

# Tip 1 Diyabet

## Type 1 Diabetes

**Ayhan Abacı\*, Ece Böber\*\*, Atilla Büyükgebiz\*\*\***

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı  
Endokrin ve Adölesan Ünitesi, \*Yrd.Doç.Dr., \*\*Prof.Dr.

Acıbadem Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrin ve Adölesan Ünitesi, \*\*\*Prof.Dr.

### ÖZET

Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Dünyada beş yaş civarındaki genel prevalans 1/1430, 16 yaşında ise 1/360 civarındadır. Ülkemizdeki prevalansı yaklaşık 1/2000'dir. Etiyolojisinde genetik ve çevresel birçok etken rol oynamaktadır. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile kendini gösteren tip 1 DM, insülin, egzersiz ve beslenmenin planlanması ile tedavi edilmektedir. Birçok farklı insülin rejimi yanısıra immünoterapi gibi yeni tedavi yöntemleri üzerinde de çalışılmaktadır. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 1-10*)

**Anahtar kelimeler:** Tip 1 diabetes mellitus

### SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease of childhood characterized by insulin insufficiency and hyperglycemia due to the destructin of the beta cells of the pancreas caused by autoimmune and non-immune mechanisms. The general prevalence of the disease in the world is 1/1430 around five years of age and 1/360 at sixteen. The prevalence in our country is approximately 1/2000. A number of genetic and environmental factors play a role in the etiology. Type 1 DM usually presents with polyuria, polydipsia, and weight loss and treatment consists of insulin, exercise, and nutritional planning. Alongside with various insulin regimens, research on new modes of treatment such as immunotherapy is continued. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 1-10*)

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus

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 insülopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1-5). Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insulitis tablosudur (6,7). Klinik bulgular, immünojenik bozuklukların ortaya çıkışından aylar-yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (5,7). Herhangi bir yaş grubunda görülmele beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7-15 yaşlarıdır (1). Otoimmünitenin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün kökenli Tip 1a, diyabetli olguların %90'nını oluşturur iken yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (5,8).

### Epidemiyoloji

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM görülme insidensinde ve prevalansında belirgin dramatik değişikliklerin

ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermiştir (1,4,5,7,9). Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (7,10). Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır (1,8). Amerika'da, tip 1 DM prevalansının 1.7-2.5/1000 iken insidensinin 15-17/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir (7,11).

Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODİAB) 1989-94 yılında yaptığı 44 Avrupa ve İsrail ülkesinin katıldığı çok merkezli insidens çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidensi 3.2/100000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidensinin yıllık artış hızı %3.4 olarak saptanmıştır. Çin'de ve Venazuela'da insidensi 0.1/100000 iken Sardinia'da 36.8/100000, Finlandiya'da ise 40/100000 olarak saptanmıştır. İsviçre, Norveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelanda'daki insidensinin >20/100000 olduğu bildirilmektedir (4,7,12). Görülme insidensinin 10-14 yaş arası daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidensi 2.52/100000 olarak bulunmuştur (8). Thailand'da, 1984-

1985 yılında tip 1 DM insidensi 0.2/100000 iken 10 yıl sonraki insidensinin 1.65/100000'e yükseldiği saptanmıştır (1). Tip 1 DM insidensinin 1997 yılına göre 2010 yılında %40 daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (1,10). İnsidensin bölgeler arasında bu kadar farklılık göstermesinin en önemli nedeni koruyucu HLA-DQ allellerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesine ve çevresel faktörlerin etkisine bağlı olduğunu düşündürmüştür (1,4).

Dünyada, tip 1 DM'nin çocukluk yaş grubundaki artış insidensi %2.4 olarak bildirilmektedir (13). Tip 1 DM'nin 5 yaş altında görülme insidensinin arttığı ve bu artışın 0-4 yaş arasında %4.8-6.3 iken, 10-14 yaş arası %2.1-2.4 olduğu saptanmıştır (10,14). Finlandiya'da yıllık insidens artışının %2.4 olduğu bildirilirken, İsviçre ve Norveç'de bu artışın %3.3 olduğu bildirilmektedir (9,11). Tip 1 DM insidensi gerek topluluklar arasında, gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle bölgesel farklılıklar göstermektedir (7,11,13).

Göçmen popülasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii'de yaşayan Japon ırkında tip 1 DM görülme sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal halkında tip 1 DM görülme sıklığının 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada'da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda tip 1 DM insidensinin İsrail'de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidensinin 20. yüzyılda, genetik şifte bağlı olarak kuzey Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken, birçok doğu Avrupa ülkelerinde artmış olan insidenste yavaşlama gözlemlenmiştir (4). En sık görülme yaşı 5-7 yaş ve pubertenin başladığı adolesan yaş grubudur. İlk zirve, okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, pubertedeki artış pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonunun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (1,8). Artan tip 1 DM insidensinin ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve çevresel faktörlerin de tip 1 DM gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (5,7).

## Etyoloji ve Patogenez

Etyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (1,2,5,7,9,15).

## Genetik Faktörler

Birçok ülke tarafından rapor edilen tip 1 DM insidansının giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (5,10,13,17). Ancak yapılan bazı çalışmalarda genetik havuzun stabil kalmasına rağmen bazı toplumlarda diyabet görülme insidensinin arttığına ve görülme yaşının küçüldüğüne de dikkat çekilmiştir (9,14). Bodansky ve arkadaşları, göçmen toplumlarda diyabetin görülme oranının, ülkelerine göre daha yüksek olduğunu ve çalışmalarında çevresel faktörlerin diyabet gelişiminde önemli bir faktör olduğunu vurgulamışlardır (18).

Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM'de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (19). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktörial olduğu öne sürülmektedir (2,7). Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır (1,7). HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20'sinde HLA dışındaki genlerin de (IDDM2, IDDM12 vs.) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (1,10,20).

Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15-20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2,7). Bir çalışmada, tip 1 DM olgularının birinci derece akrabalarının %8.5'inde (141/1641) tip 1 DM öyküsünün olduğu saptanmıştır (21). İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir (22). Tek yumurta ikizlerinde gelişme riskinin %30-50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6-10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir (4,7,23). Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin %2 olduğu bildirilirken baba diyabet ise çocukta diyabet görülme riskinin %7 olduğu bildirilmektedir (7,23). Bir başka çalışmada babanın tip 1 DM olmasının anneye göre çocuklarda tip 1 diyabet geliştirme riskini 1.8 kat artırdığı saptanmıştır (24). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de tip 1 DM gelişim oranının eşit olmaması genetik faktörlerin dışında çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu gösteren bir kanıt olduğu öne sürülmektedir (4,5).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir (1,7,10,22,25). Bu bölgeler tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60'ından sorumlu tutulmaktadır (7,26). Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogenezindeki fonksiyonlarının tam olarak rolünün ne olduğu anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rolleri olduğu kadar koruyucu rolleri de mevcuttur. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken HLADR3/DR4 pozitifliğinin tip 1 DM gelişimi için yatkınlaştırıcı genler olduğu öne sürülmüştür (7,22,25). MHC genleri, birçok HLA genlerini kapsayan class I, II ve III gen bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. MHC genleri bilinen en polimorfik genlerdir. Tip 1 DM ile ilişkisi gösterilen ilk genler HLA class I genleri olup daha sonraki yapılan çalışmalarda HLA class II genlerinin de tip 1 DM ile daha yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Şu an için tip 1 DM gelişiminde en önemli genetik faktör HLA class II genleri olup en önemli bilinenleri HLA DR, HLA DQ, HLA DP dir. Beyazlarda HLA-DR4-DQ8 ve HLA-DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5'in koruyucu genler olduğu saptanmıştır (2,4,27). Beyaz ırkta HLA-DQ antijenindeki aminoasit değişikliklerinin diyabet gelişimini etkilediği saptanmıştır. HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişim

riskini 100 kat artırdığı saptanmıştır. Heterozigot (Non ASP/ASP) yokluğunda tip 1 DM gelişim riskinin homozigot formuna göre daha az saptandığı bildirilse de normal (ASP/ASP) olanlara göre riskin yüksek olduğu saptanmıştır (1). Tip 1 DM hastalarının büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 class II antijenlerini taşımaktadır. Beyaz ırkta HLA DR3/DR4 heterozigot genotipi taşıyanlarda diyabet riskinin homozigot HLA DR4 ve HLA DR3 taşıyanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2,10,22). HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat arttığı saptanmıştır (1, 8). Ancak HLA DR3/DR4 genleri genel toplumun %50'sinde görülmektedir. Tip 1 DM hastalarının birçoğu HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenleri yönünden pozitif iken %30'unun HLA-DR3/DR4 heterozigotluğu gösterdiği ve koruyucu özellikte olan HLA-DR2 antijen pozitifliğinin %1'in altında olduğu saptanmıştır (7). Ayrıca tip 1 DM kişilerin yaklaşık %10'nunun HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu saptanmıştır (1). Bu da tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerin de diyabet gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir (7). Tip 1 DM'de yatkınlığı sağlayan ancak fonksiyonları tam olarak bilinmeyen HLA genleri ile ilişkisi olmayan yaklaşık 20 ilişkili gen ve bunlar içerisinde de fonksiyonları bilinen iki gen tanımlanmıştır. Bunlar, diyabete yatkınlığın %10'undan sorumlu olan ve 11p5.5. kromozomda yer alan IDDM2 ile 2q33 kromozomda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genleridir (1,7,28).

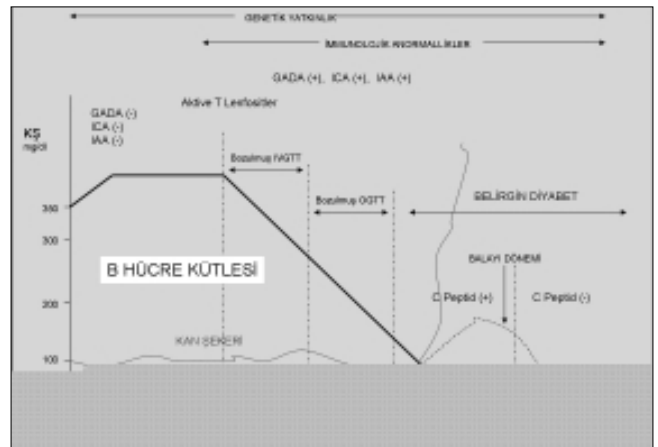
## Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (1,5,7). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş progresyonlu yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Ancak, hücrel immun yanıtın tip 1 DM gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır (7). Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (1,4,7). Küçük yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk 3 yılda pankreatik beta hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubundaki bu sürecin 10 yılda tamamlandığı öne sürülmektedir (1). Yaşamın ilk yılında geçirilen çoklu enfeksiyon sıklığının diyabet gelişme riskini azalttığı belirtilirken, perinatal enfeksiyonlara maruziyetin ise sıklığı artırdığı belirtilmektedir (1,17,29).

Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonundaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (1). Tip 1 DM geliştiren hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireysel değişkenlikler gösterebilmektedir (30,31). Küçük yaşta ve ağır klinik bulgu ile başvuran çocuklarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (31). Tek antikor pozitifliği olanlarda progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikor pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (1,32).

Tip 1 DM hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir; 1-çevresel faktörlere maruziyet, 2- T hücrelerinin uyarılması, 3- T hücrelerinin farklılaşması, 4- beta hücrelerinin haraplanması (1).

Tip 1 DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak bu antikorların, ailesinde tip 1 DM öyküsü olanların %3'ünde de pozitif olabileceği bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0.3-0.4 olduğu saptanmıştır (7,22,32). Tip 1 DM komplikasyonu nedeni ile ex olan hastaların yapılan otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır (4,33). Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (5,7). Radyoimmunoassay yöntemlerle kolaylıkla tanımlanabilen bu antikorların immün kaynaklı tip 1 DM tanısında önemli rolü olduğu saptanmıştır. Bu antikordardan bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (5,7,9). Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun kullanılması önerilmektedir (5). Bir veya birden fazla antikorların varlığı veya persistansı diyabetin klinik bulgularının ilerlemesinde ve yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır (5,7). Yeni tanı almış Tip 1 DM'li hastalarda antikordardan birinin pozitif saptanma oranı %95 iken, iki antikoron pozitif saptanma oranı %80, üç antikoron da pozitif saptanma oranının %25 olduğu saptanmıştır (5). Ancak bu antikordardan hangisinin patogeneze aktif rol oynadığı bilinmemektedir. Süregelen beta-hücre haraplanması pankreasın adacık hücrelerinden insülin sekresyonunun kademeli olarak azalmasına ve intravenöz glukoz tolerans testine 1. faz insülin sekresyon cevabının ve takipte de oral glukoz tolerans testinin bozulmasına neden olmaktadır (Şekil 1) (5,6,7,9).



Şekil 1. Tip 1 DM'nin gelişim evreleri (6)

Tip 1 DM gelişiminden sorumlu antikorların keşfinden sonra, diyabet gelişimi açısından %3.5-5 oranında risk altında olan bireylerde bu antikorlar tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Buna karşın tip 1 DM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu ailesel olmaktan çok sporadik hastalardır (1). Yeni tanı tip 1 DM bir hastada GAD65A antikor pozitifliği %60-80 oranında saptanırken, adacık antikor (ICA=Islet Cell Antibody) %70, adacık hücre yüzey antikor (ICA512A(IA-2)) antikorunun %40-60, insülin (IAA) antikorunun %35-60 oranında pozitifliğinin saptanma olasılığının olduğu bulunmuştur (1,5,34). Antikor pozitiflik oranlarının ve titrelerinin tip 1 DM gelişiminde bağımsız belirleyiciler olduğu bildirilmiştir. Hastanın yaşı küçükse, yakınlığı sağlayıcı HLA (DR3/4, DQB=302/DQB0201) genlerini taşıyorsa, IVGTT (intravenöz glukoz tolerans testi) testine 1. faz insülin cevabı bozursa, birden fazla antikor pozitifliği varsa ve titreleri yüksekse diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (1,7,34). IVGTT'de 1. faz insülin cevabında progresif kayıp gösteren bireylerin 5 yıl içinde diyabet geliştirme risklerinin %85'in üzerinde olduğu rapor edilmektedir (1). ICA titresi 40'ın üzerinde olanlarda 5-7 yıllık süreçte tip 1 DM gelişme riskinin %60-70 olduğu öngörülmüştür (32). Küçük yaşlarda ileri yaşlara göre adacık antikor pozitifliği diyabet gelişme riski açısından daha önemli olduğu bildirilmektedir. Genç yaşta adacık hücre antikor pozitif olanlarda diyabetin 10 yıllık süreçteki gelişim riski %90 iken 40 yaşta bu riskin %30'a düştüğü saptanmıştır (35). Tip 1 DM tanılı hastaların 1. derece akrabalarında tip 1 DM gelişimi açısından bireyler antikorların varlığına göre risk gruplarına ayrılmıştır. Beş yıllık süreçte, tek antikor pozitifliği olanlarda diyabet gelişme riskinin %20-25 olduğu bildirilirken, iki antikor pozitifliği gösterenlerde bu riskin %50-60, üç antikor pozitifliği gösterenlerde %70, dört antikor da pozitif olanlarda %80 olduğu saptanmıştır (35).

## Çevresel Faktörlerin Rolü

Çevresel faktörler tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmunitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmunitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynamaktadırlar (7,9). Bilinen en önemli olası çevresel faktörler; diyet, hijyen ve toksinlerdir. Genetik yakınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyet sıklığına ve süresine de bağlıdır (4).

Tip 1 DM çevresel ve irksal faktörlerden etkilenmesinin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın, güney ve kuzey yarım küresine yerleşmiş olan dünya ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında tip 1 DM epidemilerinin daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Ayrıca, mevsimsel faktörlerin özellikle adolesan yaş grubu tip 1 DM gelişiminde daha önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (1). Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemisi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (1,8,9). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmun sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını

karşılacak pankreatik rezervin azalması nedeniyle diyabet ile ilgili semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5,8).

Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür (5,7,9). Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (5,7,9). Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde tip 1 DM geliştiği ve %40'ında da takiplerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (1,17,36). Enterovirüs ailesinden olan Coxsackie B3 ve Coxsackie B4'ün, Citomegalovirus, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdukları bilinse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etiyolojik rolü halen bilinmemektedir (1,17). Özellikle Coxsackie B virus enfeksiyonunun diyabet gelişiminde önemli bir tetikleyici olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen kontrol grubu ve yeni tanı diyabetli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serolojik olarak herhangi bir fark saptanamamıştır (1,5). İlk 2 yaşta geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişim riskini artırdığı rapor edilmiştir (37,38). İsviçre ve Finlandiyadan yapılan çalışmalarda diyabet gelişen çocukların annelerinde Enterovirüs Immunglobulin M (IgM) pozitifliğinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanarak gebelikte geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (9,39). Ancak yapılan başka bir çalışmada gebelikte geçirilen enterovirüs enfeksiyonlarının tip 1 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (40). Coxsackie virüsünün PC2 proteini ile GAD65 antijeni, rubella virüsünün kapsid proteini ile 53 kd ağırlığındaki adacık hücre proteini moleküler benzerlikler göstermektedirler (1,7). Rotavirüs enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteininin de adacık hücre antikorlarının gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (1,5,7,41). Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonunun tip 1 DM gelişimindeki otoimmunitiyi tetikleme açısından bir ilişki saptanamamıştır (42). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmunitiyi tetiklediği öne sürülmektedir (5,9). Bir hayvan modeli oluşturularak yapılan çalışmada ise enfeksiyon ajanına maruziyetin diyabet gelişimindeki otoimmunitiyi tetiklemektense suprese ettiği saptanmıştır. Ancak bunun sadece bir örnek çalışması olduğu ve genelde bilinen bilginin enfeksiyon ajanlarının otoimmunitiyi tetiklediğidir. Viral ajanların otoimmunitiyi tetiklemesinin yanı sıra viral ajanların direkt olarak pankreasın beta hücrelerini harpladığı da öne sürülmüştür (5). Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılmasının tip 1 DM insidensini artırdığı da rapor edilmiştir (1,9). Özellikle 2. ayında aşılmalarda riskin doğumda aşılmalara ve aşılmayanlara göre yüksek olduğu hayvan çalışmasında gösterilmiştir (7). Ancak, Ulusal Sağlık Enstitüsünün raporunda ve bazı çalışmalarda tip 1 DM gelişme riski açısından ve çocukluk çağında yapılan aşı-

lamanın zamanı açısından herhangi bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (1,9,43-45).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmunitiyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popülasyona dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmunitiyeye karşı koruyucu olduğu saptanırken erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü v.s) riski artırdığı öne sürülmüştür (1,5,7,9,46,47). Hayvan modellerinde inek sütünün tip 1 DM gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (48, 49). Gerstein tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda, inek sütünün yenidoğana 3-4 aydan önce verilmesinin diyabet gelişim riskini 1.5 kat artırdığı vurgulanmıştır (50). Otoimmunitenin, inek sütünde bulunan bovin albuminin yapısında bulunan 17 aminoasitlik peptid ile adacık hücre 69 (ICA69) antijeni arasında olası moleküler benzerlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür (51). Ancak ICA69 antijenin pankreas dışında birçok organda bulunduğu ve bovin serum albumin anti-koru ile çapraz reaksiyona girdiği doğrulanmamıştır (7). Birkaç çalışmada da inek sütü proteini (bovin) ile otoimmunitenin arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır (52,53).

Tip 1 DM gelişiminin immunmodulatör etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür (7,54-56).

Finlandiya, dünyada diyabet insidensinin en sık görüldüğü ülke olup, özellikle daha az güneş ışınlarına maruz kalan kuzey kesimindeki insanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (54). Finlandiya'da vitamin D suplementasyonunun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında, vitamin D suplementasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 0.16 ve 1). Aynı çalışmada, infantlara yeterli vitamin D takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan tip 1 DM insidensinin azalabileceği öngörülmüştür (54).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde haraplanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlarda en önemlisi olan diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotocindir. Streptozotocin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmunitiyeye neden olarak haraplamaktadır (1,57,58).

## Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis

artarak açlık kan şekerlerinin yükselmesine neden olmaktadır (16). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüri neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır (7). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (16).

## Klinik Bulgular

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) (7). Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Bazı ülkelerde ve belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir ve bu durum tanıda güçlükler neden olabilmektedir. Buna karşın, tip 2 DM hastaların bazılarında semptomlar akut olabilmekte ve ketoasidoz bulguları ile karşımıza çıkabilmektedirler (19). Serum glukoz düzeyi renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (1,7,19). Çocuk ve adolesan yaşlarında diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (1,7-9,19). Diyabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji semptomu çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeniyle sık görülmemektedir (9). Diyabet gelişmiş hastalarda, kalori kaynağı olan glukozun büyük bir çoğunluğunun idrar yolu ile kaybı ve artan lipolize bağlı olarak subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır (1,7). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, kussmaull solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (1,9,16,19). Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmun haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurabilmektedirler. Adolesan yaş grubunda ise otoimmun haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmektedir (31). Tuvalet alışkanlığı kazanmış olgularda poliürinin ilk bulgusu enurezis nokturna olabilmektedir (1,9,16). Semptomların başlangıç döneminde artmış diyet almına rağmen olgularda artan katabolizmanın etkisi ve idrar-

la glukozun kaybı nedeniyle kilo kaybı görülmektedir (7,9,16). Pubertal dönemdeki kız olgularda diyabet tanısında mantar enfeksiyonlarına bağlı vaginit sık görülen bir semptomdur. Bunun dışında piyojenik deri enfeksiyonları ve kandida enfeksiyonları da görülebilmektedir (1,7,9,16). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apendisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere de maruz kalabilmektedirler. Diyabet gelişimi tetiklenmiş, insülin rezervi azalmış olan olgularda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan karışit hormonlar diyabet semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni tanı tip 1 DM olgularının %15-40'ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (1,7,9). Diyabetik ketoasidoza bağlı mortalitenin %0.5 olduğu ve ölümlerin %90'nın beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (7).

Yeni tanı tip 1 DM olguların %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacının 0.5 IU/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede insülin tedavisinin geçici olarak kesilmesine ilişkin görüşler farklılık göstermektedir. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM'i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0.1 U/kg/gün) inilmesi önerilmektedir. Balayı evresi ortalama 1-2 yıl sürmektedir (59). Bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamıştır ve halen bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (16,19).

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlar. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (19).

## Tanı

Klinik bulguların yanı sıra rasgele alınan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tanısı koydurur (1,9,16). Ancak obez hastalarda öncelikli olarak tip 2 DM düşünülmesi ve ekarte edilmelidir (1). Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olguların %24'nün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir (4). Tip 1 DM olguların çoğuna tanı için oral glukoz tolerans testinin yapılması şart değildir (9). Ayrıca obezitesi olmayan diyabet konusunda şüphe taşımayan olgularda otoimmün antikorlara bakılmasının tanı için zorunlu olmadığı da bildirilmektedir (1). Ancak diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çöliak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) araştırılması önerilmektedir (1,17,60).

Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülopati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fankoni sendromu gibi tübülopatiye neden olan patolojilerden ayırt edilmelidir (9,16). Stres faktörlerine bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde 800 mg/dl üzerine çıkan kan şekeri ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şekeri düzeyleri nadiren 300-400 mg/dl 'nin üzerine çıkmaktadır. Stres hiperglisemisi olan olguların insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği düşüncesi ile bu olguların uzun dönem olası persistan hiperglisemi veya diyabet açısından da takip edilmeleri önerilmektedir (9). Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak da hiperglisemiler görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stres faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılmasında önerilmektedir (9,16). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir (1).

## Tedavi

Yeni tanı tip 1 DM'li olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır (4). Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati vs.) minimuma indirmektir (61). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından çocuğun yaşı uygun ise çocuk da dahil olmak üzere aileye diyabet eğitimi verilmelidir (15,61).

Mümkünse tip 1 DM'li bireylerin eğitimi ve tedavisi pediatrik endokrinolog olan veya diyabet ile uğraşan ve bu konudaki bilgisi ve becerisi iyi olan pedyatristlerin olduğu diyabet merkezleri tarafından multidisipliner bir şekilde yapılmalıdır. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda telefonla ulaşılabilir olunmalıdır (1,15,62).

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması (7,61,63)

1. İnsülin tedavisi
2. Nütrisyonel yaklaşım
3. Egzersiz
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu
5. Hastalık durumlarında yaklaşım
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
8. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması
9. Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, Gluten enteropatisi vs.)
10. Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

## Tip 1 Diyabet Tedavisinde İmmunoterapi

Tip 1 DM gelişiminin temelini otoimmünite oluşturması nedeniyle hastalığın erken döneminde pankreasın insülin üreten

hücre rezervini korumak amacıyla siklosporin, azotioprin, prednizolon, antitimosit globulin gibi immünsüpresif tedavi yöntemleri denenmiştir (9,64,65). Ancak bu tedavi yöntemlerinin uzun dönemdeki komplikasyonları (toksik ve immünsüpresif etkileri) ve tedavinin kesilmesi ile otoimmün haraplanmanın tekrar başlaması nedeniyle uzun dönem diyabet tedavisinde başarılı olunamamıştır. Siklosporin tedavisi alan hastaların %5-47'sinde renal hasarın geliştiği rapor edilmiştir (65). Bunun dışında, regülatuar hücrelerin indüksiyonunu sağlayan ve patojenik T hücrelerini direkt olarak hedef alan anti-CD3 monoklonal antikor tedavisi de immünitenin baskılanması amacıyla kullanılmıştır. Modifiye monoklonal antikor tedavisinin 1. yılında hastaların büyük çoğunluğunda insülin üretimini ve metabolik kontrolün düzelttiği gösterilmiştir. İki yıllık kullanım süresince geçici ateş, kaşıntı, gastrointestinal rahatsızlık dışında önemli yan etkiler oluşturmadığı saptanmıştır (1,9,64).

## İnsülin tedavisi

Tip 1 DM, ağır insülin eksikliği ile giden ve yaşamsal fonksiyonların sürdürülebilmesi için insülin kullanılması zorunlu olan metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM tedavisindeki temel amaç, diyabetik olmayan bireylerdeki gibi mümkün olduğunca stabil plazma insülin düzeyi sağlamaktır. Dünyada, şu an için tip 1 DM tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her bir tip 1 DM olgusunun insülin tedavisi olguya ve aile düzenine göre ayarlanmalıdır (4,15,16,61).

Tip 1 DM'li bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak stabil, ketoz tablosunda olan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi cilt altıdır. Prepubertal çocukların total günlük insülin ihtiyaçları 0.75 IU/kg/gün iken pubertal yaş grubundaki artan insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı 1.0-1.5 IU/kg/gün dür (4, 61). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), "soluble" (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (Tablo 1) (61,66,67).

İnsülinin normalde vücutta enerji dengesinin sağlanmasında ve devamında önemli görevleri vardır. Vücudun temel enerjisi glukozdur. Glukozun en önemli kaynağı diyetle alınan karbonhidratlardır. İnsülin, normalde insülin reseptörlerini aktive ederek intravasküler mesafedeki glukozun intraselüler hücrelere girişini sağlamaktadır. Hücre içine giren glukoz enerji kaynağı olarak kullanıldığı gibi özellikle karaciğer, kas dokusu ve böbrekte glikojen olarak depo edilmekte veya lipogenez aktive ederek lipid sentezini artırmaktadır. İnsülin aynı zamanda karaciğerden glukozun salınımını inhibe ederek hepatik glikojen birikimine katkı sağlamaktadır. İnsülinin protein metabolizması üzerine de direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Hücrelerin büyümesinde ve proliferasyonunda da önemli görevleri vardır (15).

Tip 1 DM gibi insülin sentez defektinde diyetle alınan glukozun hücrelere taşınmasının gerçekleşmemesi ve artan hepatik glikojenolizis ve glikoneogenezisi sonucu hiperglisemi gelişmektedir (15). İnsülin eksikliği ve bunun sonucu artan insülin karşıtı hormonların etkisi ile hiperglisemi, hiperlipidemi, ve ketogenezis daha da artarak ileri dönemde ketoasidoz kaçınılmaz olmaktadır (16).

1922 yılından önceki yıllarda diyabet ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Ancak, 1922 yılında Banting ve arkadaşları tarafından insülinin sığır pankreasından purifiye edilerek keşfi diyabet tedavisinde yaşam kurtarıcı bir dönüm noktası olmuştur (15,61).

İnsülin tedavisindeki bir sonraki gelişme sık enjeksiyon aralıklarından kaçınmak ve hasta konforunu artırmak amacıyla birtakım insülin formülasyonları ile insülin etkisinin uzatılmasına yönelik çalışmalar olmuştur. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile "soluble" insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şekere yüksekliklerini karşılayan analog insülinlere (İnsülin aspart, Lispro insülin) bırakma eğilimi göstermektedir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir (Tablo 1) (68).

**Tablo 1. İnsülin tipleri**

Zaman	Başlama	Pik	Süre
<b>Hızlı etkili insülinler</b>			
Lispro	15-30 dk	30-90 dk	3-5 saat
Aspart	15-30 dk	30-90 dk	3-5 saat
<b>Kısa etkili insülinler</b>			
Regüler	30-60 dk	2-4 saat	6-8 saat
<b>Orta etkili insülinler</b>			
NPH	1-4 saat	5-10 saat	10-16 saat
Lente	3-4 saat	6-12 saat	12-18 saat
<b>Uzun etkili insülinler</b>			
Ultralente	1-4 saat	8-16 saat	18-22 saat
<b>Pik yapmayan uzun etkili insülinler</b>			
İnsülin Detemir	1-2 saat	Belirgin pik yok	20 saat >0.4IU/kg
İnsülin Glargin	1-2 saat	Belirgin pik yok	20-24 saat

İnsülin glargin (Lantus Aventis), solubulitesi nötral PH'da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülidir. İnsülinin A zincirinin 21. pozisyonundaki aspargin amino asidi yerine glisin amino asidinin yerleştirilmesi ve B zincirinin C terminaline iki arginin amino asidinin eklenmesiyle oluşturulmuştur. İnsülin glargin solubulitesinin ve absorpsiyonunun etkinlenmesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmektedir (69).

İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk), insüline 14 karbonlu orta zincirli yağ asidinin eklenmesi ile etkisi uzatılmış olan yeni kuşak bazal insülidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağımlıdır. Kiloya 0.4 IU/kg altında kullananlarda iki dozda verilmesi önerilirken bu dozun üzerinde tek doz başlanması önerilmektedir (66,70).

İnsülin preparatlarının etkileri belirlenen farmakodinamik özelliklerine rağmen uygulanan doz miktarlarının yanı sıra kişiden kişiye de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle her hastanın insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yüksek dozda insülin alan hastalarda beklenen etki süresi uzun olabilirken özellikle küçük çocuklarda uygulanan düşük dozdaki insülinlerin beklenen etki süreleri daha kısa olabilmektedir (61,66).

İnsülin tedavisi "split-mix" rejim ve "bazal-bolus" tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir (16,61).

Split-mix insülin tedavi rejimi kısa etkili "soluble" veya analog insülinlerinin orta veya uzun etkili insülinler ile belirli oranlarda karıştırılarak belirli saatlerde iki doz şeklinde uygulanmasıdır. İlk doz sabah uygulanırken diğer doz akşam uygulanmaktadır. Bu tedavi rejiminde kontrol edilemeyen hiperglisemilerin ve hipoglisemilerin daha sık yaşandığı bildirilmektedir. Uzun ve pik etkisi olan insülinlerin kullanımı, ön-görülemeyen hipoglisemiler nedeniyle ara öğünlerin alımını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle günümüzde artık hipoglisemi sıklığı daha az olan, daha esnek yaşam tarzı sunan ve daha fizyolojik olan bazal-bolus tedavi rejimleri kullanılmaya başlanılmıştır (61).

## Nutrisyonel Yaklaşım

Diyabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetli hastaların nutrisyonel planlaması önemlidir. Diyabetli bir hastaya nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyo-ekonomik durumu dikkate alınmalıdır (4,7,61). Diyabetli çocukların sağlıklı büyüme ve gelişmeleri için özel bir diyet planı yoktur (1,61). Ayrıca diyabetik olmayan diğer sağlıklı çocukların ihtiyacından farklı bir diyet uygulanması gerekliliği ile ilgili bir kanıt yoktur (4,61). Her bir çocuğun diyeti, çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir (1,4,16). Yaşına, boyuna ve ihtiyacına göre verilen kalori hastanın takiplerindeki büyüme ve gelişme ihtiyacına göre tekrar gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (4).

Hastalara önerilen kalori alımı hastaların yaşlara göre belirlenmiş standart tablo verilerine göre veya vücut yüzeylerine göre hesaplanarak verilmelidir (1). Genel olarak alınan toplam enerjinin %60-70'inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan alınması önerilmektedir (4). Alınan kalorisinin %50-60'ini karbonhidratlar, %30'unu yağlar, %15-20'sini proteinler oluşturmalarıdır (1,16,61). Alınan karbonhidratların da %70'inin kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca da şeker gibi basit karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (1,4,16). Kompleks karbonhidratların daha çok tüketilmesindeki amaç intestinal sistemden daha yavaş emilerek daha stabil kan şekeri sağlamasıdır. Basit şekerler ise kompleks karbonhidratların aksine daha hızlı emilmekte ve kan şekeri dalgalanmalarına ve "rebound" hipoglisemilere neden olmaktadır (8,16).

Diyabetli hastalarda kan şekeri stabilizasyonunun sağlanması açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların kullanımı yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Yağlardan elde edilen kalorisinin %10'nunun doymamış yağ asitlerinden %10'nundan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması ve diğer kısmının ise monosatüre yağlardan alınması önerilmektedir (1,16).

Alınması önerilen total kalorisinin %20'sinin sabah, %20'sinin öğlen, %30'unun akşam ana öğünlerde geri kalan kalorisinin %30'unun ise ara öğünlere eşit olarak paylaşılması önerilirken daha büyük çocuklarda sabah ile akşam alması gereken ara öğün alınmadığı takdirde öğünün öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir. Bunun dışında hastaların ara öğün alımları insülin rejimine ve hastanın özelliğine göre modifiye edilmelidir (1,16).

Diyabetik hastalarda metabolik kontrolün sağlanabilmesi için öğünler belirli saatlerde tüketilmeli ve içeriğinin büyük çoğunluğunun karbonhidrat olmasına dikkat edilmelidir. Bu açıdan, adolesan hastalar başta olmak üzere hastalara iyi bir nutrisyonel eğitim verilmelidir. Günümüzde tip 1 DM tedavisinde nutrisyonel alanda önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlileri esnek bir yaşam tarzı sunan karbonhidrat sayımı ve bazal-bolus insülin tedavisidir (61).

## Kaynaklar

1. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.
2. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.403-10.
3. She JX, Marron MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. Curr Opin Immunol 1998; 10:682-9.
4. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91.
5. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.



6. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9
7. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78.
8. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endokrinoloji ve Okuloloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
9. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker; 2003. p.611-51.
10. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11:873-6.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000; 23:1516-26.
12. LaPorte RE, Matsushima M, Chang YF. Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1995. p.37-46.
13. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-403.
14. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44:B3-B8.
15. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Manangement of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker; 2003. p.653-67.
16. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science; 2002. p.323-66.
17. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:429-37.
18. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transigratory population. *BMJ* 1992; 18:1020-2.
19. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>
20. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 1999; 21:164-74.
21. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:495-501.
22. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:69-89.
23. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002; 2:347-53.
24. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia* 1998; 41:1151-6.
25. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:279-91.
26. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14:111-28.
27. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:125-36.
28. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6257-65.
29. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991; 34:176-81.
30. Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:435-41.
31. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:101-7.
32. Schatz D, Krischer J, Horne G, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994; 93:2403-7.
33. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun* 1997; 10:257-60.
34. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:391-410.
35. Winter WE, Haris N, Schatz D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. 2002; 20:183-91.
36. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985; 7:170-6.
37. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonnrot M, Koskela P, Virtanen SM, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type 1 diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132:271-7.
38. Sadeharju K, Lonnrot M, Kimpimaki T, Savola K, Erkkila S, Kallioikoski T, et al. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia* 2001; 44:818-23.
39. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes* 1995; 44:652-7.
40. Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, et al. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 2002; 51:2568-71.
41. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49:1319-24.
42. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:511-5.
43. Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005; 294:699-705.
44. Hiltunen M, Lonnrot M, Hyoty H. Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? *Drug Saf* 1999; 20:207-12.
45. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108:E112.
46. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988; 37:1625-32.
47. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, et al. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes Care* 1991; 14:415-7.
48. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; 42:288-95.

49. Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000; 66:1501-7.
50. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17:13-9.
51. Pietropaolo M, Castano L, Babu S, et al. Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J Clin Invest* 1993; 92:359-71.
52. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA* 1996; 28:609-14.
53. Couper JJ, Steele C, Beresford S, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999; 48:2145-9.
54. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-3.
55. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417:77-80.
56. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51-4.
57. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 1989; 297:174-5.
58. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22:359-70.
59. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15:246-51.
60. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005; 54:41-8.
61. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.427-49.
62. Wolfsdorf JI. Improving diabetes control in adolescents. *Diabetes Care* 1999; 22:1767-8.
63. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients 1. *Am Fam Physician* 2006; 74:971-8.
64. Aly T, Devendra D, Eisenbarth GS. Immunotherapeutic approaches to prevent, ameliorate, and cure type 1 diabetes. *Am J Ther* 2005; 12:481-90.
65. Lipton R, LaPorte RE, Becker DJ, et al. Cyclosporin therapy for prevention and cure of IDDM. Epidemiological perspective of benefits and risks. *Diabetes Care* 1990; 13:776-84.
66. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:26-30.
67. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *Am Fam Physician* 2006; 74:971-8.
68. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev* 2001; 22:706-17.
69. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. *J Postgrad Med* 2005; 51:68-71.
70. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? *Int J Clin Pract* 2005; 59:730-9.