrolü, sigaradan, yüksek proteinli, yağlı diyetten kaçınma ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı (hiperkalemi izlemi) planlanarak olgular takibe alındı.

Diabetik nöropati çocukluk ve adölesan yaş grubunda nadir görülür (4). Çocukluk ve adölesan yaş grubunda metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir.

Çalışmamızda, olgularımızda nöropati saptanmadı ancak 25 olgumuzda EMG'de sinir ileti hızında yavaşlama tespit edildi. Olgularımızda metabolik bozukluğun düzeltilmesi amaçlanarak, nöropatiyi düşündürecek şikayetler (ağrı, yanma, sızı, uyuşma) ve fizik muayene bulguları (derin tendon refleksilerinde azalma, kas güçsüzlüğü, atrofi) açısından yakın takibe alındı.

Tip 1 DM'li çocuk ve adölesan yaş grubunda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan bir diğeri diyabetik retinopatidir (21). Ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde kazanılmış görme kaybının en sık nedenidir (4). Prevalansı çocukluk ve adölesan yaş grubunda % 4.6-14.5 arasında değişmektedir (23).

Gelişimindeki risk faktörleri, diyabet süresi, obezite, yüksek HbA1c (kötü metabolik kontrol), düşük hematokrit, yüksek trigliserid, düşük serum albümin düzeyi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmeye azalma olmasıdır (21). Bizim hiçbir olgumuzda diyabetik retinopati saptanmadı ancak hastaların erken ve tedavi edilebilir fazı olan asemptomatik dönemde yakalanması için yıllık tarama programı ile takipleri planlandı.

Sonuç olarak; Tip 1 DM hastalarında otoimmüntiroidit ve çölyak hastalığı sıklığı artmıştır. Bu nedenle, tiroid ve/veya gastrointestinal sisteme ait bulgularının olup olmamasına bakılmaksızın tüm Tip 1 DM hastaları otoimmüntiroidit ve çölyak açısından araştırılmalıdırlar. Böylece olgularda hipotiroidiye bağlı komplikasyonların önlenmesi, diyabetin metabolik regülasyonunun sağlanması ve ileri dönemde her iki otoimmün hastalığa bağlı olarak gelişebilecek malignitelerin erken tanınmasına olanak verecektir.

Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır.

Bu nedenle, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması, koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science, 2002:323-66.
2. Boucher BJ. Thyroid disease in young diabetics. *Lancet* 1982;2:774-5.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
4. Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. USA: Blackwell Publishing, 2005:436-73.
5. Coskun T. Hiperlipoproteinemili hastaların uzun süreli izlemi. *Katki Pediatri Dergisi* 1999;20:506-35.
6. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994;38:583-8.
7. Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Paterson AD, Crummel C, et al. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care* 2004; 27: 885-8.
8. Cordell HJ, Todd JA. Multi factorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995;11: 499-504.
9. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of insulin-dependent diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1st edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004:411-26.
10. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: Etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
11. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği, 2003:415-55.
12. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: The EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992;339:905-9.
13. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: An analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:275-91.
14. Cooke DW, Plotnick LP. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:427-49.
15. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: A multicentre study. *Acta Paediatr* 1996;412: 56-7.
16. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:101-11.
17. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:67-71.
18. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzier MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;107: E8.
19. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006;41: 513-30.
20. Renard CB, Kramer F, Johansson F, Lamharzi N, Tannock LR, von Herrath MG, et al. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 2004;114:659-68.
21. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F, (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003:611-52.
22. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1735-53.
23. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, Vol S, Robert N, Reach G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007;33:284-9.