Adıyaman İlindeki Diyabetik Çocukların Epidemiyolojik Özellikleri*The Epidemiological Characteristics of Diabetic Children in the Province of Adıyaman*

Fatih İşleyen¹, Semih Bolu²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman

²Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Adıyaman

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Retrospektif olarak planlanan çalışma ile diyabetes mellitus (DM) tanısı alan 0-18 yaş arası hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Ekim 2016 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği'nde yeni DM tanısı konulan 78 olgu alındı. Hastalar, tanı yaşına ve diyabet türüne [Neonatal DM, Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY)] göre dört gruba ayrıldı.

BULGULAR: Diyabet tipleri açısından hastalar incelendiğinde 45 hastada Tip 1DM (%57,7), 13 hastada Tip 2DM (%16,7), 15 hastada MODY tip 2 (%19,2), üç hastada MODY tip 3 (%3,9) ve 2 hastada neonatal DM (%2,5) tespit edildi. Tip 1 DM'nin görülme yaşının sırasıyla 10-14 yaş (%35,6) ve 5-9 yaş (%31,1) grubunda zirve yaptığı görüldü. Cinsiyet açısından gruplar karşılaştırıldığında 0-4 yaş ile 5-9 yaş grubunda kız cinsiyet, 10-14 yaş ile 15-17 yaş grubunda erkek cinsiyet üstünlüğü mevcuttu. Tip 2DM'li hastaların 9'u (%69,2) kız, 4'ü (%30,8) erkek ve tanı anındaki yaş ortalaması 13,2±2,4 yıl idi. MODY olgularının 15'ini (%83,3) GCK-MODY ve 3'ünü (%16,7) HNF1A-MODY olgularının oluşturduğu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda Adıyaman ilindeki T1DM'li çocukların en sık 10-14 yaş arasında tanı aldığını ve hastalığın 10 yaş altında kızlarda, 10 yaş üzerinde ise erkeklerde daha sık ortaya çıktığını saptadık. T2DM'li çocukların ise ortalama 13,2 yaşında tanı aldığını ve bu hastalarda kız cinsiyet üstünlüğü olduğunu belirledik. Bölgemizde tüm diyabet nedenleri içinde monogenik diyabetin, özellikle de GCK-MODY'nin önemli bir yer işgal ettiğini gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Monogenik diyabet, Epidemiyolojik, Adıyaman

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Fatih İŞLEYEN. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adıyaman, Türkiye

E-posta: drfisleyen88@gmail.com

SUMMARY

INTRODUCTION: This retrospective study evaluated the clinical and laboratory findings and epidemiological characteristics of children diagnosed with diabetes mellitus (DM) aged 0-18 years.

METHODS: Seventy-eight subjects newly diagnosed with DM at the Adıyaman Training and Research Hospital between October 2016 and August 2018 were enrolled. Patients were divided into four groups based on age at diagnosis and type of diabetes [neonatal DM, Type 1 DM, Type 2 DM, and maturity onset diabetes of the young [MODY]].

RESULTS: Type 1 DM was determined in 45 patients (57.7%), Type 2 DM in 13 (16.7%), MODY type 2 in 15 (19.2%), MODY type 3 in three (3.9%) and neonatal DM in two (2.5%). The prevalence of type 1 DM peaked in the 10-14 (35.6%) and 5-9 (31.1%) age groups. Female gender predominated in the 0-4 and 5-9 age groups, and male gender in the 10-14 and 15-17 age groups. Nine (69.2%) patients with type 2 DM were girls and four (30.8%) were boys, and mean age at diagnosis was 13.2 ± 2.4 years. GCK-MODY constituted 15 (83.3%) of the 18 MODY cases, and HNF1A-MODY was diagnosed in three (16.7%).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Patients with type 1 DM in Adıyaman province were most commonly diagnosed at 10-14 years. The disease more commonly emerged in girls under 10 and in boys over 10. Children with type 2 DM were diagnosed at a mean age of 13.2 years, and female gender predominated among these. Monogenic diabetes, and particularly GCK-MODY, occupies an important place among all causes of diabetes in our region.

Keywords: Diabetes mellitus, Monogenic diabetes, Epidemiological, Adıyaman

Giriş

Diyabetes mellitus insülin salgılanmasındaki yetersizlikten ve/veya insülin direncinden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetes mellitusun mevcut sınıflandırması etiyolojiye dayanır. Diyabetes mellitus tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diyabetin diğer spesifik nedenleri ve gestasyonel diyabet tiplerini içerir. Tip 1 diyabet çocukları ve genç yetişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Tip 1 diyabetli çocuklar sıklıkla mutlak veya göreceli insülin eksikliği sonucunda poliüri, polidipsi gibi semptomlarla ve yaklaşık üçte biri diyabetik ketoasidoz ile başvururlar (2). Olguların yaklaşık %70-90'ından beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sorumludur (tip 1A) (3). Bu hastalar adacık hücre antikor (ICA), anti-insülin antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikor (anti-GAD), insülinoma ile ilişkili otoantijen 2 ve çinko taşıyıcı 8'ekarşı antikorlardan en az birinin varlığıyla tanımlanır (4). Olguların az bir kısmında ise beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği vardır (tip 1B). Mutlak insülin eksikliği nedeni ile tip 1 diyabetli hastalarda ekzojen insülin replasmanı gerekmektedir. Çocukluk ve gençlerde ortaya çıkan tip 2 diyabet beta hücrelerinde disfonksiyon ve insülin etkisine karşı direnç gelişimi ile karakterize, daha çok obezlerde görülen, sinsi başlangıçlı metabolik bir hastalıktır (5,6). Tip 2 diyabet genetik, fizyolojik ve çevresel olmak üzere çoklu etiyolojik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların tedavisi yaşam tarzı değişikliği, metformin ve gerekli durumlarda insülin tedavisinden oluşmaktadır (6). MODY, otozomal dominant olarak kalıtılan, çocukluk, ergenlik ve genç erişkin dönemde başlayan, esas olarak beta hücre işlevinde monogenik kusurlar sonucu oluşan ailesel diyabet formudur (7). MODY olguları tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır. MODY hastalarının klinik bulguları tip 1 ve tip 2 diyabete benzerlik gösterdiği için bu hastaların büyük çoğunluğu yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 DM tanısı almaktadır (8). Neonatal diyabetes mellitus (NDM) hayatın ilk altı ayı içinde ortaya çıkan, düşük insülin seviyeleri ve hiperglisemi ile karakterize olan, seyrek görülen bir diyabet tipidir ve yaklaşık 90.000-215.000 canlı doğumda bir görülür (10). Bu hastalarda tip 1 diyabet için spesifik olan otoantikörler negatiftir. Neonatal diyabet geçici ve kalıcı olmak üzere iki klinik alt tipe ayrılır (11). Geçici neonatal diyabet, tüm neonatal diyabetli olguların %50-60'ını oluşturur. Geçici neonatal diyabetli bebeklerde hiperglisemi genellikle yaşamın ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkar ve ortalama üç aydan itibaren spontan iyileşme gösterir (12). Kalıcı tip neonatal diyabet ise tüm neonatal diyabetli olguların %40 ile %50'sini oluşturmaktadır. Bu olgularda diyabet yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder (13).

Bu çalışmada Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alan diyabetli olguların başvuru ve izlemdeki klinik ve laboratuvar bulguları ile etiyolojik, epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde Ekim 2016-Ağustos 2018 tarihleri arasında diyabetes mellitus tanısı konulan yaşları 7 gün ile 17 yıl arasında değişen 78 hasta alındı. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda hastalara ait dosyalar incelenerek hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile epidemiyolojik özellikleri değerlendirildi. Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi etik kurulunun 23.10.2018 tarihli toplantısında 2018/7-2 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Dosya verileri yetersiz olan veya dosyalarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diyabet tanısı 'Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tanımladığı kriterlere göre konuldu. En az bir aile bireyinde 25 yaşından önce diyabet ortaya çıkması, yüksek kan şekeri seviyesine göre insülin düzeyinin düşük kalması, ailede en az iki nesilde benzer özellikler gösteren diyabet olması, teşhisten 5 yıl sonra insülin gereksinimi olmaması veya insülin tedavisi alan bir hastada ölçülebilir C-peptid düzeyinin saptanması ve diyabete obezitenin eşlik etmemesi durumunda MODY düşünülerek genetik inceleme istendi.

Hasta dosyalarından hastaların başvuru klinik semptom ve bulguları, cinsiyeti, diyabet tipi, diyabet tanı konulma tarihi, tanı anındaki mevsim ve takvim yaşı, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet izlem süresi ve günlük insülin dozu, diyabetik ketoasidoz durumu gibi demografik verileri ile laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Olgular tanı anındaki klinik tabloya ve yaşlara göre gruplandırıldı. Hastalar tanı yaşlarına göre ≤ 5 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-17 yaş olarak dört gruba ayrıldı. Tanı anındaki klinik tablo ile laboratuvar verilerine göre hiperglisemi (açlık glukoz >126 mg veya tokluk glukoz düzeyi >200 mg/dl olup ketozis (ketonemi ve ketonüri) ve/veya asidozu olmayan hastalar), ketozis (hiperglisemi ile birlikte ketozisi olup asidozu olmayan hastalar) ve diyabetik ketoasidoz (hiperglisemi ve ketozis ile birlikte metabolik asidozu (venöz pH <7.3 , HCO $_3^-$ <15 mmol/L ve ketonemi/ketonüri saptanması) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tanı anında ve yıllık rutin kontrollerde bakılan tiroid otoantikorları (anti-tiroid peroksidaz [anti-TPO] ve anti-tiroglobülin antikor [anti-TG]) ve çölyak otoantikorları (doku transglutaminaz IgA ve doku transglutaminaz IgG antikor) diyabete eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildi. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes'in (ISPAD) 2007 yılında glikozile hemoglobin (HbA $_{1c}$) hedef önerilerine göre metabolik kontrol değerlendirildiğinde, ortalama HbA $_{1c}$ $<7.5\%$ ise iyi metabolik kontrol, $7.5-9\%$ arası orta metabolik kontrol ve $\geq 9\%$ ise kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg) / boy (m) 2 formülü kullanılarak hesaplandı. VKİ değeri 18,5'in altında olanlar zayıf, 18,5–24,9 normal kilolu, 25–29,9 fazla kilolu, 30 ve üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik verileri karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testleri kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Bağımsız iki grup verilerinin karşılaştırılmasında grup dağılımı normal ise bağımsız gruplar t testi kullanıldı. İkiden

fazla grubun olduğu karşılaştırmalarda, veriler normal dağılım gösteriyorsa tek-yönlü ANOVA testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edilirken, sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 78 diyabetli hastanın 37'si (%47,4) kız, 41'i (%52,6) erkekti (E/K oranı 1,10). Diyabet tipleri açısından hastalar incelendiğinde 45 hastada T1DM (%57,7), 13 hastada T2DM (%16,7), 15 hastada MODY tip 2 (%19,2), üç hastada MODY tip 3, (%3,9) ve 2 hastada NDM (%2,5) tespit edildi. Çalışmaya alınan diyabetli hastalarımızın tanı anındaki yaş dağılımı 1 gün ile 17 yıl ($10,2\pm4,2$ yıl) arasında idi.

T1DM'li olguların 21'i (%46,7) kız ve 24'ü (%53,3) erkek (E/K oranı 1,14) idi. T1DM'li hastalar yaş gruplarına göre 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-17 yaş olarak dört gruba ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1:T1DM hastalarımızın klinik ve laboratuvar verilerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	0-4 yaş [n=7 (%15,6)]	5-9 yaş [n=14 (%31,1)]	10-14 yaş [n=16 (%35,6)]	15-17 yaş [n=8 (%17,8)]	P*
Kız, n(%)	5 (%71,4)	10 (%71,4)	4 (%25)	2 (%25)	0,021^a
Erkek, n(%)	2 (%28,6)	4 (%28,6)	12 (%75)	6 (%75)	
Kilo (kg)	13,5 $\pm$ 2,9	24,6 $\pm$ 7,1	41,1 $\pm$ 8,1	57,6 $\pm$ 7,4	0,001^b
Boy (cm)	96,4 $\pm$ 10,5	124,9 $\pm$ 13,7	150,2 $\pm$ 9,7	167,6 $\pm$ 7,1	0,001^b
VKİ (kg/m ²)	14,9 $\pm$ 1,7	15,5 $\pm$ 2,3	18,2 $\pm$ 2,8	20,5 $\pm$ 2,1	0,001^b
İzlem süresi (ay)	6,9 $\pm$ 5,4	6,9 $\pm$ 5,6	13,8 $\pm$ 7,1	8 $\pm$ 8,5	0,029^b
C-peptid (ng/mL)	0,30 $\pm$ 0,19	0,49 $\pm$ 0,54	0,74 $\pm$ 0,63	0,51 $\pm$ 0,26	0,261 ^b
İnsülin dozu (U/kg)	0,49 $\pm$ 0,38	0,66 $\pm$ 0,32	0,70 $\pm$ 0,35	0,84 $\pm$ 0,69	0,441 ^b
Tanı anındaki HbA1c(%)	9,7 $\pm$ 1,8	12,3 $\pm$ 2,3	12,8 $\pm$ 2,2	14,5 $\pm$ 2,3	0,002^b
İzlemde HbA1c ortalaması (%)	8,9 $\pm$ 0,9	10,9 $\pm$ 2,4	9,8 $\pm$ 1,3	12,4 $\pm$ 2,6	0,005^b
HDL (mg/dl)	37,8 $\pm$ 1,1	50,3 $\pm$ 16,9	43,5 $\pm$ 8	35,7 $\pm$ 7,8	0,057 ^b
LDL (mg/dl)	94	78,6 $\pm$ 27,6	81,9 $\pm$ 19	66,1 $\pm$ 24,9	0,431 ^b
Kolesterol (mg/dl)	138,4 $\pm$ 8,9	151,5 $\pm$ 34,4	145,3 $\pm$ 22,5	137,7 $\pm$ 17,1	0,683 ^b
Trigliserid (mg/dl)	160 $\pm$ 193,1	160,1 $\pm$ 175,9	151,5 $\pm$ 137,5	118,3 $\pm$ 108,6	0,948 ^b
Kan pH	7,28 $\pm$ 0,11	7,27 $\pm$ 0,19	7,20 $\pm$ 0,20	7,31 $\pm$ 0,09	0,588 ^b
HCO ₃ (mEq/L)	15,2 $\pm$ 5,9	17,3 $\pm$ 6,7	14,9 $\pm$ 7	19,5 $\pm$ 4,9	0,497 ^b
Tanı anında glukoz düzeyi (mg/dL)	480,6 $\pm$ 255,8	440,1 $\pm$ 172,9	481,3 $\pm$ 135,1	725 $\pm$ 284,6	0,017^b

^a,Ki-kare testi; ^b,Tek-yönlü ANOVA testi; Parametreler n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir.

* $p<0,05$

Tanı yaşının sırasıyla 10-14 yaş ve 5-9 yaş grubunda tepe yaptığı görüldü. Cinsiyet açısından gruplar karşılaştırıldığında 0-4 yaş ile 5-9 yaş grubunda kız cinsiyet, 10-14 yaş ile 15-17 yaş grubunda erkek cinsiyet üstünlüğü mevcuttu. Diyabet izlem süresi açısından gruplar kıyaslandığında 10-14 yaş grubunda diğer gruplara göre izlem süresi daha uzun saptandı ($p=0,029$). Tanı anındaki HbA1c ile izlemdeki ortalama HbA1c düzeyi ve tanı anındaki glukoz düzeyi 15-17 yaş grubunda diğer yaş gruplarına kıyasla daha yüksek olup anlamlı idi ($p<0,05$). C peptid, insülin dozu, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid, pH ve HCO_3 ortalamaları açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

T2DM'li hastalarda olguların 9'u (%69,2) kız ve 4'ü (%30,8) erkek olarak saptandı. T2DM'li hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $13,2\pm2,4$ yıl ve ortalama VKİ $26,4\pm4,3$ kg/m^2 idi. VKİ'ye göre olgular değerlendirildiğinde T1DM'li 30 hasta (%66,7) zayıf, 15 hasta (%33,3) normal kilolu ve MODY'li 12 hasta (%66,7) zayıf, 5 hasta (%27,8) normal kilolu, 1 hasta (%5,5) fazla kilolu idi. T2DM'li 3 hasta (%23,1) normal kilolu, 7 hasta (%53,8) fazla kilolu, 3 hasta (%23,1) ise obezdi. T2DM'li grup ortalama VKİ açısından diğer gruplarla kıyaslandığında, VKİ'nin T2DM grubunda belirgin olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 1). T1DM grubunda tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyi $12,5\pm2,6$ iken T2DM grubunda ise $9,5\pm2,9$ idi ve T1DM grubunda tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyi T2DM grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$). Hastalarımız izlemde metabolik kontrol açısından kıyaslandığında T1DM grubunda 1 hasta (%2,2) iyi, 11 hasta (%24,4) orta, 33 hasta (%73,4) kötü metabolik kontrollü iken T2DM grubunda ise 6 hasta (%46,2) iyi, 4 hasta (%30,8) orta ve 3 hasta (%23) kötü metabolik kontrollü idi (Şekil 1). T1DM grubundaki hastalarda belirgin olarak kötü metabolik kontrollü hasta üstünlüğü varken T2DM hastalarında iyi metabolik kontrollü hastalar çoğunlukta idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Şekil 1. T1DM ile T2DM hastalarımızın metabolik kontrol açısından karşılaştırılması

İnsülin direncinin bir bulgusu olan akantozis nigrikansı olan T2DM hastalarında serum insülin düzeyi $32,2 \pm 12$ mU/ml, olmayan hastalarda ise $13,3 \pm 6,5$ mU/ml tespit edildi. Akantozis nigrikans olanlarda olmayanlara göre serum insülin düzeyi daha yüksek idi ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,006$).

Tanı anında diyabetli hastaların %79,5'inde hiperglisemi, %52,5'inde ketoz ve %16,6'sında ketoasidoz mevcuttu. Ketoasidoz saptanan 13 hastadan 11'i T1DM tanılı iken 1 hasta T2DM ve 1 hasta ise NDM tanılı idi (Şekil 2).

Şekil 2. Diyabetik ketoasidozun diyabet tiplerine göre dağılımı

T1DM tanılı 45 hastanın 11'inde (%24,5), T2DM tanılı 13 hastanın ise 1'inde (%7,7) tanı anında diyabetik ketoasidoz mevcuttu. Diyabetik ketoasidoz saptanan tüm diyabetli grupta ortalama tanı yaşı $8,8 \pm 4,6$ yıl iken DKA olmayan grupta $10,5 \pm 4,1$ yıl idi ($p=0,195$). Tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyi açısından iki grup kıyaslandığında ise DKA saptanan grupta tanıdaki ortalama HbA1c düzeyi $12 \pm 2,6$ iken, DKA olmayan grupta ise $10,4 \pm 3,3$ olarak tespit edildi ($p=0,102$). MODY diyabet olgularının hiçbirinde ketoasidoz saptanmadı. Cinsiyet açısından diyabetik ketoasidoz hastaları kıyaslandığında 8 hasta erkek iken 5 hasta kız idi ve anlamlı fark saptanmadı ($p=0,478$).

Diyabet patogeneğinde rol aldığı öne sürülen anti-GAD, IAA ve ICA açısından T1DM olguları incelendiğinde 45 hastadan 8'inde (% 17,8) üç antikor da negatif, 33 hastada (% 73,3) en az bir otoantikor pozitif tespit edilirken dört hastanın (% 8,8) dosya bilgisine ulaşamadı. Hastaların 23'ünde (% 56,1) anti-GAD, 22 hastada (% 53,7) ICA ve altı hastada (% 14,6) IAA pozitif saptandı. Anti-GAD pozitifliği erkeklerde %40 (8/20) oranında iken kızlarda %71,4 (15/21) oranında idi ve kızlarda anlamlı olarak daha sık tespit edildi ($p=0,043$). Diyabetik ketoasidoz sıklığı diyabet otoantikorlarının tümünün

negatif saptandığı grupta %12,5 (1/8), bir otoantikorun pozitif olduğu grupta %11,8 (2/17), iki otoantikorun pozitif olduğu grupta %28,6 (4/14) ve üç otoantikorun da pozitif olduğu grupta ise %100 (2/2) oranında olup iki ve üç otoantikor pozitifliğinde DKA sıklığı diğer gruplara göre daha sık tespit edildi. Otoantikor pozitiflik sayısı arttıkça DKA sıklığı artmakta idi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,070$). Cinsiyet, tanı anındaki yaş ve HbA1c düzeyi açısından gruplar kıyaslandı ve anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. T1DM hastalarının diyabet otoantikor durumuna göre karşılaştırılması

	<u>Otoantikorlar</u> negatif [n=8 (%19,5)]	<u>Bir otoantikor</u> pozitif [n=17 (%41,5)]	<u>İki otoantikor</u> pozitif [n=14 (%34,1)]	<u>Üç otoantikor</u> pozitif [n=2 (%4,9)]	<u>p*</u>
Kız, n (%)	4 (%50)	6 (%35,3)	9 (%64,3)	2 (%100)	0,917 ^a
Erkek, n (%)	4 (%50)	11 (%64,7)	5 (%35,7)	0 (%0)	
<u>Diyabetik ketoasidoz</u> sıklığı (%)	12,5	11,8	28,6	100	0,070 ^a
Tanı anındaki yaş ortalaması (yıl)	8,8±4,5	11,5±4,2	9,1±4,4	8,3±6,6	0,348 ^b
Tanı anındaki HbA1c düzeyi (%)	13,3±3,8	12,4±2,8	12,1±1,6	12,4±2,7	0,785 ^b

^a,Ki-kare testi; ^b,Tek-yönlü ANOVA testi; Parametreler n (%) ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir
* $p<0,05$

T2DM'li 13 hastadan 9'unda(% 69,2) üç otoantikor da negatif iken, 5'inde (% 30,8) en az bir otoantikor pozitif saptandı. Hastaların dördünde (% 30,8) anti-GAD, üçünde (% 23,1) ICA ve birinde (% 7,7) IAA pozitif idi. Çalışmaya dahil edilen T1DM'li grupta dört hastada (%8,8) anti-TPO ve beş hastada (%11,1) anti-TG pozitif olup diğer diyabet gruplarına göre pozitiflik oranı daha sıktı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,709 ve 0,693). T1DM'li hastaların %27,2'sinde doku transglutaminaz IgA pozitif ve %29,5'inde ise doku transglutaminaz IgG pozitif bulundu. T1DM'li grupta diğer gruplara kıyasla çölyak antikor pozitifliği daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,326$). Diyabet otoantikorları açısından MODY olgularımız incelendiğinde

toplam 18 olgunun 17'sinde anti-GAD ve ICA antikorları negatif saptandı. IAA pozitifliği ise MODY tip 2 ve MODY tip 3 tanılı birer hastada mevcuttu.

T1DM'li hastalar diyabet tanısının konulduğu mevsim açısından karşılaştırıldığında 45 hastanın 19'unun (%42,2) kış mevsiminde, 10'unun (%22,2) ilkbaharda, 8'inin (%17,8) yaz ve 8'inin (%17,8) sonbahar mevsiminde tanı aldığı görüldü. T1DM tanı konulma sıklığı ilkbahar ve kış mevsiminde erkeklerde, yaz mevsiminde kızlarda fazla iken, sonbahar mevsiminde ise her iki cinsiyette eşit olarak belirlendi.

Diyabet hasta gruplarımız HDL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında MODY tip 2'li hastalarımızda ortalama HDL düzeyi $46,9 \pm 2,9$ mg/dl iken, T1DM'li hastalarımızda ise $44,1 \pm 2,1$ mg/dl olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,557$). Trigliserid düzeyleri açısından değerlendirildiğinde MODY tip 2 tanılı hastalarımızda ortalama trigliserid düzeyi $121,9 \pm 102,6$ mg/dl iken, T1DM'li hastalarımızda ise $149,1 \pm 102,6$ mg/dl olarak tespit edildi. T1DM tanılı hastalar ile kıyaslandığında MODY tip 2'li hastalarımızın ortalama trigliserid düzeyi daha düşük saptandı. Ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,611$).

Neonatal DM tanısı konulan iki olgumuzdan biri kız diğeri erkek idi. Kız hastamız 40. gestasyon haftasında sezaryen doğum ile 1380 gram olarak doğan, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ilk gün hiperglisemisi ortaya çıkan ve neonatal diyabet tanısı için gönderilen genetik tetkikinde PTF1A geninde g.23508437A>G homozigot mutasyonu tespit edilen ilk olguydu. Doğum sonrası ilk gün insülin tedavisi başlanan olgunun takiplerinde diyabet remisyonu gerçekleşmedi ve hasta kalıcı neonatal diyabet tanısı aldı. Erkek hastamız ise 35. gestasyon haftasında sezaryen ile 2200 gram, düşük doğum ağırlıklı olarak doğan, postnatal 75. günde acil servisimize diyabetik ketoasidoz ile başvuran ikinci neonatal diyabetli olgumuzdu. Yapılan genetik analizde ABCC8 geninde p.T1381N (c.4142C>A) missense mutasyon tespit edildi. İnsülin tedavisi alan hastanın takiplerinde kan şekerlerinde düşme başlayınca insülin tedavisi kademeli olarak azaltıldı. İki aylık tedavi sonrası insülin kesildi ve hastaya geçici neonatal diyabet tanısı konuldu. Her iki hastamızın da laboratuvar tetkiklerinde insülin ve C-peptid düzeyleri düşük ve diyabet otoantikorları ise negatif tespit edildi.

Çalışmamızda MODY'nin klinik ve laboratuvar kriterlerini taşıyan olgulardan GCK-MODY, HNF4A-MODY ve HNF1A-MODY'yi içeren gen mutasyon analizi istendi. Olguların 15'inde (%83,3) GCK-MODY ve 3'ünde (%16,7) hepatosit nükleer faktor-1 α (HNF1A) mutasyonu tespit edildi. GCK-MODY olgularında en sık (15 olgunun 12'sinde) p.M393T(c.1178T>C) mutasyonu saptandı.

Tartışma

Çocukluk döneminde farklı diyabet türleri görülmekle birlikte bunlar arasında en sık olanı tip 1 diyabettir (14). Tüm dünyada 20 yaş altı gençlerde tüm diyabet olgularının %85 veya daha fazlasını T1DM oluşturmaktadır (15,16). T1DM'nin yıllık insidansında %3,9' luk artış olduğu ve en yüksek artış oranının 5 yaş altındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmektedir (17). T1DM 5-7 yaş ve puberte

döneminde olmak üzere yaş dağılımında iki tepeli eğri göstermektedir. İlk görülen tepenin enfeksiyonlara, ikinci tepenin ise puberte döneminde cinsiyet hormonları, büyüme hormonu ve yüksek emosyonel strese bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (18,19). T1DM'nin zirve yaptığı yaş dağılımı bölgesel değişiklikler gösterebilmektedir. Türkiye'de Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından yapılan T1DM insidans ve prevelans çalışmasında yeni tanı diyabetli çocukların %40,6'sı 10-14 yaş, %25,7'si 5-9 yaş, %18,9'u 15-18 yaş ve %14,8'i 0-4 yaş arası olarak tespit edilmiştir (20). Demiral ve arkadaşları tarafından Eskişehir ilinde yapılan çalışmada T1DM sıklığının yaşla birlikte arttığı ve en sık 11-17 yaş grubunda tespit edildiği bildirilmiştir (21). Türkiye'nin kuzeybatı bölgesinde yapılan diğer bir çalışmada ise T1DM'nin 5-9 yaş ile 10-14 yaşları arasında yoğunluk gösterdiği saptanmıştır (22). Sosyoekonomik durumu, coğrafi bölge ve iklim yapısının farklı olduğu bölgemizde yaptığımız çalışmada ise T1DM'nin 10-14 yaşlar arasında zirve yaptığı, bunu 5-9 yaş grubunun izlediği görülmektedir. Diyabet hastalarında HbA1c ölçümü, glisemik kontrolün göstergesi olarak kabul edilmektedir. ADA (American Diabetes Association) verilerine göre T1DM'li çocuklarda hedef HbA1c düzeyinin %7,5'in altında tutulması önerilmektedir (23). Çalışmamızda son bir yıllık HbA1c ortalaması %9,2 olan hastalarımızın kötü metabolik kontrol sınıfında olduğunu saptadık. Ailelerin sosyoekonomik yapısının düşük olması, düzensiz poliklinik kontrolü ve yetersiz kan şekeri ölçümü gibi faktörler kötü metabolik kontrolün nedenleri olarak düşünüldü. HbA1c düzeyinin artışı ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında pozitif ilişki bulunduğu bilinmektedir (24). Çalışmamızda ise diyabet izlem süresinin kısa olmasına bağlı olarak nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar hastalarımızda saptanmadı. Ostman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada T1DM'nin görülme sıklığının geç sonbahar, kış ve erken ilkbahar döneminde arttığını bildirilmişlerdir (25). Çalışmamızda da T1DM tanısının en sık kış mevsiminde olduğu görülmüştür. T1DM'nin bu aylarda daha sık görülmesinde enfeksiyonların birincil rol oynadığı düşünülmektedir. Viral enfeksiyonların adacık hücrelerindeki hasarı tetiklediği ileri sürülmesine rağmen (19), Pundziute-Lycka ve arkadaşları bu teoriden farklı olarak yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin az olmasının T1DM gelişme riskini artırabileceğini bildirmişlerdir (26).

Otoimmün hastalıkların çoğu daha çok kız cinsiyeti etkilemekle birlikte, T1DM her iki cinsiyette hemen hemen eşit görülmektedir (27). Bununla birlikte T1DM insidansının yüksek olduğu Avrupa kökenli popülasyonda erkek cinsiyet üstünlüğü, düşük insidansa sahip diğer Avrupa kökenli olmayan popülasyonda ise kız cinsiyet üstünlüğü bildirilmiştir (28,29). Çalışmamızda ise 10 yaş altında kız cinsiyet, 10 yaş üzerinde ise erkek cinsiyet üstünlüğü saptanmıştır.

T1DM'li hastalarımızın en sık başvuru yakınmalarını hipergliseminin neden olduğu poliüri ve polidipsi oluşturmaktaydı. Başvuru sırasında DKA sıklığı ise %24,4 olarak tespit edildi. EURODIAB grubunun 24 merkezin katılımı ile gerçekleştirdiği çalışmaya göre Avrupa ülkelerinde T1DM'li hastaların ilk başvuruda ketoasidoz oranı %42 iken (30), ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise bu oran %27,1'den %48,5'e kadar değişmektedir (21,31). Beyin ödemi DKA'nın en ciddi komplikasyonudur. DKA ataklarının %1-2'sinde oluşur, morbidite ve mortalitesi yüksektir. Diyabete erken tanı konularak

DKA'nın önlenmesi, etkin hasta/aile eğitimi ve desteği ile DKA tekrarının önüne geçilmesi beyin ödemi insidansını azaltmanın en etkili yoludur (32). Çalışmamızda DKA ile başvuran hastaların izleminde tedavi gerektiren beyin ödemi komplikasyonu gelişmemiştir. Eğitim düzeyinin iyileşmesi ve kitle iletişim araçlarının diyabet farkındalığını artırması ve hastaların sağlık hizmetlerinden daha kolay faydalanması gibi faktörlere bağlı olarak ağır DKA ve beyin ödemi gelişiminin azaldığı düşünülmektedir.

T1DM hastaların çoğunda T hücresi aracılığı ile pankreas adacık beta- hücrelerinde yıkım ortaya çıkmaktadır. Bu yıkıma neden olan birçok antikor tespit edilmiştir. Fakat klinik uygulamada daha çok anti-GAD, IAA, ICA'lar istenmektedir. Demiral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 86 hastanın %71'inde (61 hasta) üç antikordan herhangi biri pozitif, % 53.4'ünde anti GAD, %37.2'sinde ICA, %26.7'sinde IAA pozitif tespit edilmiştir (21). Demir ve arkadaşları tip 1 diyabetli hastalarda en sık anti-GAD (%70), daha sonra sırasıyla ICA (%44.4), IAA (%42.6) tespit etmişlerdir (33). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda 45 T1DM'li hastanın 33'ünde (% 73,3) en az bir otoantikor pozitif tespit edildi. Hastaların 23'ünde (% 56,1) anti-GAD, 22 hastada (% 53,7) ICA ve altı hastada (% 14,6) IAA pozitif saptandı. Anti-GAD pozitifliği kızlarda, erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. Yapılan çalışmalarda tek otoantikor pozitifliği olanlarda diyabetin progresyonu daha yavaş seyirli iken çoklu otoantikor pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecin daha hızlı olduğu saptanmıştır (34,35). Elzbieta Niechciał ve arkadaşları pozitif antikor sayısı ile DKA'un şiddeti arasında önemli bir bağlantı olduğunu bildirilmişlerdir (36). Çalışmamızda iki ve daha fazla otoantikor pozitifliğinde DKA sıklığında artış olduğu görülmektedir. Antikor pozitifliğinin artması ile otoimmün yıkım sürecinin hızlanması hastaların tanıda DKA gibi ağır klinik semptomlarla başvurmalarına neden olabilir.

T1DM otoimmün bir hastalık olması nedeniyle çölyak ve tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı normal topluma göre fazla olup çölyak ilişkili antikor pozitifliği %8,6-10,8 ve tiroid otoantikor pozitifliği %8-11,8 olarak bildirilmektedir (33,37). Çalışmamızda anti-TPO antikor pozitifliği dört hastada (%8,8) ve anti-TG antikor pozitifliği beş hastada (%11,1) saptandı ve bir hastaya hipotiroidi tanısı konularak tiroid hormon tedavisi başlandı. T1DM'li hastaların %27,2'sinde doku transglutaminaz IgA antikor pozitifliği ve %29,5'inde ise doku transglutaminaz IgG antikor pozitifliği saptandı ve antikor pozitifliği olan hastalara yapılan endoskopi sonucunda beş hastada çölyak tanısı doğrulandı.

MODY gen mutasyonları toplumlar arası farklılıklar göstermektedir. MODY'nin en sık saptanabilen nedeni Çek Cumhuriyeti, Fransa, İtalya, Almanya ve İspanya'da glukokinaz (GCK) gen mutasyonları iken, Danimarka ve Hollanda'da ise hepatosit nükleer faktör-1α (HNF1A) gen mutasyonlarıdır (8). Çalışmamızda en sık saptanan MODY gen mutasyonları GCK, sonrasında ise HNF1A tespit edildi. Yapılan çalışmalarda GCK-MODY ve MODY-3'ün tüm MODY'lerin %90'ından fazlasını (38) ve GCK-MODY'nin tüm MODY'lerin %31-63'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (39,40). Çalışmamızda MODY'e neden olan gen mutasyonları arasında GCK gen mutasyon oranını (%83,3) diğer çalışmalara göre daha yüksek saptadık. Tüm MODY mutasyonları arasında GCK gen mutasyon oranının yüksek

saptanması, T1DM veya T2DM tanısı alan hastalarımızdan bazılarının aslında GCK dışı MODY olabileceğini düşündürmektedir. Diyabet tanısı konulan bir çocukta ayırıcı tanı oldukça önemlidir. MODY'nin fenotipi çocukluk çağında daha sık görülen T1DM ve T2DM ile benzerlikler gösterir. Pihoker ve arkadaşları moleküler olarak MODY tanısı alan çocukların %36'sının daha önce T1DM ve %51'inin ise T2DM tanısı ile takip edildiğini bildirmişlerdir (41). Bu nedenle T1DM veya T2DM tanıları ile takip edilen hastalar klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre MODY açısından da değerlendirilmelidir. Daha önce T1DM tanısı ile izlediğimiz üç hastada tanıdan bir yıl sonra devam eden düşük insülin ihtiyacı, otoantikörlerin negatif olması ve ailede üç kuşak diyabet öyküsü olması nedeni ile MODY düşünüldü ve genetik inceleme sonucu bu hastaların tanıları MODY 3 olarak değiştirildi. Fendler W. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HNF1A ve T1DM'li hastalara göre GCK-MODY'li hastaların HDL kolesterol seviyelerinin daha düşük saptandığı ve HDL kolesterol seviyelerinin GCK-MODY hastalarını bu iki diyabet tipinden ayırmada bir tanı aracı olarak kullanılabileceği fakat trigliserid seviyelerinin aynı faydayı sağlamadığı bildirilmiştir (42). Bununla birlikte GCK-MODY ile T1DM'li hastalarımızın HDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı fark saptamadık. Aksine T1DM'li hastalara göre GCK-MODY hastalarının trigliserid düzeyleri belirgin olarak düşüktü. Çalışmamızda tüm diyabet tiplerine göre MODY oranını yüksek (%23) tespit ettik. Bu yüksek oranı çalışmanın bölgedeki tüm diyabetli hastalar yerine sadece yeni tanı konulan diyabetli hastaları içermesine ayrıca doğum sayısının ülke geneline göre daha yüksek olduğu, kapalı bir toplumda yapılmış olması gibi faktörlere bağladık.

Tüm dünyada obezitenin artmasıyla birlikte gençlerde T2DM hem daha sık hem de daha erken yaşta görülmeye başlamıştır (43). 1990'lı yıllardan önce T2DM tüm diyabetli çocukların sadece %1-%2'sini oluştururken, obezitenin artması ile bu oran %22-%45'lere kadar yükselmiştir (44,45). T2DM'nin 10 yaş altında görülmesi çok nadirdir ve tanı alma yaşı ortalama 13 yaş olarak bildirilmektedir (44,46). Bu hastaların çoğu fazla kilolu veya obezdir (46). Çalışmamızda T2DM'li hastalarımızın ortalama tanı yaşı 13,2 yaş olup tüm 18 yaş altı diyabetli çocukların %16,6'sını oluşturmaktaydı. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın çoğu fazla kilolu ve obez grubunda yer almaktaydı. Akantozis nigrikans insülin direnci ve T2DM'ye işaret eden en önemli klinik bulgulardan biridir ve T2DM'li çocukların %50 ile %90'ında görülmektedir (47). Bununla birlikte T2DM'li hastalarımızın yalnız %15'4'ünde akantozis nigrikans mevcuttu. Hastalarımız arasında akantozis nigrikans sıklığının düşük saptanması muayenede hafif akantozis bulgularının göz ardı edildiğini düşündürmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde T2DM'nin kızlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (47). Çalışmamızda da T2DM'li hastaların %69,2'sini kızlar oluşturmaktaydı. T2DM'li hastaların başvuru kliniği değişkendir. Bazı çocuklarda rutin incelemeler sırasında hiperglisemi saptanırken bazılarında ise poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve halsizlik yakınmaları hastaların başvuru şikayetlerini oluşturabilir. Ağır formlarda hastaların %33'ü insülin eksikliğine bağlı ketonüri ve %5-25'i ise ketoasidoz ile karşımıza çıkabilir (46,47,48). T2DM'li 13 hastamızdan yalnız biri (%7.6) DKA kliniği ile başvurdu. Bu klinik tablo ile başvuru, bazen T2DM'li hastaların yanlışlıkla T1DM tanısı almalarına neden olmaktadır. Bu

nedenle ilk başvuruda T1DM tanısı alan hastaların daha sonra klinik ve laboratuvar veriler dikkate alınarak tekrar değerlendirilmeleri gerekir.

Neonatal diyabet otoimmün kaynaklı olmayan, monogenik bir hastalıktır. Geçici NDM olgularının saptanabilen en sık nedeni 6q24 kromozomunun genetik ve epigenetik mutasyonlarıdır (49). KCNJ11 ve ABCC8 genlerindeki heterozigot mutasyonlar da geçici neonatal diyabetin ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır. Kalıcı neonatal diyabetlerin ise yaklaşık yarısından KCNJ11 gen mutasyonları sorumludur (50). Daha nadir olarak INS ve ABCC8 genindeki, çok nadir olarak da IPF1, GCK, PTF1A, EIF2AK3, FOXP3, GLIS3, NEUROD1, RFX6, SLCA2, SLC19A2 genindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda 10 haftalık iken diyabetik ketoasidoz ile başvuran ve yaşamın 4. ayında diyabet remisyonu gerçekleşen geçici NDM'li erkek olguda ABCC8 gen mutasyonu, postnatal 2. günde hiperglisemi ortaya çıkan kalıcı NDM'li kız olguda ise nadir görülen PTF1A gen mutasyonu saptadık. İnsülin fetal büyümede önemli rolü olan bir hormondur. Bu nedenle insülin eksikliği olan NDM'li hastalarda intrauterin gelişme geriliği olabilir. Neonatal diyabetli iki olgumuzda da insülin eksikliği ile açıklanabilecek intrauterin gelişme geriliği mevcuttu.

Sonuç olarak çalışmamızda Adıyaman ilindeki T1DM'li çocukların en sık 10-14 yaş arasında tanı aldığını, bunu 5-9 yaş grubunun izlediğini ve hastalığın 10 yaş altında kızlarda 10 yaş üzerinde ise erkeklerde daha sık ortaya çıktığını saptadık. T2DM'li çocukların ise ortalama 13.2 yaşında tanı aldığını ve bu hastalarda kız cinsiyet üstünlüğü olduğunu belirledik. Genetik inceleme olanaklarının artması ile bu dönemdeki tüm diyabet nedenleri içinde monogenik diyabetin, özellikle de GCK-MODY'nin önemli bir yer işgal ettiğini gösterdik. Çalışmanın süresi diyabet dağılımını değerlendirmek için yetersizdir. Bölgede diyabet dağılımını, hastalığın insidansını ve prevalansını belirlemek için uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37:81–90.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016;39:13–22.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet 2014;383:69–82.
4. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. Immunity. Elsevier Inc.; 2010;32:468–78.
5. Tieh P, Dreimane D. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Indian J Pediatr 2014;81(2):165-9.
6. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. Pediatrics 2013;131:364–82.
7. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. Endocr Rev 2008;29(3):254-64.

8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diyabetologia* 2010;53(12):2504-8
9. Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C, Iughetti L, Bizzarri C, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* 2012;49(5):405-8.
10. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1276-82.
11. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29(3):265-91.
12. Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2011;2(3):158-69.
13. Ke Huang, Li Liang, Jun-feng Fu, Guan-pin Dong. Permanent neonatal diabetes mellitus in China. *BMC Pediatr* 2014;14:188.
14. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus(T1DM). *Autoimmun Rev* 2015;14(9):781-97.
15. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716-24.
16. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
17. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
18. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-97.
19. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:767-74.
20. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 2011;34(3):405-10.
21. Demiral M, Binay Ç, Şimşek E. Eskişehir ilinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016;59:14-20.
22. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abalı Z, Önal H, Sarıkaya S, Akgün A, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 May 23. doi: 10.4274/jcrpe.0025.
23. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2015. *Endocr Pract* 2015;21:1-87.
24. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.
25. Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekbom Schnell A, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med* 2008;263:386-94.
26. Pundziute-Lycka A, Urbonaite B, Dahlquist G. Infections and risk of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Lithuanian children. *Diabetologia* 2000;43:1229-34.
27. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007;8:6-14.
28. Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992;339:905-9.

29. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:275–91.
30. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001;44:75–80.
31. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:98–103.
32. Baker DJ, Drash AL, Escobar O. Diabetic Ketoacidosis. In: Fima Lifshitz (ed). *Pediatric Endocrinology*. Fourth Edition. New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. p 669-82.
33. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendereliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in İstanbul city. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:49-56.
34. 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.
35. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, 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.
36. Niechciał E, Rogowicz-Frontczak A, Piłaciński S, Fichna M, Skowrońska B, **Fichna P**, et al. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age and metabolic state in patients with newly diagnosed autoimmune diabetes. *Acta Diabetol* 2018;55(3):287–94.
37. Ardicli D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: Secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:635-41.
38. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011;343:d6044.
39. Larkin ME, Lorenzi GM, Bayless M, Cleary PA, Barnie A, Golden E. Evolution of the study coordinator role: The 28-year experience in diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *Clin Trials* 2012;9:418-25.
40. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes care* 2009;32(10):1864-6.
41. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):4055-62.
42. Fendler W, Borowiec M, Antosik K, Szadkowska A, Deja G, Jarosz-Chobot P, et al. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(3):321-7.
43. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014;14(8):508.
44. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381–9.
45. Kaufman F. Type 2 diabetes in youth: rates, antecedents, treatment, problems and prevention. *Pediatr Diabetes* 2007;8:4–6.

46. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith G. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2009;9:512–26.
47. Reihner T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013;4:270–81.
48. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1385–94.
49. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56(7):1930-7.
50. Dupont J, Pereira C, Medeira A, Duarte R, Ellard S, Sampaio L. Permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation in a Portuguese family: transition from insulin to oral sulfonylureas. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:367-70.