

Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi

Long Term Monitoring of Type 1 Diabetes Mellitus

**Ayhan Abacı, Ece Böber,
Atilla Büyükgözü***

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Endokrin ve Adölesan Ünitesi, İzmir
*Acıbadem Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları, Endokrin ve
Adölesan Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ayhan Abacı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrin ve Adölesan Ünitesi
İnciraltı / 35340 / İzmir
Tel: +90 0232 412 36 30 Fax: +90 0232 278 84 11
E-posta: ayhan.abaci@deu.edu.tr

Alındığı Tarih/Received: 25.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 08.07.2008

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınçılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

Retinopati, nefropati ve nöropati tip 1 diyabetin sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Makrovasküler komplikasyonlar, periferik ve iskemik vasküler hastalıklardan oluşmakta olup, 30 yaş altında nadir görülmektedir. Tip 1 diyabet ile ilişkili diğer komplikasyonlar, büyüme yetersizliği, puberte gecikmesi, psikiyatrik bozukluklar, dermatolojik komplikasyonlar (Lipoatrofi, lipohipertrofi, necrobiosis lipoidica diabetorum), otoimmün hipotiroidizm ve celiac hastalığıdır. Çocukluk ve adolesan dönemde erken komplikasyonların ilerlemesinde ve gelişiminin önlenmesinde glisemik kontrol ve izlem en önemli tedavi yaklaşımıdır. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 111-8*)

Anahtar kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar, tarama

SUMMARY

The most common microvascular complications of type 1 diabetes include retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Macrovascular complications that predispose to ischemic and peripheral vascular disease are rare under the age of 30 years. In addition, growth retardation, delay of puberty, psychiatric disorders, dermatologic complications (lipoatrophy, lipohypertrophy, necrobiosis lipoidica diabetorum), autoimmune hypothyroidism, and celiac disease are the other complications associated with type 1 diabetes mellitus. In childhood and adolescence, monitoring and optimizing glycemic control is most important in management for preventing the development and progression of early complications. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 111-8*)

Key words: Type 1 diabetes mellitus, microvascular complications, screening

Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği, insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen, insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1,2).

Diyabetin uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Altta yatan otoimmün disregülasyona, tedavi rejimine ve hiperglisemi süresine bağlı olarak endokrin (otoimmün tiroidit ve adrenalitis) ve endokrin dışı (eklem hareket kısıtlılık sendromu, pubertal gecikme, boy kısalığı, hepatomegali, cilt komplikasyonları vb.) patolojilerin görülme sıklığı da yüksektir (2,3).

Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybı, sa-

katlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

Mikrovasküler Hastalıklar

Tip 1 DM' de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturmaktadır (3,4). Prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (4). Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimin-

deki etkisi literatürde halen tartışma konusu olmakla birlikte, birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir (5-7). Beş yaşından önce diyabet tanısı alan çocukların mikroalbuminüri ve retinopatisiz geçirdikleri süre, 5 yaşından sonra tanı alanlara göre yüksek bulunmuştur. Prepubertal dönemde geçirilen her diyabet süresinin retinopati riskini %28, puberte döneminde geçirilen diyabet süresinin ise retinopati riskini %38 artırdığı saptanmıştır (4,5). Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol önemli rol oynamasına karşın, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, displidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (4).

Ancak, son yıllarda diyabetin izlem ve tedavisindeki değişen stratejiler ile birlikte komplikasyon sıklığında azalma gözlemlenmiştir. Özellikle de 1993 yılındaki Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) raporundan sonra kullanımı giderek yaygınlaşan yoğun insülin tedavisi ile komplikasyonların görülme sıklığındaki düşüş ivme kazanmıştır (8). Konvansiyonel insülin tedavisi kullanılan diyabetik hastalarda, 1990 yılında yapılan bir çalışmada retinopati sıklığı %90, nefropati %52 ve nöropati %74 oranında rapor edilirken, 2003 yılındaki başka bir çalışmada retinopati sıklığı %41, nefropati %17 ve nöropati %29 oranında rapor edilmiştir (9,10).

Komplikasyonların gelişimindeki temel patojenik faktör hiperglisemidir. Hiperglisemi varlığında birçok biyokimyasal yol (oksidatif stres, glikolizasyonda artış, poliyol ve protein kinaz C sisteminin aktivasyonu vb.) aktive olarak komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (3,4,11,12). Biyokimyasal yolların aktivasyon kazanması sonucu hücrelerin yapısında ve fonksiyonunda önemli değişimler meydana gelmektedir. Örneğin, vasküler değişimler, organların hiperperfüzyonuna, bazal membran ve mezangial tabakaların kalınlaşmasına ve permeabilite değişikliklerine neden olmaktadır (4,11,13).

Diyabetik Retinopati

Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan yaş grubunda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (3,8,14). Ayrıca, ekonomik olarak gelişmiş olan ülkelerde kazanılmış görme kaybının en sık nedenidir (2). Prevalansı çocukluk ve adolesan yaş grubunda %4,6-14,5 arasında değişkenlik göstermektedir (15,16). On beş yaşından önce görülmesinin nadir olduğu, tanı anından 20 yıl sonra hastaların %50'sinde görüldüğü rapor edilmektedir (14). Metabolik kontrol, retinopatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış olan ilerleyişi durdurmaktadır (2).

Tanı anında görülme prevalansı tip 1 DM'de %0-3'tür (17). Hastalığın süresi ve metabolik kontrol ile yakın ilişkilidir. Tip 1 DM'li hastalarda tanı anından 20-25 yıl sonra hastaların hemen hemen %100'ünde retinopatik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmektedir. Gelişimindeki risk faktörleri, diyabet süresi, obezite, yüksek HbA1c (kötü metabolik kontrol), düşük hematokrit, yüksek trigliserid, düşük serum albumin düzeyi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati öyküsü ve tanı anında görmede azalma olmasıdır (3,8,17). Prepubertal dönemde görülmesi nadirdir. Prepubertal ve pubertal diyabet süresi aynı olan hasta grupları karşılaştırıldığında, pubertal dönemde görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (18). American Diabetes Association (ADA) grubu tarafından, prepubertal dönemde (<9 yaş) rutin tarama önerilmezken, 9 yaş üzerinde tanı süresi 3-5 yılı geçen hastalarda yıllık rutin tarama yapılması önerilmektedir (19). Yıllık tarama programı ile diyabetik retinopatili hastaların erken ve tedavi edilebilir fazı olan asemptomatik dönemde yakalanması amaçlanmaktadır (17).

Diyabetik retinopati tanısı, oftalmologlar tarafından dilate edilmiş pupillerin fundoskopik muayenesi ile konulur (1,4,17,20). Proliferatif ve non-proliferatif (pamuk atığı görüntüsü, yumuşak ve sert eksüda) karakterde olabilir (4,14,17,20). Proliferatif retinopatisi olan olgularda görme kaybı riski yüksektir (20). Bunun dışında retinopati tanısında, binoküler indirekt oftalmoskop ve biomikroskop, fundus fluoresein anjiyografi, laser Doppler flowmetre, laser oftalmoskop ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler de kullanılmaktadır (4,17).

Tedavi olarak, lazer fotokoagülasyon (primer tedavi) ve intravitreal steroid (triamsinolon) veya anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) enjeksiyonu uygulanırken, ileri olgularda vitreoretinal cerrahi yöntemleri de uygulanmaktadır (17).

Diyabetik Nöropati

Çocukluk ve adolesan yaş grubunda görülmesi nadirdir (2,3,8). Çocukluk ve adolesan yaş grubunda metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir.

Diyabetik nöropati için şu ana kadar birçok sınıflama yapılmıştır (Asimetrik-Simetrik, Periferik-Otonom) (13,21). İleri yaş, diyabetin süresi, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL, mikrovasküler komplikasyonların varlığı polinöropati için risk faktörleridir (3,13). Sıklıkla distal aksonal polinöropatinin klinik bulguları gözlemlenir. Yavaş ve ilerleyicidir. Myelinize ve myelinize olmayan küçük ve

büyük sinir fibrilleri etkilenir. Duyusal etkilenme bulguları motor etkilenme bulgularından daha belirgindir (13,21). Ancak, elektrofizyolojik çalışmalarda duysal etkilenme bulguları dominant olanlarda motor etkilenme de gösterilmiştir. Bulguların başlaması sinsi ve yavaş seyirlidir. Ayak ucundan başlar ve proksimale doğru yayılım gösterir. Alt ve üst ekstremitelerin distal kesimi daha sık etkilenir (alt ekstremit>üst ekstremit) (21). Eldiven-çorap tarzı duyu kaybı daha ön planda olup, klinik bulgular geceleri daha belirgindir (3,4,13,21). Önemli klinik bulguları; ağrı (derin ve yüzeysel), yanma, sızı, uyuşma, derin tendon reflekslerinde azalma, kas güçsüzlüğü ve atrofidir (3,4,21).

Patofizyolojik temelin nedeni tam bilinmemektedir. Birbirini etkileyen birden fazla faktörün rol oynadığı öne sürülmektedir (3,13). Primer patojenik faktörden ziyade hipergliseminin temel faktör olduğu öne sürülmektedir (21). Yüksek kan glukoz düzeylerinin nöronal hücreler üzerine toksik etkilerinin olduğu ve bu etkiyi de indirekt yol ile yaptığı öne sürülmektedir (13). Nöropati gelişim patogenezi Şekil 1'de ve aşağıda özetlenmiştir (11,13,21).

Diyabetik periferik nöropati için öne sürülen hipotezler aşağıda sıralanmıştır (3,4,11,13,21);

1. Kronik hiperglisemi (direkt glukoz nörotoksitesi)

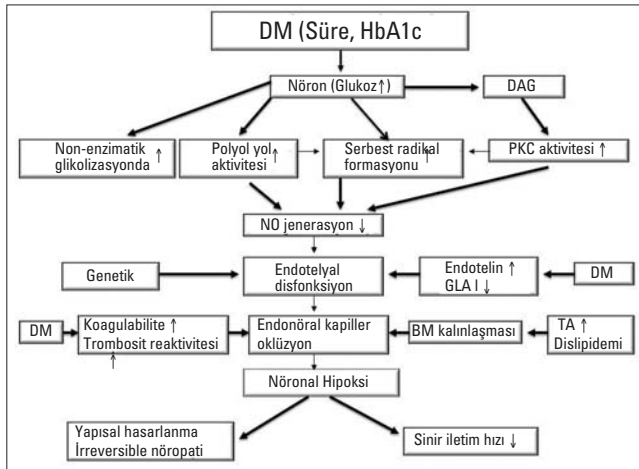
- Metabolik bozulma

a) Polyol yolunun hiperaktivitesi → Hücre içi osmolaritenin değişimi → Na-K-ATPaz aktivitesinin azalması → Aksonal transportun yavaşlaması

b) Piruvat Kinaz C (PKC) hiperaktivitesi → Vazokonstriksiyon → Nöronal iskemi

c) Non-enzimatik anormal glikolizasyon ve proteinlerin glikolizasyonu

d) Serbest radikal formasyonunun artması



Şekil 1. Nöropati gelişim patogenezi (13)

NO; Nitrik Oksijen, DM; Diabetes Mellitus, TA, Tansiyon Arteriyel, DAG; Di-Açıl-Glisero, BM; Bazal Membran, PKC; Piruvat Kinaz C, GLA; Gamma-Linolenik Asit)

2. Mikrovasküler disfonksiyon

- Nöronların prostaglandin sentezinin azalması
- Nöronal kan akım hızının azalması
- Endonöral iskemi

3. Nöronal büyüme faktörlerinin yetersizliği

4. Otonom aracılıklı nörotoksosite

Otonom Nöropati;

Otonom nöropati daha çok nöropatinin ileri safhasında gözlemlenmektedir (13). Otonom nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pupil ve terleme disfonksiyonu, karşıt hormonların hipoglisemi cevabında bozulmaya neden olan nöropati tipidir (3). Klinik bulguları; postural hipotansiyon, kusma, ishal, mesane parezisi, impotans, terleme bozukluğu, gastrik dolgunluk (13,21). Erişkin dönemde semptomatik ve subklinik otonom nöropati yüksek mortalite ve ani ölüm riski taşır. Aritmi ve uzamış QT ani ölüm için önemli bir risk faktörüdür (4,22). Otonom nöropatiyi değerlendirmede basit ve sık kullanılan testler pupil refleksi ve kardiyovasküler fonksiyon testleridir. Kan basıncındaki normal diüurnal ritmin bozulması ve nokturnal hipertansiyon otonom nöropati açısından önemli bulgudur (4).

Akut Diyabetik Polinöropati;

Sık görülmeyen ve alt ekstremitelerden başlayan ağrılı bir nöropati şeklidir. Kötu glisemik kontrole ve metabolik kontroldeki ani düzelmeye bağlı gelişen iki farklı klinik formu mevcuttur (21).

1. İnsülin Nöritis

İnsülin tedavisi ile metabolik kontrolün düzelmeye sürecinde görüldüğü ve kilo kaybı ile ilişkisi olduğu öne sürülmektedir. Nedeni tam bilinmemektedir. Uzun hiperglisemik bir dönemden sonra metabolik kontrolün hızla normale gelmesi öne sürülen hipotezdir (21).

2. Diyabetik Nöropatik Kaşeksi (Akut ağrılı diyabetik nöropati)

Metabolik kontrolün kötü olduğu hiperglisemik dönemde görülmektedir. Anoreksia ve istem dışı kilo kaybı ile ilişkilidir. Hiperglisemik nöropati olarak da ifade edilir. Yeni tanı veya kötü kontrollü diyabetli hastalarda görülmektedir (21,23).

Diyabetik Polinöropatiyi değerlendirmede kullanılan yöntemler (21);

- Öykü ve muayene
- Kantitatif duysal testler
- Elektrofizyolojik testler
- Otonom testler
- Sinir biyopsisi

Konvansiyonel sinir iletim hızları (vibrasyon algılama eşiği ve taktıl algılama eşiği) ile değerlendirmenin altın standart bir yöntem olduğu bildirilmektedir (13).

Diyabetik polinöropatide temel amaç metabolik bozukluğun düzeltilmesi, ağrıların giderilmesi ve gelişmiş olan komplikasyonların (diyabetik ayak, vb.) tedavisidir. Nöropatiye bağlı gelişen ağrıların tedavisinde tiamin, vitamin B12, pantotenik asit, vitamin E, trisiklik antidepresan (imipramin, amitriptylin, vb.), antikonvülsan (karbamazepin, fenitoin, gabapentin, pregabalin vb.), topikal capsaicin (%0,075), intravenöz lignocain ve oral mexiletin, opiatlar, γ -linoleik asit ve α -lipoik asit tedavileri denmektedir (4,13,21). Deneysel hayvan çalışmalarında aldoz redüktaz inhibitörleri ve intravenöz rekombinan nöral büyüme faktör tedavileri de denmektedir (4,11).

Diyabetik polinöropatide tarama önerisi ile ilgili süre net olmamakla birlikte, hastanın nöropatiyi düşündürecek şikayetlerinin ve fizik muayene bulgusunun olması nöropati açısından değerlendirmeyi gerektirir (4,20).

Diyabetik Nefropati

Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedenleri arasındadır (14). Tanıdan 25 yıl sonra görülmeye oranı %30-40 olarak rapor edilmektedir (2). Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakla beraber, 10-19 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda %40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun görüldüğü bildirilmektedir (24). Mikroalbuminüri varlığı hemen her zaman ağır nefropatiye ilerlemeyi göstermez. Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikte varlığı, tek başına mikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (4). İzole mikroalbuminüride 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak rapor edilmektedir (25). Gerilemede etkili olan en önemli faktörler mikroalbuminüri süresinin kısa olması, HbA1c düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyonun olmaması ve kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olmasıdır (26). Metabolik kontrolün düzenlenmesi ve hipertansiyonun kontrolü nefropatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış patolojinin ilerleyişini yavaşlatmaktadır (4). Sigaranın, nefropati gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve riski 7,9 kat artırdığı bildirilmektedir (26).

Adolesan hastalarda tanıdan 2 yıl sonra, prepubertal hastalarda tanıdan 5 yıl sonra nefropati açısından tarama önerilmektedir (4,20). Nefropatinin klinik olarak erken bulgusu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri hiperglisemi, egzersiz ve ateşli hastalıklardan etkilendiği için 3-6 aylık süreçte en az 2-3 örnekte pozitifliği gösterilmelidir (2,4). Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün (≥ 20 μ g/dakika) olarak tanımlanırken, makroalbuminüri (klinik albuminüri) ≥ 300 mg/gün (≥ 200 μ g/dakika) olarak tanım-

lanmaktadır (2-4,20). İyi metabolik kontrol, hipertansiyonun kontrolü, sigaradan ve yüksek proteinli ve yağlı diyetten kaçınmak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı (hiperkalemi izlemi), nefropatinin ilerleyişinin durdurulmasında veya gelişiminin önlenmesinde önemli tedavi yaklaşımlarıdır (2,3,8,14).

Makrovasküler Hastalıklar

Çocukluk yaş grubunda özellikle 30 yaş altında görülmesi nadirdir (2,4). En sık görülen vasküler hastalıklar koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır (2-4). Sigara, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir (2,3).

Dermatolojik Komplikasyonlar

Lipoatrofi

İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Hastaların %3'ünde görülmektedir. Tekrarlanan insülin enjeksiyon bölgelerinde ve aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi sonucu gözlenmektedir (insulinin lipolitik etkisi). İmmün kökenli olduğu ve immun sistemin lokal aktivasyonunun yağ hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek patolojiye neden olduğu öne sürülmektedir (3,27). Rekombinant teknoloji ile üretilen insülinlerin kullanımı ile sıklığı azalmıştır (1,3). Ancak yeni kuşak insülin analogları (detemir, glargin, lispro insulin) ile de geliştiği rapor edilmiştir (1,28-30). Lezyonun ağırlığı ile plazma anti-insulin antikör konsantrasyonları arasında yakın ilişki saptanmıştır. Enjeksiyon bölgelerinin düzenli rotasyonu ile lezyonlar birkaç yıl içinde düzelmektedir (3).

Lipohipertrofi

Tekrarlanan enjeksiyon travmalarına ikincil gelişen ve enjeksiyon bölgelerinde görülen cilt altı yağ dokusunun hipertrofisi ile karakterize lokal reaksiyonlardır (1,3,27). Enjeksiyon bölgelerinin yeterli rotasyonu yapılmaması sonucu görülür. Aynı bölgeye uygulanan enjeksiyonlar büyüme faktörlerinin serbest kalmasına neden olarak, dokuda sertleşmeye neden olmaktadır (lipohipertrofi). Bu bölgeler ağrının en az hissedildiği noktalar olduğu için daha çok tercih edilmekte ve bir kısır döngü oluşmaktadır (3). Enjeksiyonun erken döneminde görülebilir. Ancak, enjeksiyon bölgelerinin dinlendirilmesi ile kısa bir dönemde gerileme gözlenmeyebilir. Bu bölgeler, kozmetik problemlerin yanı sıra, kan şekeri kontrolünün sağlanmasını da güçleştirmektedir (1,3).

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Diyabet ile ilişkisi ve etyolojisi tam bilinmeyen nadir görülen bir patolojidir (2,3). Ancak sigara, proteinüri ve retinopati ile ilişkisi mevcuttur (3). Tüm diyabetik hastaların %0,3-1,6'sında görülmektedir. Hastaların 2/3'ünü tip 1 DM'li hastalar oluşturmaktadır. Diyabet tanısından yıllar önce de gelişebileceği bildirilmektedir. Herhangi bir yaşta görülmekle birlikte sıklıkla 4 ve 5'inci dekatlarda ve bayan hastalarda daha sık görülmektedir (27). Sıklıkla bilateraldir ve alt ekstremitelerin ön yüzlerinde görülen, yuvarlak-oval endürasyon gösteren plak benzeri lezyonlardır (3). Merkezi atrofik ve cilalanmış gibi parlak görünümündedir (3,27). Ülserasyon olguların %35'inde gözlemlenebilir. Nadiren enfekte olurlar ve birçok olguda lezyonlar ağrısızdır (3). Patolojik olarak kollajenin dejenerasyonu ve cilt altı yağ dokusunun granülomatoz inflamasyonu, kapiller bazal membran kalınlaşması ve lümen darlığı ile karakterizedir. Mikrovasküler değişiklikler ile ilişkili olduğu ve nöropatik bulguların eşlik ettiği bildirilmektedir (27).

Altı-12 yıllık bir süreçte yavaş yavaş düzelebileceği rapor edilirken, şu an için standart bir tedavisi yoktur (27). Mümkün olduğunca travmadan kaçınılmalı ve enfekte olduğunda tedavi edilmelidir (3). Bugünkü tedavi yaklaşımı olarak steroid tedavisi önerilmektedir. Bunun dışında pentoksifilin, oral aspirin, klorokin ve siklosporin gibi bazı ilaçların tedaviye dirençli olgularda kullanılabilirliği bildirilirken, lezyonları ağır olan olgularda deri greftlerinin de kullanılabilirliği bildirilmektedir (27).

Katarakt

A-Erken Katarakt

Yeni tanı alan semptom süresi uzun olan diyabetik hastalarda ve sıklıkla ketoasidozun iyileşme periyodunda görülmektedir (3,31,32). Dehidratasyon ve asidoza bağlı ozmotik ve biyokimyasal değişimlere ikincil olarak haftalar ve aylar içinde gelişmektedir (23,33,34). Hipergliseminin düzelmesiyle hızla düzeler (ortalama 7. haftada) (34). Literatürde düzelme saptanmayan olgular da bildirilmiştir (35,36). Tanı anında görmede bulanıklık tarifleyen veya diyabet öncesi belirti süresi uzun olan olgularında taranması önerilmektedir (37).

B-Geç Katarakt

Prevalansı %1 olarak rapor edilmektedir (38). Uzun dönemde kötü metabolik kontrole bağlı gelişir. Gelişiminde sorbitol yolu (aldoz redüktaz enzim hiperaktivitesi) sorumlu tutulmaktadır (3,31).

Sınırlı Eklem Hareketi Sendromu (Limited Joint Mobility)

İlk kez 1974 yılında Rosenbloom tarafından tanımlanmıştır (3). Nedeni tam bilinmemektedir. Kronik kötü glikemik kontrolün göstergesi olduğu öne sürülmektedir (2,39). Prevalansı %9-58 olarak rapor edilmektedir. Son yıllarda sağlanan metabolik kontrol ile görülme sıklığının 4 kat (%31'den %7'ye) azaldığı rapor edilmektedir. Tip 1 DM'nin erken ve sık görülen komplikasyonlarından biridir (3). Periartriküler konnektif dokunun sertleşmesi ve kalınlaşması karakteristik özelliğidir. Deri ve tendon yapılarındaki kollajen yapısının ilerleyici non-enzimatik glikolizasyonu sonucu gelişmektedir (2,3,39). En sık eli tutar; torakolomber, servikal ve büyük eklemlerde etkilenme görülebilir (3,39). Sıklıkla, elin 5'inci interfalangial ekleminde başlar ve radial bir yayılım gösterir (3). Eklem hareket kısıtlılığı ağrısızdır. En iyi muayene yöntemi avuç içlerinin aynı hizada birleştirilmesidir (Prayer bulgusu) (3,39). Mikrovasküler komplikasyonların habercisi olması açısından önemli bir belirleyici olup, saptandığında mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının 4 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (2,3,39).

Büyüme Geriliği ve Pubertal Gecikme

Tip 1 DM'li hastalarda ortalama glukoz kontrolüne rağmen büyüme geriliğinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (2). Özellikle günümüzde daha fizyolojik insulin analoglarının ve yoğun insülin tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır (3). Ancak, metabolik kontrolü kötü olanlarda büyüme hormon (BH) ve IGF-1 aksında bozukluk söz konusudur (2,3). Ortalama glukoz kontrolü ile BH sekresyonu artmakta, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri azalmaktadır (2,3,40). Uzun dönem metabolik kontrolü kötü olan diyabetlilerde büyüme geriliği ve puberte gecikmesi gözlemlenebilir (2,3). Bunun en iyi örneği Mauriac sendromudur. Bu sendrom ilk kez 1930 yılında Mauriac tarafından tanımlanmıştır (3). Büyüme geriliği, puberte gecikmesi, hepatosplenomegali (hepatosteatoz) ve dislipidemi en önemli karakteristik bulgularıdır (2,3).

Psikiyatrik Bozukluklar

Tip 1 DM'li hastaların %20'sinde anksiyete bozukluğu görülmektedir. Diyabet yaşı küçük olanlarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14). American Diabetes Association, 8 yaşından büyük tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak olası anksiyete ve depresyon açısından çocuk psikiyatristleri tarafından görülmelerini önermektedir (14,41).

Yeme Bozukluğu

Adolesan tip 1 DM'li kız olgularda, diyabetik olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir (2,3,42). Tip 1 DM'de anoreksia ve bulimia nervosa prevalansının %10-16 olduğu bildirilmektedir (43,44). Yeme bozukluğu; kötü metabolik kontrol, mikrovasküler komplikasyonların erken başlangıcı ve ilerleyişi ile ilişkilidir (2,45). Yeme bozukluğu olan adolesan hastalarda ortalama HbA1c (%9,4) değerlerinin, olmayanlara (HbA1c:%8,6) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (42). Özellikle adolesan hastalarda, kilo verme amacıyla insülin dozlarında ve öğünde atlama sık gözlemlenir. Bu nedenle, hedef kan şekere ulaşamayan, açıklanamayan kilo kaybı ve metabolik kontrolde bozulma olan adolesan hastalarda akılda tutulmalıdır (2,42).

Tip 1 DM ve Otoimmün Tiroidit

Tip 1 DM'de en sık görülen otoimmün hastalıktır (1). Tip 1 DM'li erkeklerin %15'inde, kızların %20'sinde görülebileceği bildirilmektedir (3). Genel olarak, tiroid antikorlarının pozitif saptanma prevalansı %7-40 iken, tiroid disfonksiyonunun %3-7 olduğu bildirilmektedir (14,46). Yaşları 20'nin altında olan 200 tip 1 DM'li hastanın tarandığı bir çalışmada, otoimmün tiroidit prevalansı %17,6 olarak saptanırken, bunların %77'si ötiroid, %11'inde subklinik hipotiroidizm, %3'ünde belirgin hipotiroidizm, %3'ünde subklinik hipertiroidizm, %6'sında ise belirgin hipertiroidizm saptanmıştır (47). Bulgular genelde siliktir ve rutin tarama esnasında saptanır. Diyabetin süresi ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle tip 1 DM'li hastaların yıllık olarak otoimmün tiroidit açısından taranması önerilmektedir (1,3). Genel olarak 12 yaşından sonra tüm tip 1 DM'li hastaların olası otoimmün tiroidit açısından klinik bulguları olmasa da yıllık taranması önerilirken, kız olguların 9 yaşından sonra taranması önerilmektedir (46,48,49). Tanı anında, tiroid antikor (Anti-TPO) ve diğer otoimmün antikorları negatif saptanan hastalarda, taramanın yıllık değil iki yıllık ara ile yapılması önerilmektedir (50). Klinik bulguları; tiromegali, büyüme hızında yavaşlama, hipoglisemi sıklığında artış ve hipotiroidizme özgü bulgulardır (1).

Tip 1 DM ve Gluten Enteropatisi

Tip 1 DM'de görülme prevalansı %1,7-10 arasındadır (51). Karın ağrısı ve diyare gibi klasik bulguları olma-

yabilir (1,3,14,52). Tip 1 DM tanısından kısa bir süre sonra, klinik bulgu olarak, açıklanamayan sık hipoglisemiler, kontrol edilemeyen metabolik kontrol, büyüme geriliği varsa rutin tarama önerilirken, bazı merkezler klinik bulgu olmayan olgularda da yıllık tarama önermektedirler (1,53). Taramada klinik bulgusu olmayan hastalarda duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olan doku transglutaminaz ve endomisyum antikorlarına bakılması önerilmektedir (1,52,54). Tanı için altın standart yöntem ise ince barsak biyopsisidir (14,54).

Tip 1 DM ve Otoimmün Adrenalitis

Tip 1 DM ile ilişkisi sık bildirilmemektedir. Otoimmün tiroidit ve gluten enteropatisi olan olgularda rutin tarama önerilmektedir. Klinik bulgular; sık açıklanamayan hipoglisemik ataklar, insülin ihtiyacında azalma ve adrenal yetmezlik bulgularıdır (hiperpigmentasyon, hipotansiyon, halsizlik vs.) (1).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. Diyabetli hastalardaki lipid düzeylerinin normal aralıkları diyabetli olmayan hastalardaki normal aralıktan farklı değildir. Kabul edilebilir total kolesterol düzeyi <170 mg/dl iken, LDL kolesterol için bu değer <110 mg/dl dir (55). Kolesterol düzeyi yüksek saptanan diyabetli hastada öncelikli tedavi olarak glisemik kontrolün sağlanması, yağ alımının kısıtlanması ve egzersizin artırılması amaçlanmalıdır (3,55). Ailesel hiperlipideminin varlığını ortaya koymak için tanı anından hemen sonra hastaların dislipidemi açısından taranması önerilmektedir. Adolesan döneme ulaşan tip 1 DM'li hastaların ise olası dislipidemi açısından yıllık taranmaları önerilmektedir (1). Yaşı 10'nun üzerinde olan, diyet tedavisi ile LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin altına düşürülemeyen, LDL kolesterol düzeyi 130-160 mg/dl arasında olan ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve buna bağlı erken ölüm riski taşıyan olgularda ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir. İlaç başlanan olgularda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'nin altında tutulması amaçlanmalıdır (1,55). Erişkin hastaların her yıl, 2 yaşın üzerinde tanı alan olguların tanı anında lipid profilleri normal ise her 5 yılda bir rutin taranması önerilmektedir (4).

Kaynaklar

1. Cooke D.W, Plotnick L.P. Manangement of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.p.427-49.
2. Norris A, Wolfsdorf J. Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. USA: Blackwell Publishing; 2005.p.436-73.
3. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, (eds). Pediatric Endocrinology. 4th ed. USA: Marcel Dekker; 2003.p.611-52.
4. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1735-53.
5. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
6. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998; 132: 790-4.
7. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 160-4.
8. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
9. Hauner H, Schubert J, Pfeiffer EF. Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus. Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University clinic. *Med Klin (Munich)* 1990; 85: 690-5.
10. Kozek E, Gorska A, Fross K, Marciniowska A, Citkowska A, Sieradzki J. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus--retrospective analysis. *Przegl Lek* 2003; 60: 773-7.
11. Malik R, Aristidis V. Diabetic Neuropathy. In: Johnstone M, Aristidis V (eds). *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2005.p. 381-401.
12. Nardin R, Freeman R. Diabetic Peripheral Neuropathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p.333-50.
13. Solomon T, Giurini J, Logerfo F. The Diabetic Food. In: Aristidis V (eds). *Diabetic Neuropathy*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc.;2006.p.105.
14. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41: 513-30.
15. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, 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.
16. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjostrom K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjotterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia* 1997; 40: 307-10.
17. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p. 291-318.
18. Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3: 39-44.
19. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 270-3.
20. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S, Trotta D, Verrotti A. Screening for vascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 57: 113-6.
21. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p.291-318.
22. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-901.
23. Yuen KC, Day JL, Flannagan DW, Rayman G. Diabetic neuropathic cachexia and acute bilateral cataract formation following rapid glycaemic control in a newly diagnosed type 1 diabetic patient. *Diabet Med* 2001; 18: 854-7.
24. Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients--Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med* 2001; 18: 402-8.
25. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.
26. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842-9.
27. Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract* 2006; 15: 427-30.
28. Del Olmo MI, Campos V, Abellan P, Merino-Torres JF, Pinon F. A case of lipoatrophy with insulin detemir. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 28: e20-1.
29. mpudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005; 28: 2983.
30. Al-Khenaizan S, Al TM, Al A, I. Lispro insulin-induced lipoatrophy: a new case. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 393-6.
31. Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child* 1997; 76: 118-20.
32. Phillip M, Ludwick DJ, Armour KM, Preslan MW. Transient subcapsular cataract formation in a child with diabetes. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32: 684-5.
33. Wilson ME, Jr., Levin AV, Trivedi RH, et al. Cataract associated with type-1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J AAPOS* 2007; 11: 162-5.
34. Butler PA. Reversible cataracts in diabetes mellitus. *J Am Optom Assoc* 1994;65(8):559-63.
35. Cornwell M, Lepre F. Acute irreversible cataracts in diabetes mellitus. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995; 23: 221-2.

36. White FA, Richert HM. Accelerated bilateral cataract formation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 186-7.
37. Montgomery EL, Batch JA. Cataracts in insulin-dependent diabetes mellitus: sixteen years' experience in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 179-82.
38. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 238-40.
39. Duffin AC, Donaghue KC, Potter M, et al. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 125-30.
40. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996; 39: 992-8.
41. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-42.
42. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 1563-6.
43. Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2005; 31: 572-83.
44. Verrotti A, Catino M, De Luca FA, Morgese G, Chiarelli F. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36: 21-5.
45. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336: 1849-54.
46. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 89-94.
47. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 27-31.
48. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieselich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-4.
49. Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 669-75.
50. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170-5.
51. De V, I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr* 1996; 412: 56-7.
52. 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.
53. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 101-11.
54. 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.
55. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents *Pediatrics* 1992; 89: 525-84.