



Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu Çocuklarda Metabolik Kontrol Durumu ve Komplikasyonların Fetuin A ile İlişkisi

Şervan Özalkak^{ID1}, Semra Çetinkaya^{ID2}, Erdal Kurnaz^{ID2}, Elvan Bayramoğlu^{ID2}, Gülin Karacan Küçükali^{ID2}, Gülşah Demirci^{ID3}, Hasan Serdar Öztürk^{ID3}, Şenay Savaş Erdeve^{ID2}, Zehra Aycan^{ID4}

1 SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Diyarbakır, Türkiye

2 SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Ankara, Türkiye

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara, Türkiye

4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji, Ankara, Türkiye

Geliş: 11.03.2022; Revizyon: 23.02.2023; Kabul Tarihi: 28.02.2023

Öz

Giriş: Tip 1 diyabetes mellitus (T1D); mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen kronik bir hastalıktır. Hepatositlerde sentezlenen Fetuin A, vasküler hastalıkların bir belirteçidir. Bu glikoproteinin üretimi hiperlipidemi ve hiperglisemi ile artar. Çalışmamızda T1D'li çocuk ve adolesanlarda Fetuin A düzeyini etkileyen faktörler ile metabolik durum ve komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza en az 3 yıllık T1D tanılı çocuklar ile yaş ve cinsiyet benzer sağlıklılar dahil edildi. Olgular son bir yıllık HbA1c düzeylerine göre metabolik kontrol olarak, alt gruplara ayrılarak, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı, istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışma T1D'li 74 (37'si kız) ve 37 sağlıklı kontrol (19'u kız) 111 kişiden oluşuyordu. T1D'li olguların yaşları ortalama 15,03±3,03 yıl, sağlıklı kontrol grubunun ise 14,58 ± 2,72 yıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, VKİ, boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve puberte evreleri açısından istatistiksel olarak benzerdi (p>0,05). Tip 1 diyabetli olguların Fetuin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan önemli derecede yüksekti (p<0,001). İyi, orta ve kötü metabolik kontrollü T1D alt grupları arasında Fetuin A düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Ancak metabolik kontrole göre oluşturulan üç grubun ayrı ayrı olarak Fetuin A ortalamaları kontrol grubunun Fetuin A ortalamalarından istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,001). Komplikasyonu olan ve olmayan T1D'li hastaların Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). T1D'li olgular fazla kilolu olan ve olmayan olguların Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,422). Dislipidemi/hepatosteatoz durumuna göre T1D'liler karşılaştırıldığında Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tartışma ve Sonuç: T1D'li hastaların Fetuin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun anlamlı olarak daha yüksek (p<0,001) iken metabolik kontrole göre oluşturulan gruplarının Fetuin A düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). Sonuç olarak; literatürde T1D'li çocuklarda Fetuin A ile ilgili makale sayısı azdır. T1D'li çocuklarda Fetuin A ile kötü kontrol ve komplikasyonların ilişkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabet, fetuin A, metabolik kontrol

DOI: 10.5798/dicletip.1267174

Yazışma Adresi / Correspondence : Şervan Özalkak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi: Elazığ Yolu 10. Km Üçkuyular Mevkii 21070 Kayapınar/Diyarbakır, Türkiye e-mail: drservanoz@gmail.com

The Relationship between Metabolic Control Status and Complications and Fetuin A in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Objective: Type 1 diabetes mellitus (T1D); It is a chronic disease that can cause micro and macrovascular complications. Fetuin A synthesized in hepatocytes is a marker of vascular diseases. The production of this glycoprotein increases with hyperlipidemia and hyperglycemia. In our study, we aimed to determine the relationship between the factors affecting Fetuin A level and metabolic status and complications in children and adolescents with T1D.

Methods: Children with a diagnosis of T1D of at least 3 years and healthy people of similar age and gender were included in our study. The subjects were divided into subgroups as metabolic control according to their HbA1c levels in the last one year, and statistical analyzes were performed in comparison with healthy controls.

Results: The study consisted of 111 subjects, 74 (37 females) with T1D and 37 healthy controls (19 females). The mean age of the cases with T1D was 15.03±3.03 years, and 14.58±2.72 years in the healthy control group. Sex, BMI, height SDS, body weight SDS and puberty stages were statistically similar between the patient and control groups (p>0.05). Fetuin A levels of patients with type 1 diabetes were significantly higher than the healthy control group (p<0.001). There was no statistical difference between the good, moderate and bad metabolically controlled T1D subgroups in terms of Fetuin A levels (p>0.05). However, the Fetuin A averages of the three groups formed separately from the metabolic control were statistically higher than the Fetuin A averages of the control group (p<0.001). There was no significant difference between Fetuin A levels of T1D patients with and without complications (p>0.05). There was no significant difference between Fetuin A levels of cases with T1D and those with and without overweight (p=0.422). When T1D patients were compared according to dyslipidemia/hepatosteatosis status, no significant difference was found between Fetuin-A levels (p>0.05).

Discussion and Conclusion: Fetuin A levels of the patients with T1D were significantly higher in the healthy control group (p<0.001), whereas the Fetuin A levels of the groups formed compared to the metabolic control were not statistically different (p>0.05). In conclusion; The number of articles about Fetuin A in children with T1D is few in the literature. More studies are needed to evaluate the association of Fetuin A with poor control and complications in children with T1D.

Keyword: Type 1 Diabetes, fetuin A, metabolic control.

GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (T1D) daha çok çocukluk çağında görülmektedir. T1D; mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen kronik bir hastalıktır¹. T1D'li çocuklar, tanı anında genellikle zayıf veya normal kilodadır. Son yıllarda artan obezite insidansına paralel olarak vücut ağırlığı artışı ve insülin direnci gelişimi, özellikle glisemik kontrolü kötü olan T1D'li hastalarda belirgin bulgular haline gelmiştir². Hepatositlerde sentezlenen 60 kDa'lık bir protein olan Fetuin A (Alpha-2 Heremans Schmid glikoprotein), vasküler hastalıkların bir belirticidir. Fetuin A, kardiyovasküler hastalıklarda hem ağırlaştırıcı hem de koruyucu faktördür³. Fetuin A, ayrıca insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu artırarak insülin direncine neden olur⁴. Fetuin A üretiminin hiperlipidemi ve hiperglisemi ile

artması, bunun T1D komplikasyonlarını öngörmeye ve ayrıca kötü glisemik kontrolü izlemeye değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir⁵.

Metabolik sendromlu erişkinlerde ve çocuklarda serum Fetuin A seviyeleri yükselir⁵ ve obezite ve viseral yağlanma ile pozitif ilişkilidir⁵⁻⁸. Sekonder komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıktaki rolü tartışmalıdır^{3,9,10}. Fetuin A'nın insülin direncinin patogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamadı^{9,10}. Muhtemel etki mekanizmaları: Fetuin A, insülin reseptörü tirozin kinaz fosforilasyonu^{4,11} ve insülin hedef dokularında glukoz taşıyıcısı GLUT4'ün translokasyonu¹² ile etkileşime girerek insülin sinyalini inhibe eder. Ayrıca, lipid kaynaklı insülin direncini teşvik eden Toll like reseptör 4 (TLR4) ile etkileşime girdiği öne sürülmüştür¹³.

Diğer bir etki mekanizması, inflamatuvar sitokinlerdeki artıştan ve adiponektin inhibisyonundan kaynaklanır¹⁴.

Tip 1 Diyabetli çocuklarda Fetuin A'yı araştırmış az sayıda çalışma kısmen çelişkili sonuçlar bildirmiştir¹⁵⁻¹⁸.

Fetuin A T1D'li olgularda kötü metabolik kontrol ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir⁵. Çalışmamızda T1D tanısı en az 3 yıl olan çocuk ve adolesanlar ile benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı gönüllülerin Fetuin A düzeylerini çalıştık. Tip 1 Diyabetlileri metabolik kontrol durumuna (iyi, orta ve kötü kontrol) ve komplikasyon varlığına göre gruplandırarak karşılaştırarak Fetuin A düzeyini etkileyen faktörler ile metabolik durum ve komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bu çalışma ile literatürde T1D Fetuin A ilişkisini değerlendiren çalışmalar ile ilgili çelişkileri gidermek amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza en az 3 yıllık T1D tanılı çocuklar ile yaş ve cinsiyet benzer sağlıklılar dahil edildi. Olguların antropometrik verileri, tansiyon, glukoz, lipid profili, ALT, AST, HbA1c, spot idrar mikroalbumin, yüksek sensitif CRP (hsCRP) düzeyleri rutin kontrol verilerinden alındı. Çalışma için onam veren olgulardan ve sağlıklılardan fetuin-A düzeyi için ek kan alındı. Olgular son bir yıllık HbA1c düzeylerine göre; iyi (<% 7,5), orta (%7,5-9), kötü (>%9) metabolik kontrol olarak, alt gruplara ayrılarak, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı, uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) %15-84 persentil aralığında olanlar normal kilolu, %85-94 persentil olanlar fazla kilolu, VKİ'si \geq 95 persentil olanlar obez olarak tanımlandı¹⁹. Boy Z skoru -2'nin altında olması kısa boy, +2'nin üzeri uzun boy, -2 ile +2 arası normal boy olarak tanımlandı²⁰. Çalışma, 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında Ankara Dr Sami Ulus Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Hastanesi'nde vaka kontrol planında yapıldı. Çalışma raporlaması STROBE kılavuzlarına göre yapıldı²¹. Çalışma protokolü Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: E-16-1135 Tarih: 25/01/2017). Her katılımcı Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak bilgilendirilmiş onam formu imzaladı.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayara girildi ve SPSS 25.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Bulgular sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapmalar (SD) ve çeyrekler arası genişlik (ÇAG) olarak sunuldu. Normallik dağılımı Saphiro-Wilk ve varyansların homojenliği Levene testi ile incelendi. Demografik ve klinik verilerin karşılaştırılmasında nicel değişkenler için parametrik koşullarda bağımsız örneklemeler Student t testi ve tekyönlü varyans analizi (posthoc Tukey HSD) ve nonparametrik koşullarda Kruskal Wallis test, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi (gereğinde Fisher'in Exact testi) kullanıldı. Fetuin-A bazı laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiler Spearman's korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcılar

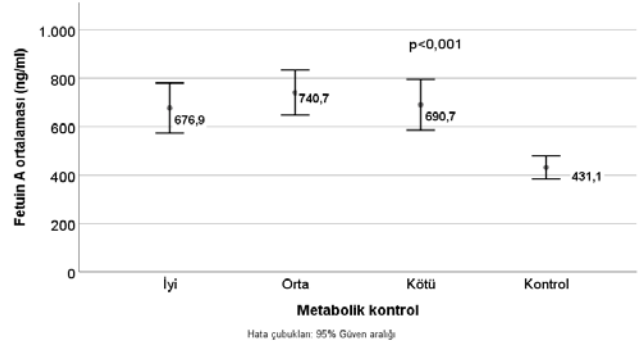
Çalışma T1D'li 74 (37'si kız) ve 37 sağlıklı kontrol (19'u kız) 111 kişiden oluşuyordu. Tip 1 diyabetli olguların yaşları ortalama $15,03 \pm 3,03$ yıl, sağlıklı kontrol grubunun ise $14,58 \pm 2,72$ yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, VKİ, boy SDS, vücut ağırlığı SDS ve VKİ SDS, 95. ve 85. persentiller ve puberte evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Tip 1 diyabet ve kontrol gruplarının demografik değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Tip 1 Diyabetli olguların Fetuin A düzeylerinin ortalaması ($709,57 \pm 242,79$ ng/ml) kontrol grubundan ($431,10 \pm 143,01$ ng/ml) çok daha yüksekti ($t=6,43$; $p < 0,001$).

Tablo I: Tip 1 DM ve kontrol gruplarının sosyodemografik değişkenlerinin karşılaştırılması.

		Gruplar					
		Tip 1 DM		Kontrol		t / χ ²	P
		Sayı / Ort.	% / SS	Sayı / Ort.	% / SS		
Cinsiyet	Kız	37	50,0	19	51,4	0,18	1,00
	Erkek	37	50,0	18	48,6		
Z skoruna göre boy	Kısa	3	4,1	1	2,7	2,00	0,53
	Normal	71	95,9	35	94,6		
	Uzun	0	0,0	1	2,7		
Z skoruna göre ağırlık	Düşük	2	2,7	1	2,7	3,21	0,17
	Normal	70	94,6	32	86,5		
	Fazla	2	2,7	4	10,8		
VKİ (kg/m ²)		21,99	3,29	21,40	4,31	0,80	0,43
Z skoruna göre VKİ	Zayıf	1	1,4	0	0,0	6,84	0,02
	Normal	72	97,3	32	86,5		
	Kilolu	1	1,4	5	13,5		
VKİ (95. persentile göre)	Küçük	68	91,9	30	81,1	0,12	
	Büyük	6	8,1	7	18,9		
VKİ (85. persentile göre)	Küçük	56	75,7	29	78,4	0,10	0,82
	Büyük	18	24,3	8	21,6		
Puberte evresi	1.	7	9,5	6	16,2	5,89	0,20
	2.	6	8,1	4	10,8		
	3.	5	6,8	5	13,5		
	4.	11	14,9	8	21,6		
	5.	45	60,8	14	37,8		

Tip 1 DM: tip 1 diyabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Tip 1 diyabetli hastaların metabolik kontrol durumları (iyi/orta/kötü) ve kontrol grubunun Fetuin A düzeyleri tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı (F=14,16; p<0,001). Posthoc Tukey HSD ile yapılan çoklu karşılaştırma analizlerine göre metabolik kontrole göre oluşturulan gruplarının Fetuin A düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). Ancak metabolik kontrole göre oluşturulan üç grubun ayrı ayrı olarak Fetuin A ortalamaları kontrol grubunun Fetuin A ortalamalarından daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak çok önemliydi (p<0,001) (Şekil 1).



Şekil 1. Metabolik kontrol durumu grupları ve kontrol grubunun Fetuin A (ng/ml) ortalamalarının karşılaştırılması.

Tip 1 diyabetli olguların demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 2.de verilmiştir. Yetmiş dört T1D'li olgunun 57'sinde (%77) komplikasyon yoktu. On olguda (%13,5) mikroalbuminüri, dokuz olguda (%12,2) hipertansiyon vardı. Komplikasyonu olan ve olmayan T1D'li hastaların Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Tip 1 diyabetli olgulardan insülin dozu günlük 1 ünite/kg'dan düşük olan 37 olgunun Fetuin A düzeyleri ortalama 689,8 ±233,5 ng/ml iken, günlük insülin dozu 1 ünite/kg ve daha fazla olan 37 olgunun Fetuin A düzeyleri ortalama 729,2±253,3 ng/ml saptandı (p=0,489). Tip 1 diyabetli olgular fazla kilolu olan (VKİ≥85 persentil) ve olmayan (VKİ<85 persentil) olguların Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,422).

Tablo II: Tip 1 Diyabetli olguların demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Ortalama±SD (minimum-maksimum)
Tanı yaşı (yıl)	7,3±3,5 (0,8-14,5)
Hastalık süresi (yıl)	7,8±2,6 (3,5-15,2)
Son kontrol insülin dozu(Ü/kg/gün)	1,01±0,26 (0,55-2,06)
Son kontrol HbA1c değeri (%)	8,3±1,5 (6,3-14)
Son bir yıllık ortalamala HbA1c (%)	8,0±1,3 (6,1-12,8)
İdrar mikroalbumin (mg/dl)	19,6±40,8 (1,3-322,7)
Total kolesterol (mg/dl)	174,9±37,8 (58-305)
LDL kolesterol (mg/dl)	96,6±27,6 (8-157)
HDL kolesterol (mg/dl)	58,8±13,5 (31,9-122)
Trigliserid (mg/dl)	101±49,5 (20-286)

Hastalık süresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, hipertansiyon ve hepatosteatoz varlığı kötü metabolik kontrolü olanlarda iyi ve orta gruplardan daha fazlaydı ($p<0,05$). Diğer değişkenlerle metabolik kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo III: T1DM hastalarının klinik özelliklerinin metabolik kontrol durumu ile karşılaştırılması

Özellikler	Metabolik kontrol			Test istatistiği	p
	İyi (n=22)	Orta (n=34)	Kötü (n=18)		
Cinsiyet, E/K	12/10	18/18	9/9	0,299	0,861
Pubertal/prepubertal	20/2	29/5	18/0	2,700	0,263
Yaş (yıl)	13,95 (5,20)	16,10 (5,70)	16,60 (2,90)	3,519	0,172
VKİ (kg/m ²)	22±3,5	21,5±3,3	22,7±2,9	0,783	0,461
VKİ SDS	0,19±1,0	0,29±1,06	0,28±0,99	0,068	0,935
Tanı yaşları (yıl)	7,15±3,8	7,45±3,7	7,28±3	0,452	0,954
Hastalık süreleri (yıl)	7,6±1,95	7,1±2,2	9,5±2,3	7,513	0,001
İnsulin dozları (Ü/kg/gün)	1,0±0,2	0,99±0,22	1,04±0,35	0,207	0,813
Sistolik KB (mmHG)	110,0 (20,0)	110,0 (10,0)	120,0 (20,0)	7,117	0,028
Diastolik KB (mmHG)	70,0 (20,0)	70,0 (10,0)	80,0 (10,0)	7,512	0,023
Hipertansiyon (var/yok)	0/22	3/31	6/12	9,399	0,06
ALT (Ü/l)	12,5 (5,0)	11,0 (4,0)	13,0 (16,0)	2,753	0,252
AST (Ü/l)	18,5 (6,0)	18,0 (5,0)	18,5 (8,0)	0,326	0,850
Mikroalbuminüri (mg/dl)	7,5 (10,63)	10,01 (12,99)	9,70 (23,60)	3,185	0,203
Mikroalbuminüri (var/yok)	1/21	4/30	5/13	4,232	0,134
Ürik asit (mg/dl)	3,7±1,09	3,3±1	3,6±1,16	0,794	0,456
Total kolesterol (mg/dl)	160,5±24	182,7±33,8	177,9±52,3	2,448	0,094
Kolesterol yüksekliği (var/yok)	2/20	10/24	4/14	3,240	0,218
LDL kolesterol (mg/dl)	88,8±21,3	103,3±26	93,7±33,6	1,990	0,144
LDL yüksekliği (var/yok)	0/22	7/27	2/16	5,393	0,059
HDL kolesterol (mg/dl)	54,5±11	59,6±10,8	62,5±19	1,884	0,160
Trigliserid (mg/dl)	88,6±39,5	101,1±48,9	115,5±59,4	1,477	0,235
Hepatosteatoz varlığı (var/yok)	4/18	1/33	8/10	13,328	0,001
Fetuin A (ng/ml)	676,9±234	740,6±265,5	690,7±211	0,525	0,594
HSCRP (mg/L)	0,19±0,16	0,2±0,2	0,26±0,17	1,075	0,347

± simgesinden önceki değerler ortalama sonraki değerler standart sapmadır, Parantezden önceki değerler ortanca parantezdeki değerler çeyrekler arası genişliktir. Tip 1 DM: tip 1 diyabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HSCRP: yüksek sensitif CRP

On altı olguda hiperkolesterolemi (total kolesterol>200 mg/dl), dokuz olguda LDL kolesterol yüksekliği (>130 mg/dl), on dokuz olguda trigliserid yüksekliği (>130 mg/dl), on üç olguda hepatosteatoz mevcuttu. Dislipidemi ve hepatosteatoz durumuna göre T1D'liler karşılaştırıldığında Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Metabolik kontrol durumuna göre; hastalık süreleri, son HbA1c düzeyleri, son bir yıl ortalama HbA1c düzeyleri, diastolik kan basıncı düzeyleri, ALT düzeyleri anlamlı farklı ($p=0,0001$), Fetuin A ise benzer bulundu ($p>0,05$).

Tip 1 diyabetli olguların Fetuin A ile bazı laboratuvar parametreleri arasındaki

korelasyon tablo 4'te verilmiştir. Fetuin A ile hsCRP arasında pozitif yönde hafif düzeyde istatistiksel olarak önemli korelasyon vardı ($r=0,26$; $p=0,029$). Diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

Tablo IV: Tip DM 1 hastalarının Fetuin A ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Fetuin A (ng/ml)		
	r	p	n
hsCRP	0,259	0,029	71
ALT (Ü/l)	0,090	0,446	74
AST (Ü/l)	0,053	0,652	74
Toplam kolesterol (mg/dl)	0,224	0,056	73
LDL (mg/dl)	0,224	0,056	73
Trigliserid (mg/dl)	0,198	0,093	73
HDL (mg/dl)	-0,019	0,874	73

ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

TARTIŞMA

Fetuin A üretiminin hiperlipidemi ve hiperglisemi ile arttığının gösterilmesi, Tip 1 diyabet komplikasyonlarını öngörmeye ve kötü glisemik kontrolü izlemeye değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir⁵. Tip 1 diyabetli çocuklarda fetuin a az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir¹⁵⁻¹⁸.

Çalışmamızda; T1D'li hastaların Fetuin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) bulundu. Tip 1 diyabete bağlı komplikasyonu olan ve olmayan, insülin dozu günlük 1 ünite/kg'dan düşük ve yüksek olan olgular ile fazla kilolu olan ($VKİ\geq 85$ persentil) ve olmayan ($VKİ<85$ persentil) olguların Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Reinauer ve ark.¹⁸ bizim çalışmamıza benzer şekilde, uzun süreli hastalığı olan normal kilolu ergen Alman T1D olgularında, Fetuin A seviyeleri metabolik kontrol, VKİ veya dislipidemi gibi insülin duyarlılığı ilişkili parametrelerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada¹⁸, Fetuin A düzeylerinin obez T1D grubunda insülin gereksinimleriyle ilişkili olduğu bulunmuş ve bu nedenle insülin direncinde rol

oynayabileceği öne sürülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda, fazla kilolu/obez T1D'liler ile normal kilolu T1D'ler arasında insülin dozları açısından anlamlı fark yoktu.

Tip 1 diyabetli hastaların Fetuin A düzeyleri sağlıklı kontrol grubunun anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) iken metabolik kontrole göre oluşturulan gruplarının (iyi, orta, kötü metabolik kontrol) Fetuin A düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). Metabolik kontrole göre oluşturulan üç grubun ayrı ayrı olarak Fetuin A ortalamaları kontrol grubunun Fetuin A ortalamalarından daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak çok önemliydi ($p<0,001$). Fetuin A üretimini hangi faktörlerin düzenlediği belirsiz olsa da, serbest yağ asitlerinin ve hipergliseminin Fetuin A ekspresyonunu arttırdığı ve insülin direncini indüklediği bildirilmiştir²². Bu durum Fetuin A'nın hiperglisemi ve kronik hastalık ile ilişkili ancak T1D'de metabolik durumu ve komplikasyonları öngörmeye iyi bir belirteç olamayacağını düşündürdü. Çalışmamızdaki T1D'li çocukların metabolik kontrol durumlarına ayrıldığı gruplar, sayıca az olduğu için anlamlı ilişki saptanmamış olabilir.

Şiraz ve ark.¹⁷ çalışmalarında; kötü kontrollü diyabette bağlı gelişen karotis intima media kalınlığı ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması ile ileride gelişecek komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ve T1D'e bağlı kronik komplikasyonların klinik ve/veya laboratuvar bulgularının başlangıcından önce Fetuin A düzeyinin ölçülmesiyle risk altındaki hastaların tanımlanabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ölçülmedi. Ancak çalışmamızda T1D'liler hiperlipidemi ve karaciğer yağlanması durumuna göre Fetuin A düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç Şiraz ve ark.'nın¹⁷ sonuçlarını destekler nitelikte değildi.

Ergenlik, hiperlipidemi, obezite ve hepatik steatoz gibi insülin direncini etkileyen birçok

faktörün, Fetuin A'nın insülin duyarlılığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisini değerlendirmek için, uzun izlem süresi olan daha geniş pediatrik T1D hasta gruplarında yapılacak çalışmalar ile tutarlı sonuçlar elde edilebileceğine inanıyoruz.

Sonuç olarak; literatürde T1D'li çocuklarda Fetuin A ile ilgili makale sayısı azdır. Tip 1 diyabetli çocuklarda fetuin a ile kötü kontrol ve komplikasyonların ilişkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: E-16-1135 Tarih: 25/01/2017). Her katılımcı Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak bilgilendirilmiş onam formu imzaladı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Aras B, Akın A, Yıldırım R, Unal E, Haspolat YK. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi (2019);46: 11:7.
2. Bacha F, Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:545-58.
3. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system. *Adv Clin Chem*. 2012;56:175-95.
4. Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:437- 43.
5. Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, et al. High glucose induces transactivation of the alpha2-HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:448-56.
6. Weghuber D, Mangge H, Hochbrugger E, Stulnig TM: Impact of age and metabolic syndrome on the adipokine profile in childhood and adult obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:363-7.
7. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al.: Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insülin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29:853-7.
8. Reinehr T, Roth CL: Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4479-85.
9. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, Duma D: Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:352-9.
10. Jensen MK, Bartz TM, Djoussé L, et al.: Genetically elevated fetuin-A levels, fasting glucose levels, and risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2013;36:3121-7.
11. Goustin AS, Derar N, Abou-Samra AB: Ahsgfetuin blocks the metabolic arm of insulin action through its interaction with the 95-kD β -subunit of the insulin receptor. *Cell Signal* 2013;25:981-8.
12. Iroz A, Couty JP, Postic C: Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia* 2015;58:1699-703.
13. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al.: Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012;18:1279-85.
14. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, et al.: Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One* 2008;3: e1765.
15. Abd El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M, El Shehaby A: Evaluation of fetuin-A and carotid intima-media thickness in adolescent type 1 diabetic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:287-92.

16. Chrysis D, Efthymiadou A, Mermigka A, Kritikou D, Spiliotis BE: Osteoprotegerin, RANKL, ADMA, and Fetuin-A serum levels in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017;18:277-82.
17. Şiraz Ü.G., Doğan M., Hatipoğlu N., Muhtaroglu S., & Kurtoğlu S. (2017). Can Fetuin-A Be a Marker for Insulin Resistance and Poor Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus?. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(4), 293-9.
18. Reinauer C., Reinehr T., Baechle C., et al. (2018). Relationship of Serum Fetuin A with Metabolic and Clinical Parameters in German Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Hormone research in paediatrics*, 89(2);73-81.
19. Nazlı EG. Obezitede beslenme. Özen H (Eds.) Soru ve cevaplarla çocuk beslenmesi. 1. Baskı. Akademi Yayınevi. 2015;374-85.
20. Yıldız M., Darendeliler F. Boy kısalığına yaklaşım. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitapevi*; 2021; 1. Baskı.; İstanbul. 160-174.)
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:1623-7.
22. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J*. 2010;429:451-62.