

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN NEDENLİ TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA EŞLİK  
EDEN DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SIKLIĞININ SAPTANMASI,  
OTOİMMÜN HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN DİYABETLİLERİN KEMİK  
MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Melek YAMAN ORTAKÖYLÜ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN NEDENLİ TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA EŞLİK  
EDEN DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SIKLIĞININ SAPTANMASI,  
OTOİMMÜN HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN DİYABETLİLERİN KEMİK  
MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Melek YAMAN ORTAKÖYLÜ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. AYFER ALİKAŞİFOĞLU

ANKARA

2019

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesindeki katkılarından dolayı tez danıőmanlıđını yürüterek benden desteğini esirgemeyen, tecrübe ve bilgisini benimle paylaőan değerli hocam Prof. Dr. Ayfer Alikayıfoğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek aldığım değerli hocalarıma, bana her zaman destek olan sevgili eőime ve aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Yaman Ortaköylü, M. İmmün nedenli Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların sıklığının saptanması, otoimmün hastalığı olan ve olmayan diyabetlilerin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.**

Tip 1 diyabet olguların %90-95'inde beta hücrelerinin otoimmün yıkımı mevcuttur. Tip 1 diyabetliler, kronik otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, otoimmün hepatit, vitiligo gibi otoimmün ve diğer hastalıkların görülmesi açısından yüksek risk altındadır. Diyabet ve osteoporoz birlikteliği literatürde sıkça tartışılmaktadır. Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tip 1 diyabetlilerde mikrovasküler komplikasyonların ya da çölyak hastalığı gibi komorbiditelerin kemik sağlığını olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir. Ancak çocuk ve adölesan yaş grubundaki diyabetlilerde çölyak hastalığı ve kronik otoimmün tiroidit varlığının etkilerini gösteren kapsamlı araştırmalar mevcut değildir. Bu çalışmada Ocak 2004 ile Ekim 2018 tarihleri arasında hastanemizde Çocuk Endokrinoloji bölümünde tip 1 diyabet tanısı ile izlenen, tanıda ve izlemde en az bir diyabet otoantikoru pozitif saptanan çocuk ve adölesanların diyabete eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıklarının saptanması, ilave olarak eşlik eden çölyak hastalığı veya kronik otoimmün tiroiditi olan ve olmayan diyabetlilerin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 639 tip 1 diyabetli dahil edildi. Diyabetlilerin cinsiyeti, boy ve vücut ağırlığı, boy standart sapma skoru, vücut kitle indeksi ve z skoru, diyabet tanı yaşı, diyabet tanısı ile takip edilme süresi, diyabet tanısı sırasında veya izleminde tespit edilen diyabete özgü otoantikor pozitiflikleri, diyabet tanısında HbA1c düzeyi, hastanemizde takip edildikleri sürede HbA1c ortalaması, izlemdeki sürede gelişen mikrovasküler komplikasyonları, eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları kaydedildi. Diyabeti olan 50 (grup 1), diyabet ve kronik otoimmün tiroiditi olan 10 (grup 2), diyabet ve çölyak hastalığı olan 14 (grup 3), diyabeti, kronik otoimmün tiroiditi ve çölyak hastalığı olan 2 (grup 4) olguya Lomber KMD ölçümü yapıldı. Diyabetlilerin tanı

yaşı ortalama  $7,93 \pm 4,0$  yıl idi. Diyabetlilerin izlem süreleri ortalama  $3,92 \pm 3,7$  yıl, K/E 1,04 idi. Diyabet tanı yaşı dağılımında belirgin pik görülmediği, 2-12 yaş arasında plato çizdiği gözlemlendi. Diyabetlilerin izleminde %7,5 oranında nefropati saptandı. Diyabete eşlik eden otoimmün hastalık olguların %18,8'inde mevcuttu. Otoimmün hastalığı olan diyabetlilerin kız/erkek oranı 1,55 idi. Diyabetlilerin %12,5'inde kronik otoimmün tirodit, %5,9'unda çölyak hastalığı, %1,3'ünde vitiligo, birer olguda (%0,15) Graves hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit/pernisiyöz anemi saptandı. İki olguda hem çölyak hastalığı hem kronik otoimmün tirodit mevcuttu. Diyabetlilerin 4'ü Down sendromlu, 1'i Turner sendromu idi. Grup 1, grup 2 ve grup 3 olguların Lomber KMD total z skoru ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi  $< 4$  yıl olan olgularınkinden anlamlı olarak daha düşük bulundu. Sonuç olarak; bu çalışmada diğer çalışmalara benzer sıklıkta tip 1 diyabete eşlik eden otoimmün hastalıkların varlığı saptandı. Lomber KMD ölçümü yapılan otoimmün hastalığı olan ve olmayan diyabetlilerimizde incelenen yaş grubu ve diyabet süresinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı ancak çalışma grubumuzda Lomber KMD'si değerlendirilen olgu sayısının kısıtlı olması nedeni ile daha fazla sayıda olgu ile, yaş, cinsiyet, puberte evresi ve glisemik kontrolleri benzer eşleştirilmiş grupları içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Tip 1 diyabet, çocuk, adölesan, otoimmün hastalıklar, kemik mineral yoğunluğu

## ABSTRACT

**Yaman Ortakoylu, M. Determination of the Frequency of Other Autoimmune Diseases in Children and Adolescents With Immune Mediated Type 1 Diabetes and Comparison of Bone Mineral Density of diabetic patients With and Without Autoimmune Disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2019.** Autoimmune destruction of beta cells is present in 90-95% of patients with type 1 diabetes. People with type 1 diabetes are at high risk of developing autoimmune and other diseases such as chronic autoimmune thyroiditis, celiac disease, autoimmune gastritis, autoimmune hepatitis and vitiligo. The association of diabetes and osteoporosis is frequently discussed in the literature. There are studies showing decreased bone mineral density in children and adolescents with type 1 diabetes. Microvascular complications or comorbidities such as celiac disease are known to adversely affect bone health in patients with type 1 diabetes. However, there are no comprehensive studies showing the effects of the presence of celiac disease and chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents with diabetes. The aim of this study is detection of autoimmune diseases associated with diabetes of children and adolescents who were followed up with the diagnosis of type 1 diabetes and at least one diabetes autoantibody positive in diagnosis and follow-up in the pediatric endocrinology department of our hospital between January 2004 and October 2018 and in addition comparison of bone mineral density of diabetic patients with and without celiac disease and chronic autoimmune thyroiditis. 639 patients with type 1 diabetes were included in the study. Gender, height and body weight, height standard deviation score, body mass index and z score, diabetes diagnosis age, duration of follow up with the diagnosis of diabetes, diabetes specific autoantibody positivity which detected during diabetes diagnosis or follow-up, HbA1c level in the diagnosis of diabetes, HbA1c average during the follow-up period in our hospital, microvascular complications and other accompanying autoimmune diseases of diabetic patients were recorded. Lumbar BMD was measured in 50 patients with diabetes (group 1), 10 patients with diabetes and

chronic autoimmune thyroiditis (group 2), 14 patients with diabetes and celiac disease (group 3) and 2 patients with diabetes, chronic autoimmune thyroiditis and celiac disease. The mean age at diagnosis with diabetes was  $7,93 \pm 4,0$  years. The mean follow-up period of diabetic patients was  $3,92 \pm 3,7$  years and female/male was 1,04. No significant peaks were observed in the distribution of age at diagnosis of diabetes and it was observed that the plateau was present between the ages of 2-12 years. Nephropathy was found in 7,5% of the patients with diabetes. Autoimmune disease associated with diabetes was present in 18,8% of the cases. The male/female ratio of diabetic patients with autoimmune disease was 1,55. Chronic autoimmune thyroiditis in 12,5%, celiac disease in 5,9%, vitiligo in 1,3% of diabetic patients, Graves disease, autoimmune hepatitis and autoimmune gastritis/pernicious anemia in one case (0,15%) were detected. Two patients had both celiac disease and chronic autoimmune thyroiditis. Four of the diabetic patients had Down syndrome and one had Turner syndrome. There was no statistically significant difference between the mean total z-scores of Lumbar BMD in group 1, group 2 and group 3. The mean Lumbar BMD total z score was significantly lower in patients with diabetes follow-up  $\geq 4$  years than those with diabetes follow up  $< 4$  years. As a result; in this study, the presence of autoimmune diseases associated with type 1 diabetes was similar to other studies. There was no significant difference between the mean total z-scores of Lumbar BMD in patients with and without autoimmune disease at examined age group and duration of diabetes. However, due to the limited number of cases evaluated for Lumbar BMD in our study group, there is a need for extensive studies with more cases involving matched groups with similar age, sex, puberty stage and glycemic controls.

**Key words:** Type 1 diabetes, children, adolescents, autoimmune diseases, bone mineral density

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER .....	xii
TABLolar .....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Diyabet Tanımı .....	3
2.2. Diyabetin Sınıflandırılması .....	3
2.3. Tip 1 Diyabet (T1DM) .....	3
2.3.1. Epidemiyoloji .....	3
2.3.2. Etiyopatogenez .....	6
2.3.2.1. Genetik Yatkınlık .....	6
2.3.2.2. Çevresel Faktörler .....	7
2.3.2.3. Otoimmünite .....	8
2.3.3. Patofizyoloji .....	9
2.3.4. Tanı .....	11
2.3.5. Tedavi .....	12
2.3.6. Diyabetli Hastanın İzlemi .....	12
2.3.7. Komplikasyonlar .....	13

2.3.7.1. Diyabetik Nefropati .....	14
2.3.7.2. Diyabetik Retinopat .....	15
2.3.7.3. Diyabetik Nöropati .....	16
2.3.8. T1DM'e Eşlik Eden Otoimmün ve Diğer Hastalıklar .....	16
2.3.8.1. Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi) .....	17
2.3.8.2. Graves Hastalığı .....	20
2.3.8.3. Çölyak Hastalığı .....	20
2.3.8.4. Addison Hastalığı .....	23
2.3.8.5. Vitiligo .....	24
2.3.8.6. Otoimmün Gastrit / Pernisiyöz Anemi .....	24
2.3.8.7. Otoimmün Hepatit .....	25
2.3.9. Tip 1 DM- Kemik Mineral Dansitesi.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	29
3.1. Çalışma Kaynakları .....	29
3.2. Çalışma Verileri .....	29
3.3. Tanımlar .....	31
3.4. İstatistiksel Yöntemler .....	32
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇLAR .....	53
7. KAYNAKLAR .....	55
8. EKLER	

EK 1: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu

## KISALTMALAR

<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>Anti-DGP:</b>	Anti Deamine Gliadin Peptid
<b>Anti-DTG:</b>	Anti Doku Transglutaminaz
<b>Anti-EMA:</b>	Anti Endomisyum Ig A
<b>Anti-GAD:</b>	Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
<b>Anti-Tg:</b>	Tiroglobulin antikoru
<b>Anti-TPO:</b>	Tiroid peroksidaz antikoru
<b>BMI:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>CDC:</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>DEXA:</b>	Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi
<b>eGFR:</b>	Estimated GFR
<b>GAD:</b>	Glutamik asit dekarboksilaz
<b>GFR:</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GWAS:</b>	Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies)
<b>HbA1c:</b>	Hemoglobin A1c, glikolize hemoglobin
<b>IAA:</b>	Anti insulin antikoru
<b>IA-2:</b>	Adacık hücre ilişkili fosfataz 2
<b>ICA:</b>	Adacık hücre antikoru
<b>IgA:</b>	İmmünoglobulin A
<b>IRMA:</b>	Immunoradiometric assay
<b>ISCD:</b>	International Society for Clinical Densitometry
<b>KMD:</b>	Kemik mineral yoğunluğu (kemik mineral dansitesi)
<b>MHC:</b>	Majör histokompetibilite kompleksi
<b>SDS:</b>	Standart sapma skoru
<b>TSH:</b>	Tiroid uyarıcı hormon
<b>T1DM:</b>	Tip 1 Diyabet

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**ZnT8:** Çinko taşıyıcı protein

## ŞEKİLLER

### Sayfa

<b>Şekil 2.1.</b> İnsüline bağımlı diyabetin gelişim evreleri .....	9
<b>Şekil 4.1.</b> Olguların diyabet tanısındaki yaş dağılımı .....	39
<b>Şekil 4.2.</b> Diyabete eşlik eden otoimmün hastalıkların sıklığının dağılımı .....	39
<b>Şekil 4.3. a)</b> T1DM olgularının cinsiyet dağılımı	
<b>b)</b> T1DM + Kronik otoimmün tiroidit olgularında cinsiyet dağılımı	
<b>c)</b> T1DM + Çölyak hastalığı olgularında cinsiyet dağılımı .....	40
<b>Şekil 4.4. a)</b> Diyabetlilerin Kronik otoimmün tiroidit tanı zamanı	
<b>b)</b> Diyabetlilerin Çölyak hastalığı tanı zamanı .....	40
<b>Şekil 4.5.</b> Kronik otoimmün tiroidit tanısında tiroid fonksiyonu .....	40

**TABLolar**

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> DM tanı kriterleri .....	11
<b>Tablo 2.3.</b> Albumin atılımının tanımları .....	15
<b>Tablo 2.4.</b> T1DM olgularında diğer otoimmün hastalıkların taranmasına yönelik 2018 ISPAD kılavuzu önerileri .....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri .....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetlilerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	38

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin hasarı nedeni ile oluşan insülin eksikliğine bağlıdır. Olguların %90-95'inde beta hücrelerinin otoimmün yıkımı mevcuttur[1]. Otoimmün hastalığı olan bireylerin, diğer otoimmün hastalıklar için yüksek risk altında olduğu bilinmektedir[2]. Tip 1 diyabetliler, kronik otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, otoimmün hepatit, vitiligo gibi diğer otoimmün ve diğer hastalıklar açısından yüksek risk altındadır. Kronik otoimmün tiroidit, tip 1 diyabetlilerin %17-30'unda ortaya çıkan diyabet ile ilişkili en yaygın otoimmün hastalıktır[3]. Tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı prevalansı dünya çapında %1,6 ile %16,4 arasında değişmektedir[4, 5]. Tiroid ve çölyak hastalığının eşlik ettiği diyabetli olgularda diyabet regülasyonu bozulabilmekte ve komorbiditeler oluşmaktadır. Diyabetlilerin izleminde diğer otoimmün hastalıkların araştırılması önemlidir. Diyabet ve osteoporoz birlikteliği literatürde sıkça tartışılan bir konudur[6]. Yetişkin kemik kütlelerinin yaklaşık %40-60'ı ergenlik yıllarında kazanılmaktadır[7]. Tip 1 diyabetlilerde yapılan çalışmaların sonucunda; diyabet başlangıcının erken yaşta olması, uzun süreli kötü glisemik kontrol, günlük insülin dozunun fazla olması, vücut kitle indeksinin düşük olması, böbrek fonksiyonunun bozukluğu ve diyabetik komplikasyonların varlığı, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olabilecek risk faktörleri olarak belirlenmiştir[8]. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır[6, 9]. Erişkin tip 1 diyabetlilerde mikrovasküler komplikasyonların ya da çölyak hastalığı gibi eşlik eden ek tanılarının olmasının kemik sağlığını olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir ancak çocuk ve adölesanlarda bu konuyu değerlendiren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır[10, 11].

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde Ocak 2004 ile Ekim 2018 tarihleri arasında tip 1 diyabet tanısı ile izlenen, tanıda ve izlemde en az bir diyabet otoantikoru pozitif saptanan çocuk ve adölesanlarda diyabete eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıkların sıklığının

ve özelliklerinin saptanması, çalışmanın prospektif olarak yürütülen kısmında ise diyabete eşlik eden çölyak hastalığı veya kronik otoimmün tiroiditi olan ve olmayan olguların kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet Tanımı

Diyabet, insülin sekresyonu veya insülin etkisindeki yetersizlikten kaynaklanan hiperglisemi ile tanımlanan, karbonhidrat metabolizması yanında protein ve yağ metabolizmasını da etkileyen metabolik bir hastalıktır[12].

### 2.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet etiyolojisi, patogenezi, klinik seyri ve prognozu birbirinden farklı birçok hastalık tablosunu içermektedir[13]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 'nin geliştirdiği etiyolojik sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir[12, 14-17].

### 2.3. Tip 1 Diyabet (T1DM)

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreas beta hücrelerinin hasarı nedeni ile oluşan insülin eksikliğine bağlıdır[1]. Olguların %90-95'inde beta hücrelerinin otoimmün yıkımı mevcutken, %5-10'unda beta hücre yıkımının nedeni belli değildir. Her iki durumda da belirgin insülin eksikliği vardır ve ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Önceki yıllarda immün aracılı T1DM (tip 1A) 'insüline bağımlı diyabet' veya 'juvenil başlangıçlı diyabet' olarak adlandırılmasına rağmen, günümüzde bu terminoloji kullanılmamaktadır[18]. Bu çalışmada sadece otoimmün kaynaklı T1DM'den bahsedilecektir.

#### 2.3.1. Epidemiyoloji

T1DM, her yaştaki tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur[17]. Yirmi yaş altında diyabet tanısı alan olguların %85'inden fazlasını T1DM oluşturur. Genel olarak, görülme sıklığı yaş artışına paralel artar ve 5-7 yaş arasında ve ergenlik döneminde olmak üzere iki yaş aralığında zirve yapar. Hastanemizde 40 yıllık periyod

içerisinde iki farklı zamanda yapılan, T1DM hastaların klinik özelliklerini bildiren çalışmalara göre; T1DM başlangıç yaşında erkene kayma mevcuttur[19, 20]. Avrupa'daki kayıtlar da T1DM'in giderek daha küçük yaş gruplarını etkilediğini göstermektedir[21, 22].

T1DM insidansı ve prevalansı küresel olarak önemli ölçüde değişmektedir. T1DM en sık Finlandiya'da yıllık >60/100.000 ve Sardunya'da 40/100.000 oranında görülmektedir. Buna karşılık Çin, Hindistan ve Venezuela'da yıllık 0-1/100.000 oranında nadir görülür [23]. T1DM insidansı, tüm dünyada 100 binde 0,7 ile 40 arasında değişmektedir; toplumlar arasında ve aynı toplum içindeki bölgelere göre, değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir[14].

Türkiye'de çocukluk çağı T1DM insidansı ve insidans trendleri ile ilgili veriler sınırlıdır[24]. Türkiye'nin kuzeybatı bölgesinde 2013 ve 2015 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre T1DM insidansı orta düzeyde (8,99/100.000) bulunmuştur[25]. Türkiye'de çocuk ve ergenlerde ulusal düzeyde T1DM prevalansını bildiren ilk çalışmaya göre T1DM prevalansı 0,75/1000 bulunmuştur[26].

Çocuk ve ergen T1DM olgularında cinsiyet açısından farklılık yoktur[21].

Çocuk ve ergenlerdeki diyabet sıklığı, ilkbahar ve yazın azalır, sonbahar ve kışın artarak mevsimsel bir değişiklik gösterir[21, 25, 27]. T1DM tanısının bu dönemlerde yoğunlaşmasında enfeksiyonların mevsimsel değişiminin rolü olduğuna inanılmaktadır[21].

**Tablo 2.1.** Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (İnsülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)	
A. (Tip 1a) immün mekanizma aracılı	
B. (Tip 1b) idiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci ve rölatif insülin eksikliği)	
<b>III. Diğer spesifik tipler</b>	
<b>A. Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler (Monojenik diyabet)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Neonatal diyabet</li> <li>ii. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)</li> <li>iii. Mitokondriyal DNA mutasyonları</li> <li>iv. Wolfram sendromu-DIDMOAD</li> <li>v. Tiyamine cevaplı megaloblastik anemi ve diyabet</li> </ul>	<b>E. İlaç veya toksik ajanlara bağlı diyabet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Vacor</li> <li>ii. Pentamidin</li> <li>iii. Nikotik asit</li> <li>iv. Glukokortikoidler</li> <li>v. Tiroid hormonları</li> <li>vi. Diazoksid</li> <li>vii. Beta adrenerjik agonistler</li> <li>viii. Tiazidler</li> <li>ix. Fenitoin (Dilantin)</li> <li>x. Alfa-interferon</li> <li>xi. Diğerleri</li> </ul>
<b>B. İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Tip A insülin rezistansı</li> <li>ii. Leprechaunism (Donohue sendromu)</li> <li>iii. Rabson Mendenhall sendromu</li> <li>iv. Lipoatrofik diyabet sendromları</li> </ul>	<b>F. Ekzokrin pankreas hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Pankreatit/iyonize radyasyon</li> <li>ii. Travma, pankreatektomi</li> <li>iii. Neoplazi</li> <li>iv. Kistik fibrozis</li> <li>v. Hemokromatozis</li> <li>vi. Fibrokalküloz pankreatopati</li> <li>vii. Transfüzyon ilişkili demir yükü</li> <li>viii. Diğerleri</li> </ul>
<b>C. Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Down sendromu</li> <li>ii. Turner sendromu</li> <li>iii. Klinefelter sendromu</li> <li>iv. Prader Willi sendromu</li> <li>v. Bardet Biedel sendromu</li> <li>vi. Alström sendromu</li> <li>vii. Werner sendromu</li> </ul>	<b>G. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Konjenital rubella</li> <li>ii. Sitomegalovirüs</li> <li>iii. Diğerleri</li> </ul>
<b>D. İmmün mekanizma ile diyabetin nadir diğer formları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. IPEX</li> <li>ii. Otoimmün poliendokrinopati sendromları (APS)</li> <li>iii. "Stiff-man" sendromu</li> </ul>	<b>H. Diyabet ile ilişkili endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Akromegali</li> <li>ii. Cushing hastalığı</li> <li>iii. Glukagonoma</li> <li>iv. Feokromasitoma</li> <li>v. Hipertiroidizm</li> <li>vi. Somatostatinoma</li> <li>vii. Aldosteronoma</li> <li>viii. Diğerleri</li> </ul>
<b>IV. Gestasyonel Diyabet</b>	

### 2.3.2. Etiyopatogenez

T1DM'in ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler tetikleyici rol oynayarak otoimmün süreci başlatmakta, ilerleyici beta hücre harabiyeti insülin eksikliğine neden olmaktadır. Klinik bulgular insülin eksikliğinin aşikar olması ile ortaya çıkar[28].

#### 2.3.2.1. Genetik Yatkınlık

T1DM Mendelyen kalıtım göstermez, multifaktöriyel kalıtımın etkili olduğu kabul edilir[22]. T1DM'e yatkınlık, çoklu genler tarafından belirlenir. T1DM için yatkınlığa yol açan genler Majör Histokompetibilite kompleksi (MHC) ve non-MHC ile ilgili genlerdir. MHC sınıf II molekülleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde yer alır ve antijenin bağlandığı hücrenin makrofajlara sunulmasını aracılık ederler. MHC sınıf II moleküllerini kodlayan genler 6. kromozom üzerinde yer alır. Bu genler insan lökosit antijenlerini (HLA) oluşturan proteinleri kodlar. Çeşitli HLA gen allellerinin T1DM'e yatkınlık veya koruyuculuk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[29].

HLA genotipi beyaz ırkta T1DM riski ile ilişkilidir[17]. HLA DR ve DQ allellerinin spesifik kombinasyonları genetik duyarlılığı belirler[30, 31]. En yüksek riskli haplotipler, DRB1\*03:01, DQA1\*05:01, DQB1\*02:01 ve DRB1\*04:05, DQA1\*03:01, DQB1\*03:02'dir. En yüksek riskli iki HLA haplotipi heterozigot olan bireyler için, adacık otoimmünitesi ve T1DM gelişimi için odds oranı 30'dur. Diyabete yatkınlık yaratan HLA genlerine sahip olanların %10'undan azı klinik olarak hastalık bulguları gösterir. HLA-DQ'nun beta zincirinin 57 pozisyonundaki aspartik asidin homozigot yokluğu T1DM görülme riskini 100 kat arttırır[17, 22]. T1DM'den koruma sağlayan haplotipler DR 2 haplotip (DRB1\*15:01, DQA1\*01:02, DQB1\*06:02), DRB1\*14:01, DQA1\*01:01, DQB1\*05:03 ve DRB1\*07:01, DQA1\*02:01, DQB1\*03:03'dür[15].

MHC dışında, Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies- GWAS) T1DM'in 100 farklı tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkilendirilebileceğini tanımlamış, aralarından yaklaşık 50 gen potansiyel neden

olarak bildirilmiştir[17]. Bunlardan HLA dışı en yüksek genetik katkı, pankreas beta hücresinde immün düzenlemeye katılan ya da katkıda bulunan INS, PTPN22, CTLA4 ve IL2RA genlerinden kaynaklanmaktadır[15].

Ailede T1DM'li bir bireyin olması T1DM riskini artırır. T1DM görülme riski annede T1DM olması ile 3-4 kat, babada T1DM olması ile 5-6 kat, anne ve babada T1DM olması ile 30 kat, T1DM tanılı kardeşin olması ile 5 kat, T1DM tanılı dizigotik ikiz eşi olması ile 6-10 kat ve T1DM monozigotik ikiz eşi olması ile 30-65 kat artmaktadır[17, 29]. Dizigotik ikizlerin riski kardeş riskinden daha yüksek olduğundan, paylaşılan genotipler dışındaki diğer faktörlerin (örneğin, paylaşılan intrauterin ortam) dizigotik ikizlerdeki riski artırmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yeni tanı almış hastaların %85'inde T1DM aile öyküsü yoktur[17, 22].

### **2.3.2.2. Çevresel Faktörler**

Epidemiyolojik çalışmalar çevresel faktörlerin genetik yatkınlığı olan bireylerde immün aracılı T1DM gelişimini tetiklediğini göstermektedir. Çevresel faktörlerin pankreastaki beta hücre harabiyetini ne şekilde başlattığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Otoimmün süreç genellikle klinik semptomların ortaya çıkmasından aylar ile yıllar öncesinde başlamaktadır[15, 32].

Çevresel faktörlerin T1DM gelişimindeki önemi göç çalışmalarında ve ikizlerde yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar T1DM için sadece %13-33 paralellik göstermektedir. Çocuk ve ergenlerde T1DM insidansındaki coğrafi farklılık genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar değişkendir. Son yıllarda çocuk ve ergenlerde T1DM insidansındaki önemli artış, tek başına toplumdaki genetik hastalık yatkınlığının artmasının sonucu olamaz, büyük olasılıkla yaşam tarzı ve çevresel faktörlerdeki değişiklikler etkili olmaktadır. Göçmen çalışmaları, T1DM insidansının, düşük insidans alanından yüksek insidans alanına geçen popülasyon gruplarında arttığını göstermektedir[32].

Virüsler, diyetle alınan gıdalar, kimyasal maddeler bilinen en önemli olası çevresel faktörlerdir[17]. Hamilelik, bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde

geçirilen enteroviral enfeksiyonlar birçok popülasyonda hem adacık otoimmünitesi hem de T1DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Konjenital kızamıkçık sendromu T1DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. T1DM gelişiminde CMV, Kabakulak, İnfluenza, Rotavirüs ve H1N1 gibi diğer virüslerin rolünü destekleyen veriler yetersizdir[15]. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli çocukların %39'unda koksaki B virüsüne spesifik IgM saptanmıştır. Bu oran normal çocuklarda %6'dır[33]. Kimyasal maddeler, beslenme alışkanlıkları, nitrit ve nitratların aşırı tüketimi, anne sütü ile beslenmenin azalması gibi nedenler T1DM'in ortaya çıkmasında rol oynayabilirler[34].

### 2.3.2.3. Otoimmünite

T1DM'li olguların pankreaslarında insülitis olarak tanımlanan lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi ve tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda diyabetin klinik olarak ortaya çıkmasından önceki dönemde antikor varlığının saptanması otoimmünitenin bir göstergesidir[17]. Otoimmün T1DM'in gelişimi çok faktörlüdür, hem genetik hem de çevresel faktörler beta hücresi harabiyetinin başlatılması ve ilerlemesinde rol oynar[35].

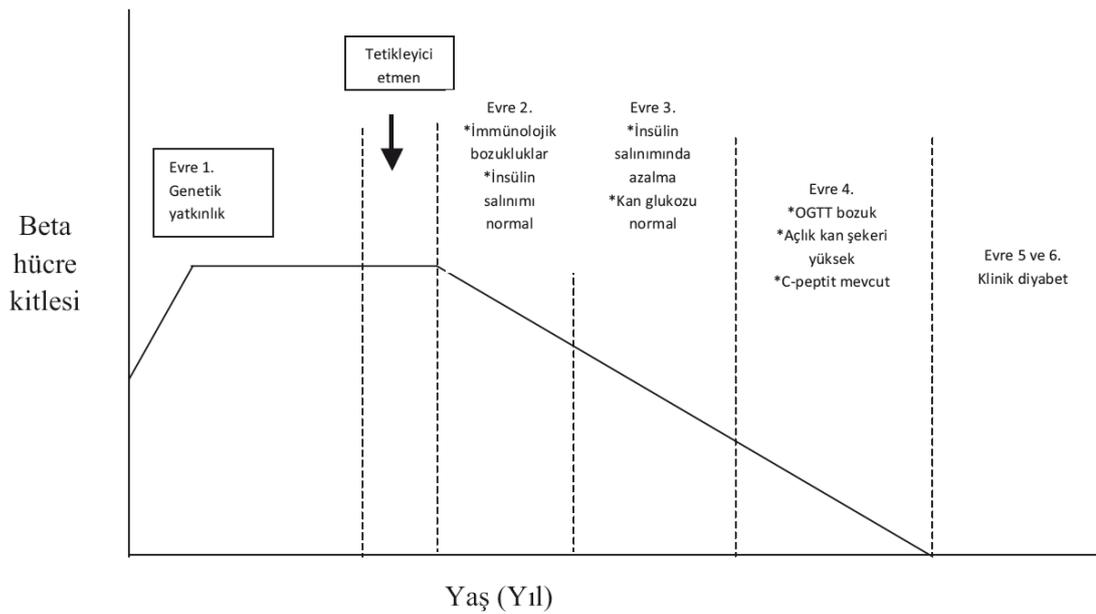
Antikorlarla meydana gelen beta hücre hasarında, üç farklı mekanizma rol oynamaktadır. İlkinde antikorlar, beta hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksisite meydana getirir. İkinci mekanizmada doğal öldürücü hücreler, antikorun Fc reseptörüne tutunarak beta hücre hasarını başlatmaktadır. Üçüncü mekanizmada ise, komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, beta hücre yıkımını oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki çözünebilir antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır[36].

Adacık hücre antijeni, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) 65, insülin ve adacık hücre ilişkili fosfataz 2 (IA-2) iyi tanımlanmış pankreas antijenleridir. Bu antijenlerin bir kısmına veya tümüne karşı oluşturulan antikorlar, yeni başlayan T1DM hastalarının %80'inden fazlasında pozitifdir[1, 37]. Anti GAD antikoru, adacık hücresi antikoru (ICA), Anti insülin antikoru (IAA), protein tirozin fosfataz antikorları (ICA512 veya IA2A) ve çinko taşıyıcı proteine (ZnT8) karşı gelişen antikorların tespiti immün nedenli T1DM tanısında değerlidir[1]. Yeni tanı almış T1DM'li olgularda antikorlardan

birinin pozitif saptanma oranı %95 iken, iki antikorun pozitif saptanma oranı %80, üç antikorun pozitif saptanma oranının %25 olduğu bildirilmektedir[38].

### 2.3.3. Patofizyoloji

T1DM'de meydana gelen değişikliklerin en önemli nedeni insülin eksikliğidir[30]. T1DM' de genetik yatkınlık doğumdan itibaren mevcut iken, immün göstergeler çevresel tetikleyicilerin etkisi ile daha sonra ortaya çıkar. Beta hücre kitlesindeki %80 ve üzerindeki kayıp T1DM'e ait klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur[39].



**Şekil 2.1.** İnsüline bağımlı diyabetin gelişim evreleri[39]

T1DM'de insülin eksikliği nedeniyle glukoz kullanılamaz. Glukoz hücre içine giremez, kas ve karaciğerde glikojen halinde depo edilemez. Serbest yağ asitleri yağ dokusunda trigliserid haline dönüşemez. Aminoasitler hücrelere girip protein sentezinde kullanılamaz. Sonuç olarak hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperaminoasidemi görülür. Hiperglisemiye karşın gerçekte hücre ve dokularda glukoz açlığı vardır. Bu durum, glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme

hormonu gibi insülin karşıtı hormonların salınımlarının artmasına neden olur. Bu hormonların etkisiyle karaciğer ve kaslarda glikojen yıkımı (glikojenoliz), yağ dokusunda trigliserid yıkımı (lipoliz), kas dokusunda protein yıkımı (proteoliz), karaciğerde glukoneogenez ve ketogenez artar.

Hiperglisemi ekstraselüler sıvı osmolaritesini artırır ve intrasellüler sıvı ekstrasellüler boşluğa (damar içine) geçer. Plazma glukoz düzeyi böbreklerin maksimum geri emilim kapasitesi olan 180 mg/dL'yi geçtiğinde glukozüri ve buna bağlı olarak osmotik diürez, poliüri görülür. Organizma glukoz, su ve elektrolit kaybeder. Sıvı kaybı susuzluk duygusu ve aşırı su içme (polidipsi), enerji kaybı ise açlık duygusu ve aşırı yemek yeme (polifaji) isteği yaratır. Alınan enerjiden yararlanamama ve idrarla glukoz şeklinde enerji kaybı, lipoliz ve proteoliz artışı ile kilo kaybı belirginleşir.

İnsülin eksikliği ve glukagon, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi lipolitik hormonların artması serbest yağ asitleri ve gliserolun plazma düzeylerinin yükselmesine neden olur. Serbest yağ asitleri, organizmanın kullanabileceği miktarı geçince fazlası karaciğerde keton cisimleri olarak adlandırılan aseton, asetoasetik asit ve beta-hidroksi bütirik aside dönüşür. Bu keton cisimleri kaslar ve beyin tarafından yakıt olarak kullanılır. Keton cisimleri dokuların kullanım kapasitesini aşan miktarlarda oluştuğunda bir kısmı akciğer ve böbreklerden atılmaya çalışılırken bir kısmı da tampon sistemleri ile nötralize edilmeye çalışılır ancak tamponlama ve atılım kapasitesi aşıldığında asidoz ortaya çıkar. Soluk aseton kokar ve ketonüri görülür. Keton cisimleri Na, K gibi pozitif yüklü iyonlarla birleşerek idrarla atıldığından, elektrolit dengesizliği daha da ağırlaşır. Kanda eksi yüklü HCO<sub>3</sub>'ün ayrışmasıyla oluşan CO<sub>2</sub>, solunum merkezini stimüle eder, solunum sıklığı ve derinliği artar (Kussmaul solunumu).

Dehidratasyon, hiperozmolarite, asidoz ve elektrolit bozukluğuna bağlı olarak beynin oksijen kullanımı azalır ve sonuçta önce bilinç bulanıklığı ve giderek koma ortaya çıkar[14, 34].

### 2.3.4. Tanı

T1DM'in tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. Çocuk ve ergenlerde diyabetin klasik semptomları poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır. Tanı geciktiğinde ketoasidoz, stupor, koma gelişir ve tedavi edilmediğinde ölüme yol açabilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı sırasında ketoasidoz mevcuttur. Diyabet tanısı genellikle kan glukoz seviyesinin belirgin yüksek ölçülmesiyle hızlı bir şekilde doğrulanır[13, 40]. DM tanı ölçütleri 2014'de Amerikan Diyabet Derneği'nin (American Diabetes Association=ADA) tanımlamasına göre Tablo 2.2.'de belirtilmiştir[12, 13].

**Tablo 2.2.** DM tanı kriterleri

<b>Diyabete ait semptomları olan hastada, rastgele alınan plazma glukoz değeri <math>\geq 200</math> mg/dL (11,1 mmol/L)</b>
<b>Veya</b>
<b>Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin ikinci saatinde plazma glukozu <math>\geq 200</math> mg/dL (11,1 mmol/L) *</b>
<b>Veya</b>
<b>Açlık plazma glukozu <math>\geq 126</math> mg/dL (7.0 mmol/L) *, **</b>
<b>Veya</b>
<b>HbA1c <math>\geq 6,5</math> *</b>
<b>*Eşlik eden hiperglisemi yokluğunda, 1-3 kriterler test tekrarı ile teyit edilmelidir.</b>
<b>**En az 8 saat boyunca kalori alımının olmadığı açlık.</b>

T1DM hastalar tanı sırasında sıklıkla akut diyabet semptomları gösterirler, kan glukoz seviyeleri belirgin şekilde yüksektir[41].

### 2.3.5. Tedavi

T1DM tedavisinde amaç eksik olan insülinin yerine konması ve iyi bir glukoz kontrolü sağlanmasıdır. Tedavi akut ve kronik komplikasyonları önlemeli ve normal büyüme ve gelişmeyi sağlamalıdır[17].

T1DM tedavisinde ideal glisemik kontrolü sağlayacak ve mümkün olduğunca fizyolojik insülin salınımını taklit edecek tedavi planlaması yapılması gerekmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan insülin uygulaması, bazal-bolus insülin tedavisidir. Yoğun insülin tedavisi olarak tanımlanan bu tedavi günlük subkutan çoklu insülin enjeksiyonları ile veya insülin pompası aracılığı ile devamlı subkutan insülin infüzyonu şeklinde uygulanır.

Diyabetli olguların beslenmesi; yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak, normal büyüme-gelişmeyi sağlayacak şekilde ve fiziksel aktivite göz önünde bulundurularak planlanır. Hesaplanan kalorinin %45-50'si karbonhidrat, %35'ten azı yağ ve %15-20'si proteinlerden oluşmalıdır. Beslenme tavsiyesi kültürel, etnik ve aile geleneklerinin yanı sıra çocuğun ve ailenin bilişsel ve psikososyal koşullarına da uyulanmalıdır. Çocukluk çağı diyabetinde deneyime sahip bir pediatrik diyetisyen, tutarlı bir ilişki geliştirmek için teşhis sırasında en kısa sürede multidisipliner ekibin bir parçası olarak yer almalıdır[42].

Yoğun insülin rejimlerinde insülin dozunun özellikle alınan besin miktarına göre belirlenmesi beslenme planında esneklik ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır. Diyabetlilere ve ailelerine yaşa uygun beslenme örnekleri anlatılmalı, tüketilen beslenme planına uygun insülin uygulaması yapılabilecek karbonhidrat-yağ-protein sayım yöntemleri öğretilmelidir[43].

### 2.3.6. Diyabetli Hastanın İzlemi

Diyabet sağlık ekibinde, endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyetisyen dışında çocuk ve ergenlerin davranışsal sorunları için çocuk ruh sağlığı uzmanı veya psikolog

yer almalıdır. Multidisipliner diyabet sağlık ekibi, hastalar ve aileleri ile dzenli, tutarlı ve kesintisiz iletişim kurmaya çalışmalıdır[1, 44].

T1DM tanılı bireyin günlük yaşamını tamamen sağlıklı bir birey olarak sürdürebilmesi için etkin bir Şekilde izlenmesi gerekir. Bu izlem hem sağlık profesyonellerinin izlemini hem de bireyin ve/veya ailenin evde izlemini içerir. Diyabet takibinde ailenin ve diyabetli çocuğun tedavi planında aktif olarak yer alması gerekir. Bu süreçte çocuğun ve ailenin sorumlulukları paylaşması önemlidir. Sorumlulukların paylaşımında çocuğun yaşı belirleyicidir. Diyabetli tüm çocukların erişkin yaşa ulaştıklarında diyabet takibinde bağımsız ve başarılı bireyler olmasını sağlamak temel amaçtır. Diyabetli ve ailesinin evdeki izlemi yapabilmesi için gerekli bilgi ve beceriye sahip olması gerekir. Bunun için izleyen ekibin uygun eğitimi vermesi zorunludur. Diyabetli ve/veya ailesinin evde yapması gereken sorumlulukları; nerilen Şekilde kan Őekeri lm, ölüm sonuçlarının kaydedilmesi, nerilen Şekilde insülin yapılması, tüketilen karbonhidratların miktarının kaydedilmesidir. Diyabetli bireyin hastanede rutin izlemi üç ayda bir yapılır. Hastanedeki kontrollerde ailenin evdeki takibine ait bilgi edinilir. Kayıtlar incelenir. Açlık ve tokluk glukoz değerlerinin hedef aralığa ne kadar yakın veya uzak olduğu hakkında bilgi edinilir. Sistemik muayeneleri yapılır. Metabolik kontrolü değerlendirmek için Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin önerdiği rutin laboratuvar tetkikleri yapılır[1, 45].

ADA ve ISPAD kılavuzları, diyabetlilerde glukoz kontrolünü değerlendirmek için yılda en az 4 kez Hemogloblin A1c (HbA1c) lm önermektedir. İyi kontrol için HbA1c değerinin her yaş grubunda %7,5'in altında olması gerekir, ideal olanı %7'nin altında olmasıdır.

### **2.3.7. Komplikasyonlar**

T1DM'in akut komplikasyonları hipoglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Mikrovasküler bozukluklara bağlı kronik komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler bozukluklara bağlı olan kronik komplikasyonlar ise büyük

damarların aterosklerotik değişiklikleri ve erken miyokard enfarktüsüdür[34]. Hipergliseminin vasküler yapı ve fonksiyonları nasıl etkilediğine dair 4 farklı hipotez geliştirilmiştir. Bunlar artan oksidatif stres ve serbest radikal hasarı, glikolizasyon son ürünlerinin oluşumu, glukozun aldoz redüktaz yolağına girmesi ve protein kinaz C izoenzimlerinden bir ya da birkaçının aktivasyonu olarak belirtilmektedir[46]. Makrovasküler komplikasyonlar erişkin yaş grubunda söz konusudur, çocuk ve ergenlerde görülmez.

### **Diyabetik Nefropati**

T1DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür. Diyabetik nefropati patogeneğinde hemodinamik mekanizma, glikotoksisite ve lipid profili bozukluğu ile oluşan metabolik olaylar olmak üzere iki temel mekanizma vardır. Diyabetik nefropati patogeneğinde genetiğın de rolü bulunmaktadır. Diyabetik hastaların ailelerinde hipertansiyon, DM veya kardiyovasküler hastalık varlığı nefropatiye yatkınlık oluşturur. Nefropati etiolojisinde çevresel faktörleri de içeren multifaktöriyel kalıtım ve birden fazla genin rolü olduğu düşünölmektedir[47]. Genellikle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati geliştikten sonra ortaya çıkar[47]. Diyabete bağılı böbrek hastalığı, diyabetli hastaların %20-40'ında görülür ve son dönem böbrek hastalığının başlıca nedenidir[48, 49]. T1DM'lilerin %15-40'ında proteinüri görölmektedir. Proteinüri görölme insidansı 15-20 yıllık diyabet izleminde tepe yapmaktadır. European Diabetes (EURODIAB) Prospektif Komplikasyonlar Çalışma Grubu'nun araştırma sonuçlarına göre T1DM'lerde mikroalbuminüri kümülatif insidansı 7,3 yıllık izlemde %12,6 bulunmuştur. Danimarka'da yapılan 18 yıllık izlem çalışması ile mikroalbuminüri insidansı %33 bulunmuştur[50].

Nefropati taraması için idrar albümin ekskresyonu değerlendirilir. Mikroalbuminüri ve aşık proteinüri tanımları Tablo 2.3.'de gösterilmiştir[47].

<b>Tablo 2.3. Albumin atılımının tanımları</b>			
<b>Sınıflandırma</b>	<b>Spot idrar (µg/mg kreatinin)</b>	<b>24 saatlik idrar (mg/24 saat)</b>	<b>Belirli bir zaman (µg/dakika)</b>
<b>Normal</b>	<30	<30	<20
<b>Mikroalbuminüri</b>	30-299	30-299	20-199
<b>Klinik albuminüri</b>	≥300	≥300	≥200

Serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tahmin etmek için kullanılmalıdır. Anormal idrar albümin atılımı ve eGFR (estimated GFR) kronik böbrek hastalığını evrelendirmek için kullanılabilir[49].

T1DM tanısından 5 yıl sonra veya diyabet süresine bakılmaksızın pubertal yaş grubunda yılda en az bir kez idrar albümini ve eGFR değerlendirilmelidir. Diyabetik böbrek hastalığı riskini azaltmak veya ilerlemesini yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü en iyi şekilde sağlanmalıdır. Mikroalbuminüri düzeyinde protein atılımı olan veya makroalbuminüri düzeyinde atılımı ve/veya orta derecede eGFR'ı azalmış olanlar için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya bir anjiyotensin reseptör blokerinin (ARB) kullanılması önerilmektedir. eGFR'nin ağır derecede düşmesi durumunda renal replasman tedavisi için değerlendirme yapılmalıdır[49].

### **Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati gelişimindeki en önemli risk faktörleri diyabet süresi, kötü glukoz kontrolü, hipertansiyondur[51]. HbA1c değerleri hedefin üstünde olanlarda, hedef aralıkta olan olgulara göre retinopatinin 2,5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bununla beraber diyabetin önemli bir mikroanjiopatik komplikasyonu olan nefropati; kan basıncı ve fibrinojen düzeylerini yükselterek, lipoprotein profilini değiştirip proliferatif retinopati gelişme riskini arttırmaktadır[52]. Diyabet Kontrol ve

Komplikasyon Çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir[53].

Retinopati 5-10 yıllık diyabet süresinden sonra ve puberteden sonra ortaya çıkar. Beş yıllık T1DM izleminden sonra veya puberte başladıktan sonra, genişletilmiş ve kapsamlı göz muayenelerine başlanmalı ve yıllık rutin takip yapılmalıdır[3].

### **Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati çocuk ve ergen yaş grubunda nadiren görülür. Diyabetik nöropatinin gelişiminden poliyol yolunun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, lipit metabolizmasının hasarı ve nörotrofizmin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik nöropati semptomları iki tiptir; taktil ve diğer mekanoreseptör duylarda kayıp, duyuusal ataksi, termal ve ağrı duyları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofi, ekstremitelere karıncalanma, sıkıca bastırılma duysusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır[54, 55].

Diyabetik nöropatinin tanısı, semptomları olan hastalarda fizik muayene bulguları ve nörofizyolojik ve kantitatif sensoryal testler ile konulmaktadır[55].

### **2.3.8. T1DM'e Eşlik Eden Otoimmün ve Diğer Hastalıklar**

Otoimmün hastalığı olan bireylerin, diğer otoimmün hastalıklar için yüksek risk altında olduğu bilinmektedir[2]. T1DM hastaları, kronik otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), otoimmün gastrit, otoimmün hepatit, dermatomiyozit, vitiligo, myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklar açısından yüksek risk altındadır. Otoimmün poliendokrin sendromlar (APS) ve immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropatiden oluşan ve X'e bağlı geçiş gösteren IPEX sendromunda sıklıkla T1DM görülebilmektedir ancak bu hastalıklara göreceli olarak nadir rastlanır[56].

T1DM olgularında Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı ve otoimmün gastrik hastalık taranması ile ilgili 2018' de ISPAD kılavuzunda yayınlanan öneriler Tablo 2.4.'de belirtilmiştir.

### **2.3.8.1. Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)**

Kronik lenfositik tiroidit, çocuklarda ve ergenlerde tiroid hastalığının ve edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi ile tanımlamıştır[57]. Okul çağındaki çocukların %1-2'si ve ergenlerin %6-8'i otoimmün tiroid hastalığının kanıtı olarak pozitif antitiroid antikorlara sahiptir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 4-6 kat daha fazla görülmektedir. Yaşamın ilk 3 yılında çok nadiren görülebilir, 6 yaşından sonra görülme sıklığı artmakta ve ergenlik döneminde en yüksek orana ulaşmaktadır[17, 39].

Hashimoto tiroiditi, T1DM'li hastaların %17-30'unda görülür. T1DM ile ilişkili en yaygın otoimmün hastalıktır[3]. Hashimoto tiroiditi, tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişen antikorlar ile karakterizedir. Tanı anında, T1DM'li çocuk ve adolesanların yaklaşık %25'inde tiroid otoantikörleri bulunmaktadır[2, 58].

Kronik otoimmün tiroiditin en sık klinik bulgusu guatrdir. Çoğu hastada tiroid difüz olarak büyür. Hastaların yaklaşık %30'unda bez asimetriktir. Etkilenen çocukların çoğu klinik olarak ötiroid ve asemptomatiktir. Hastalığın doğal seyri esnasında hipotiroidi gelişebilir. Bu evrede soğuk intoleransı, kabızlık, kilo artışı, bradikardi, halsizlik, terlemede azalma, ciltte kuruma gibi semptomlar görülür. Oldukça az sayıdaki hastada huzursuzluk, irritabilite, terleme ve hiperaktivite gibi tiroksikoz belirtileri görülebilir. Otoimmün süreç tiroid hücrelerinde hasara neden olur.

<b>Tablo 2.4. T1DM olgularında diğer otoimmün hastalıkların taranmasına yönelik 2018 ISPAD kılavuzu önerileri</b>					
<b>Eşlik eden otoimmün hastalık</b>	<b>Semptomlar</b>	<b>Risk faktörleri</b>	<b>Tarama ve doğrulayıcı testler</b>	<b>Tarama önerileri</b>	
<b>Hashimoto tiroiditi</b>	Büyüme hızında azalma, guatr, yorgunluk, soğuk intoleransı, bradikardi, kilo alımı, hipoglisemi	Yaş, T1DM süresi, GAD otoantikoru varlığı, çölyak hastalığı	AntiTPO ve AntiTg antikorları, TSH, T4 veya serbest T4	1-Tanıda: AntiTPO ve AntiTg antikorları, TSH 2-İki yılda bir: TSH (tanıda tiroid antikoru pozitifse veya semptomlar varsa daha erken)	
<b>Graves hastalığı</b>	Kilo kaybı, normal/artmış iştah, çarpıntı, sıcak intoleransı, guatr, proptozis, kötü glikemik kontrol	Yaş, T1DM süresi, GAD otoantikoru varlığı	Tiroid uyarıcı immunglobulin, TSH, T4 veya serbest T4, serbest T3	Semptom ilişkili	
<b>Çölyak hastalığı</b>	Çoğunlukla asemptomatik, hipoglisemi, büyüme hızında azalma, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı	Birinci derece yakınında çölyak hastalığı olması, diğer otoimmün hastalıklar	Doku transglutaminaz antikoru, anti-endomisyal antikor, IgG spesifik antikor testleri (IgA eksikliği mevcutsa)	1-Tanıda 2-T1DM tanısından 2-5 yıl sonra (semptomatikse ve çölyak hastalığı tanımlı birinci derece yakını varsa daha erken)	
<b>Otoimmün gastrik hastalık</b>	Çoğunlukla asemptomatik, anemi (pernisyöz anemi veya demir eksikliği anemisi)	Tiroid otoimmünitesi, GAD otoantikoru varlığının sebat etmesi	Antipariyetal hücre antikorları, kan sayımı, vitamin B12, demir, gastrin	Semptom ilişkili	

Hücre hasarı tiroid hormon salınımının artışına, dolayısı ile tirotoksikozu neden olur. Bu durum Hashitoksikoz olarak adlandırılır, kısa sürelidir.

Klinik seyir değişkindir. Hastaların çoğunluğunun tanı esnasında tiroid hormonları ve TSH düzeyi normaldir. Bazı hastalarda aşık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve oldukça azında hipertiroidi saptanabilir. Başlangıçta ötiroid olan hastalar aylar veya yıllar içinde hipotiroidi geliştirir. Başlangıçta subklinik hipotiroidi olan hastaların %35'inin tiroid hormonları normale döner, %50'sinde subklinik hipotiroidi sebat eder ve yaklaşık %5'i aşık hipotiroidi geliştirir[17]. Bu nedenle, tiroid fonksiyon testleri periyodik olarak tekrarlanmalıdır[59].

Kronik otoimmün tiroidit tanısı tiroid otoantikörlerinin pozitif olması ile konur[3]. Olguların %20-50'sinde tiroglobulin antikoru pozitifliği (Anti-Tg), %90'ında ise tiroid peroksidaz antikoru pozitifliği (Anti-TPO) saptanır. Anti-TPO antikör, Anti-Tg antikordan daha duyarlı ve özgüdür[39]. Her iki testin birlikte kullanılması durumunda, tiroid otoimmünitesi olan hastaların yaklaşık %95'i tespit edilir. Kronik lenfositik tiroiditli çocuk ve ergenlerde antikör düzeyleri, erişkinlere göre düşüktür; şüpheli durumlarda tekrarlayan ölçümlerin yapılması düşünölmelidir. Çünkü hastalık süresince antikör düzeyleri artabilmektedir. Tiroid ultrasonografisinde erken aşamalarda tiroid normal boyutta ya da biraz büyük, normale oranla hipoekoik olarak izlenir. Parankimde lenfositler infiltrasyona bağlı psödonodüllerden kaynaklanan, ekojen septalarla birbirinden ayrılan nodülerite ve bez konturunda düzensizlikten oluşan görünüm tipiktir. Geç dönemde bez atrofik, hipoekoik ve düzensiz konturludur. Nadiren soliter nodöl görölmektedir[60].

Kesin tanı klinik olarak nadiren gerekmele birlikte, tiroid biyopsisi ile konabilir[17].

T1DM bireylerde subklinik hipotiroidi prevalansı %13-20 olarak tahmin edilmektedir. Kesitsel analizlerde T1DM'li bireylerin %4-18'inde hipotiroidi gösterilmiştir[2]. Roldán ve arkadaşlarının T1DM çocuklarda tiroid otoimmünitesini değerlendirdikleri çalışmada[61] 20 yaş altındaki 204 T1DM'lide otoimmün tiroid hastalığı prevalansı % 17,6 saptanmıştır. Bu çalışmada T1DM ve kronik otoimmün

tiroiditi olan bireylerin %77'si ötiroid, %11'i subklinik hipotiroidi, %3'ü hipotiroidi, %3'ü subklinik hipertiroidi, %6'sı aşikar hipertiroidi bulunmuştur. T1DM'li çocuklarda tiroid otoimmünesinin araştırıldığı bir başka retrospektif çalışmada tiroid fonksiyonları incelenen 690 olgunun %81'i ötiroid, %6'sı hipotiroidi, %13'ünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır[62].

### **2.3.8.2. Graves Hastalığı**

T1DM olgularında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditine göre oldukça düşük orandadır. Graves hastalığı tiroid hücrelerinde TSH reseptörüne bağlanan ve onu aktive eden tiroid uyarıcı antikolar nedeni ile gelişmektedir (TSH reseptörü antikoları). Bu antikolar sadece tiroid hormonunun aşırı salgılanmasına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda tiroid foliküllerinin hipertrofisi ve hiperplazisini teşvik ederek guatra neden olurlar. Graves hastalığında da, Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı antikolar artmıştır. Serum serbest T4 ve T3 seviyelerinin artmış, TSH'nin baskılanmış olması ve TSH reseptörü antikolarının gösterilmesi tanı koydurucudur[2].

### **2.3.8.3. Çölyak Hastalığı**

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorpsiyonla seyreden, ince bağırsakta karakteristik lezyonlara yol açan, glutenin diyetten çıkarılmasıyla kontrol altına alınan, familial özellikli, immün aracılı bir hastalıktır[1].

Son 50 yılda çölyak hastalığı prevalansında önemli bir artış ve son 10 yılda tanı oranlarında bir artış olmuştur[63]. Çölyak hastalığı prevalansı her yaşta genel popülasyonda %0,3 ile %1,0 arasındadır[4, 5]. Türkiye'de, 2004 yılında Tatar ve arkadaşları sağlıklı bireylerde doku transglutaminaz antikoru incelenerek %1.3'lük bir prevalans göstermiştir; Ertekin ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada çölyak hastalığının Türk çocuklarındaki prevalansının 1:115, biyopsi yapılarak elde edilen

prevalansın 1:158 olduğunu bildirilmiştir[64]. T1DM'li çocukların ebeveynleri veya T1DM'li ebeveynlerin çocuklarında, çölyak hastalığı riski artmıştır (~%4) [63]. T1DM ve çölyak hastalığı prevalansı dünya çapında %1,6 ile %16,4 arasında değişmektedir[4, 5].

Günümüzde çölyak hastalığı olan bireylerin doğuştan genetik yatkınlığa sahip olduğu ve bunun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir[64]. Çölyak hastalığı gelişiminin MHC sınıf II HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemen hemen tüm çölyak hastaları, bu HLA moleküllerinin en az birine sahipken, genel popülasyonda %30-35 oranında HLA-DQ2 veya DQ8 görülmektedir[65]. DQ2 ve DQ8 bağırsak mukozasındaki immün sistemin spesifik CD4+ T-helper hücrelerine glutenin gliadin alt birimlerini sunarak glütene duyarlılığa neden olmaktadır[64]. CELIAC2 ve CELIAC13 lokusu arasındaki 12 adet lokusun hastalıkla ilişkili alternatif lokus olduğu çeşitli araştırmalarda ileri sürülmüştür[64].

Buğday, arpa ve çavdar gliadin fraksiyonları ve glutenine verilen immün reaksiyon, duodenal mukozayı etkiler, villüs atrofisine yol açar[65]. İnce bağırsak mukozasındaki patolojik bozukluk emici yüzey alanı kaybına neden olur; besinlerin, vitamin ve minerallerin de emiliminin azalmasına yol açar[63]. Çölyak hastalığının tanısının gecikmesi yıllar içinde anemi, büyüme ve ergenlik gecikmesine neden olabilir[66]

Çölyak hastalığının tipik gastrointestinal semptomları diyare, steatore, kilo kaybı, karında şişkinlik, karın ağrısıdır. Olguların bir kısmı gastrointestinal sisteme ait olmayan boy kısalığı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, demir eksikliği anemisi, osteoporoz gibi bulguları nedeni ile araştırılırken tanı alır[63]. Hem çölyak hastalığı hem diyabeti olan hastalarda kemik mineralizasyon bozukluğu riski daha fazladır[11]. Bu durum besinlerin, vitamin ve mineral emiliminin azalması yanında altta yatan inflamatuvar sürecin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisinden ve puberte gecikmesinden kaynaklanmaktadır[67].

Çölyak hastalığının eşlik ettiği diyabetlilerde glukoz regülasyonu bozulur. Bu olgularda hipoglisemi riski artmıştır[4, 66].

Çölyak hastalığı tanısı serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Doku transglutaminazına karşı immünoglobülin A antikoru (anti-DTG-IgA) ve endomisyuma karşı antikoru (anti-EMA) günümüzde en sık kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan testlerdir. Deamine gliadin peptidlerine karşı antikoru (anti-DGP IgA ve IgG) artık ölçülebilmektedir, Anti-DTG-IgA'dan daha az duyarlı olmakla beraber diğer antikoru negatif olduğu hastalarda çalışılabilir. Gliadine ve retiküline karşı gelişen antikoru ölçülmesi özgüllüğün düşük ve yanlış pozitifliklerin yüksek olması nedeni ile artık önerilmemektedir. Küçük yaşlarda Anti-DTG-IgA ve Anti-EMA'nın duyarlılığı düşük olabilmektedir. Bu nedenle iki yaşın altında Anti-DTG-IgA ve Anti-EMA negatifse Anti-DGP titresini ölçülmelidir[68]. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise altın standarttır. Hem seroloji hem de biyopsi gluten içeren bir diyet alımı sırasında yapılmalıdır[63, 64]. IgA eksikliği sıklıkla çölyak hastalığına eşlik eder ve çölyak hastalığı olan her 39-57 hastadan birinde IgA eksikliği bulunmaktadır[67] IgA eksikliği olan bireylerde IgA antikoru doğru sonuç vermeyeceği için serolojik testlerle beraber her hastada mutlaka serum total IgA ölçümü de yapılmalıdır. IgA düzeyi düşük saptanan olgularda IgG temelli testler istenmelidir[69].

Çölyak hastalığında gluten duyarlılığı nedeni ile görülen mukozal değişiklikler değerlendirilerek yapılan sınıflama ilk kez 1992 yılında Marsh tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonra Modifiye Marsh skorlaması olarak geliştirilen skorlama sistemi şöyledir[70]; Preinfiltratif evre (Tip 0): Mukoza normal görünümündedir. İnfiltratif evre (Tip 1): Normal mukozayla birlikte intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu görülür. Hiperplastik evre (Tip2): Tip 1' deki değişikliklere ek olarak kriplerde genişleme ve kripter epitelinde lenfosit infiltrasyonu olur. Destruktif evre (Tip 3): Çölyak hastalığının tipik bulgusudur. Mukozada düzleşme mevcuttur. Kriplerde uzama ve intraepitelyal lenfosit sayısında da artış görülmektedir. Modifiye Marsh sınıflamasına göre ise villöz atrofinin mevcudiyetine göre alt gruplara ayrılır: Tip 3A: Parsiyel villöz

atrofi, Tip 3B: Subtotal villöz atrofi ve Tip 3C: Total villöz atrofi olarak sınıflandırılmaktadır. Hipoplastik evre (Tip4): Villöz atrofi ile birlikte kriptlerde hipoplazi ya da atrofi görülmektedir.

Glutensiz diyet, tedavinin temelini oluşturur. Hasta eğitimi, motivasyon ve takip önemlidir[63]. Birçok hastada tedavi ile ilk iki haftada semptomlarda iyileşme olmaktadır. Histolojik iyileşme ise genellikle 6-24 ay içerisinde olmaktadır[69].

#### **2.3.8.4. Addison Hastalığı**

Addison hastalığı, nadir görülen otoimmün bir hastalıktır[71]. Otoimmün adrenalit, adrenal korteksin tahrip edilmesine bağlı glukortikoid ve mineralokortikoid eksikliklerine yol açmaktadır. Adrenal kriz öncesi klinik belirtiler, hiperpigmentasyon, yorgunluk, anoreksi, bulantı, kas ve eklem ağrıları ve tuz arzusunu içermektedir. Kortizol seviyeleri azalır ve adrenokortikotropik hormon seviyeleri artar. Primer adrenal yetmezlik ortaya çıkar. Primer adrenal yetmezliğin tedavisi, mineralokortikoid ve glukokortikoidlerin yerine konmasını gerektirir[72].

Çocuk ve ergenlerde T1DM'e adrenal yetmezliğin eşlik etmesi çok nadirdir. T1DM'lerde Addison hastalığının yaşamın ikinci on yılında ortaya çıktığı bildirilmektedir[71]. T1DM'li 144 ve 461 çocuk ve ergenin incelendiği iki farklı çalışmada adrenal kortekse karşı antikör pozitifliği olan hiçbir hasta bildirilmemiştir[71, 73]. Bir başka çalışmada T1DM tanılı 114 çocuk arasında adrenal kortekse karşı antikoru pozitif olan 1 çocuk bildirilmiştir; bu çocuğun ailesinde Addison hastalığı tanılı bir birey bulunmaktadır[74]. T1DM'li erişkin hastalarda Addison hastalığı prevalansı %0,8-1,9 saptanmıştır. Addison hastalığı olanlarda T1DM ise %10-18 olarak bildirilmiştir[75].

### 2.3.8.5. Vitiligo

Vitiligo, genel popülasyonda yaklaşık %0,5'lik prevalans ile görülen, cildin kronik, edinsel depigmentasyon bozukluğu olup epidermal melanosit kaybından kaynaklanan beyaz maküllerin gelişimi ile tanımlanan bir hastalıktır. Her iki cinsiyeti eşit derecede etkiler. Pediatrik serilerde hastalık başlangıç yaşı 4 ile 8 yaş arasında değişmektedir[76].

Melanosit kaybında, genetik yatkınlık, çevresel etmenler, metabolik anormallikler, yenilenme bozukluğu ve enflamatuar ve immün yanıtlarda bozulma gibi çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Otoimmün / enflamatuar teori önde gelen hipotezdir, çünkü vitiligo sıklıkla otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. GWAS çalışmaları ile tanımlanan çoğu vitiligo duyarlılık lokusu immünomodülatör proteinleri kodlamaktadır[76].

T1DM'lilerde vitiligo 10-20 kez daha sık görülmektedir. T1DM'lilerde vitiligo prevalansını %6 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur. T1DM'lilerin yarısında vitiligo erişkinlikten önce ortaya çıkar. Hastaların çoğunda melanositlere karşı antikor mevcuttur[75].

### 2.3.8.6. Otoimmün Gastrit / Pernisiyöz Anemi

Otoimmün gastrit, midenin pariyetal hücrelerine ve intrinsik faktöre karşı gelişen otoantikolar nedeni ile ortaya çıkar, midede korpus ve fundus mukozasında atrofi ile sonuçlanır. Pariyetal hücre ve intrinsik faktör antikoru sırasıyla hastaların %60-85 ve %30-50'sinde bulunmaktadır. Pariyetal hücre antikoru pozitifliğinin prevalansı yaşla birlikte artar, üçüncü dekatta %2,5 iken 8. dekatta %12'ye yükselmektedir. T1DM'lilerde pariyetal hücre antikoru çocukların %10-15'inde, yetişkinlerin ise %15-25'inde bulunmaktadır[2]. Daha önce bildirilen pariyetal hücre antikor pozitifliği prevalansı genel pediatrik popülasyonda çok düşük (%0,3) olmakla birlikte, 10 yaşından önce T1DM tanısı alanlarda %12 bulunmuştur[71].

Pariyetal hücre antikorları, gastrik proton pompasını hedef alarak, gastrik asit sekresyonunun ve demir emiliminin azalmasına dolayısıyla demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir[77]. Hastalığın sonraki aşamalarında, vitamin B12 eksikliğinden kaynaklı pernisiyöz anemi gelişir. Pernisiyöz anemi T1DM'lilerde, diyabetik olmayanlara göre 10 kat daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda otoimmün gastrite, gastrik karsinoid tümörlere veya adenokarsinomlara yatkınlık yaratabilmektedir[77].

### **2.3.8.7. Otoimmün Hepatit**

Otoimmün hepatit, çoğunlukla 10-20 yaşları arasında olmak üzere her yaştan çocuklarda ve yetişkinlerde bilinmeyen bir nedene bağlı ortaya çıkan, genellikle ilerleyici, kronik bir hepatittir. Tanı klinik ve biyokimyasal bulgular ve otoantikolar dahil olmak üzere serum globülin düzeylerinin yüksek olması ve histolojik bulgulara dayanır[78].

Serumda Antinükleer antikor (ANA), Anti düz kas antikor (ASMA), anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1 (anti-LKM-1) ya da karaciğer sitozolik tip 1 antikor (anti-LC-1) pozitifliği, histopatolojik olarak periportal veya portal alanda yüksek seviyede gammaglobulin ve mononükleer hücre infiltrasyonu (motheaten nekrozu) ile karakterizedir. İmmüno serolojik bulgulara göre tip 1, tip 2, tip 3 ve tanımlanmamış olmak üzere dört tip otoimmün hepatit tanımlanmıştır[79].

Otoimmün hepatitin çocuklarda T1DM ile birlikteliği nadirdir. Kremer Hovinga ve arkadaşları[80] tarafından yapılan vaka bildiri ve literatür taramasında, geçmişten 2010 yılına kadar T1DM ve otoimmün Hepatit birlikteliği görülen sadece 6 pediatrik vaka olduğu belirtilmiştir.

Otoimmün hepatiti diğer kronik hepatit formlarından ayırd etmek önemlidir, çünkü otoimmün hepatit vakalarının çoğunluğu antiinflamatuvar veya immüno supresif tedaviye veya her ikisine de cevap vermektedir[78]. Otoimmün hepatit tedavi edilmediğinde hızla siroza ilerlediği için, erken tanı ve tedavi önemlidir.

Ana tedavi kortikosteroidlerdir. Bununla birlikte, ek bir immünorespresif ilaç ile kombine tedavi, kronik kortikosteroid tedavisinin yan etkilerini önlemede önem kazanmaktadır[79].

### 2.3.9. T1DM- Kemik Mineral Dansitesi

Kemik mineral içeriği doğumdan yetişkinliğe kadar 40 kat artar ve yaşamın ikinci on yılının sonuna doğru zirve kemik kütlesi elde edilir. Yetişkin kemik kütlesinin yaklaşık %40-60'ı ergenlik yıllarında kazanılır, doruk kemik kütlesinin %25'i ise boy uzamasının en fazla olduğu 2 yıl boyunca kazanılır[7]. Bu büyüme, kızlarda puberte sırasında 12-13, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında azami düzeylere ulaşır. Daha sonra kemik sağlığının idamesi için, kemik devamlı yenilenir. Kemik yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyu devam eder. Doruk kemik kütlesi esas olarak genetik faktörlerle tayin edilse de; cinsiyet, etnik yapı, beslenme, vücut ağırlığı, boy, puberte evresi, fiziksel aktivite ve büyüme sırasındaki sağlıkla yakından ilgilidir[81]. Doruk kemik kütlesi elde edildikten sonra, teorik bir kırılma eşiğine ulaşılan kadar kemik kütlesinde yavaş ama ilerleyici bir düşüş olmaktadır[7]. İdeal doruk kemik kütlesine erişimi engelleyen herhangi bir durum, sonraki yaşamda kırık riskini arttırmaktadır.

Diyabet ve osteoporoz birlikteliği literatürde son dönemde sıkça tartışılan bir konudur[6]. Diyabetlilerde kemik yapım-yıkım döngüsü hem hayvan modellerinde hem diyabetli hastalarda incelenmektedir. Osteoblast gelişim ve farklılaşmasının azalmasına bağlı kemik yapım hızının düştüğünü gösteren çalışmalar vardır[8]. T1DM'li çocuk ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır[82]. T1DM'lilerde kemik yapımının azalmasında, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 eksikliği sorumlu tutulan faktörlerden biridir[83]. Diyabetli sıçanlara insülin verilmesinin kemik döngüsünü normalleştirdiği gösterilmiştir[84]. İnsülinin osteoblastlar üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğu ve bu nedenle insülin eksikliğunün osteoblast fonksiyonlarında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir[82]. Her ne kadar glisemik kontrol ile ilgili mevcut çalışmalar HbA1c ve kemik mineral yoğunluğu (KMD) arasında tutarlı bir ilişki saptayamamış olsa da

hipergliseminin osteoblastik farklılaşmayı ve sinyalizasyonunu bozarak, potansiyel olarak kemik oluşumunu azalttığı düşünülmektedir[84, 85]. Diyabetli hayvan çalışmalarında glikozillenmiş kollajen son ürünlerinin ileri derecede arttığı, kemik hücre-matriks etkileşiminin değiştiği, osteoblast fonksiyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir[86].

Paratiroid hormon, D vitamini ve kalsitonindeki değişiklikler kemik metabolizmasını etkilemektedir. Birçok epidemiyolojik ve deneysel araştırma, D vitamini eksikliğinin T1DM patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. D vitamini eksikliğinin insülin sentez ve sekresyonunun bozulmasına neden olduğunu ve D vitamini takviyesinin sitokin aracılı pankreas beta hücre yıkımını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur[87, 88].

Çoğunluğu erişkin T1DM hastalarda yapılan çalışmaların sonucunda; T1DM başlangıcının erken yaşta olması, uzun süreli kötü glisemik kontrol, günlük insülin dozunun fazla olması, vücut kitle indeksinin düşük olması, böbrek fonksiyonunun bozukluğu ve diyabetik komplikasyonların varlığı, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olabilecek risk faktörleri olarak belirlenmiştir[8]. Karagüzel ve arkadaşları[82] 58 T1DM'li ve 44 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, gruplar arasında kemik mineral yoğunluğu arasında fark saptamamasına rağmen, T1DM'lilerde kemik yapım belirteçlerinde azalma ve yıkım belirteçlerinde artış saptamışlardır. Onder ve arkadaşları[6] 100 T1DM'li çocukta kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde %10 hastada kemik mineral yoğunluğunu düşük, %25 hastada ise sınırda düşük saptamışlardır. Saki ve arkadaşları[9] 87 T1DM'li çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 87 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada, diyabetli grubun kemik mineral yoğunluğunu kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptamışlardır.

Osteoporoz tanısı, yaygın olarak dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) yöntemi kullanılarak bölgesel kemik mineral yoğunluğu (kemik mineral dansitesi-KMD) ölçümü ile yapılır. KMD'nin düşük bulunması, osteoporozun iyi bir belirtecidir[83]. KMD ölçümleri iki boyutlu düzlemde her cm<sup>2</sup> alanda gram cinsinden

kemik mineral yoğunluğunu ifade eder[89]. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) sonuçları değerlendirilirken erişkinlerde t skoru, çocuk ve ergen yaş grubunda yaşa ve cinse göre normal verilerin dikkate alındığı z skoru kullanılır.

KMD z skoru= (Hasta KMD – Yaş ve cinse göre ortalama KMD)/ Yaş ve cinse göre KMD standart sapması

DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımına göre T skorunun -1 ve üzeri olması normal, -1 ile -2,5 arası olması düşük kemik kütlesi (osteopeni), -2,5 ya da daha düşük olması osteoporoz, -2,5 ya da daha düşük ve bir yada daha çok kırık olması ciddi osteoporoz olarak tanımlanmaktadır[90]. Z skoru -2 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2 SD'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" bahsedilmektedir[81, 90, 91]. 2007 yılında "International Society for Clinical Densitometry (ISCD)" çocuklarda ve ergenlerde osteoporoz teşhisinin, yalnızca dansitometrik kriterler temelinde yapılmaması; osteoporoz tanısı için önemli kırık öyküsü, kemik mineral ve kemik mineral yoğunluğunda düşüklük gerekliliğini belirtmiştir. Klinik olarak önemli kırık öyküsü, alt ekstremitelerde uzun kemik kırığı, vertebra kompresyon kırığı veya üst ekstremitelerde iki veya daha fazla uzun kemik kırığından biri veya daha fazlası olarak belirtilmiştir[91]. DEXA ile ölçülen KMD'nin gelecekteki kırık olasılığını öngörme değeri çok yüksek olup, lomber vertebralarda KMD'deki her bir standart sapmalık azalma kırık riskinde 2.3 kat artışa neden olmaktadır[89].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2004 ile Ekim 2018 tarihleri arasında izlenen T1DM tanısı almış 1027 hastanın dosya bilgileri ve Nucleus veri tabanı enformasyon sistem kayıtları incelendi. Diyabet otoantikorlarından en az biri pozitif olan 639 T1DM olgusu çalışmaya dahil edildi. Dosyasına ulaşılamayan ve antikor sonucu dosyada bulunmayan 388 olgu çalışma dışı bırakıldı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, T1DM tanısına ek olarak eşlik eden diğer hastalıkları geriye dönük olarak tarandı. T1DM ile birlikte Hashimoto tiroiditi olan 10, çölyak hastalığı olan 14, hem Hashimoto tiroiditi hem de çölyak hastalığı olan 2 ve diyabetten başka otoimmün hastalığı olmayan 50 olgunun kemik mineral yoğunluğu değerlendirildi.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.10.2017 tarihinde değerlendirilmiş, GO 17/785 nolu kararı ile etik kurul onayı almıştır.

#### 3.1. Çalışma Kaynakları

Hasta dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelendi.

#### 3.2. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen olguların doğum tarihi, cinsiyeti, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri, boy standart sapma skoru (sds), vücut kitle indeksi (BMİ) ve BMİ z skoru, T1DM tanı yaşı, T1DM tanısı ile takip edilme süresi, T1DM tanısı sırasında veya izleminde tespit edilen diyabete özgü otoantikor pozitiflikleri, tanı sırasındaki HbA1c düzeyi, hastanemizde takip edildikleri sürede HbA1c ortalaması, izlemdaki sürede mikrovasküler komplikasyonları gelişenler kaydedildi. Olguların T1DM tanısına ek

olarak kronik otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün gastrit gibi eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları kaydedildi. Otoimmün tiroiditin, T1DM tanısından ne kadar süre önce veya sonra geliştiği, tanı sırasında Anti-Tg ve Anti-TPO antikor düzeyleri, tiroid ultrasonografi bulguları, tanı sırasındaki tiroid fonksiyonları kaydedildi. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların spesifik otoantikor pozitiflikleri (doku transglutaminaz IgA, doku transglutaminaz IgG, anti endomisyum IgA, anti gliadin IgA ve anti gliadin IgG) ve üst gastrointestinal endoskopi ile alınan ince bağırsak biyopsisi patoloji bulguları (MARSH sınıflaması) kaydedildi. Olguların izleminde immünoglobulin A (IgA) değerleri kaydedildi ve selektif IgA eksikliği olan olgular belirlendi. Olguların varsa eşlik eden diğer tanı konmuş hastalıkları, Down sendromu veya Turner sendromu tanısının varlığı kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen 76 olguya izleminde Lomber KMD ölçümü yapıldı. Lomber KMD ölçüm yaşı, eş zamanlı boy ve vücut ağırlığı, BMI, boy SDS ve BMI z skoru, puberte evreleri, Lomber KMD L 1- L4 total z skoru kaydedildi. Lomber KMD ölçümü yapılan olgular 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: T1DM olgular

Grup 2: T1DM ve kronik otoimmün tiroiditi olguları

Grup 3: T1DM ve çölyak hastalığı olguları

Grup 4: T1DM, kronik otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olguları

Olguların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde GE Healthcare Lunar Prodigy Kemik Dansitometre cihazı ile yapıldı. Lomber KMD ölçümü DEXA standart yöntemi kullanılarak L1-L4 vertebralardan yapıldı. Alansal iki boyutlu yoğunluk g/cm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı. KMD z skoru değerlendirildi.

'Z skoru= (Hasta KMD – Yaş ve cinse göre ortalama KMD) / Yaş ve cinse göre standart sapma' formülü ile hesaplandı.

### 3.3. Tanımlar

Olguların boy SDS değerleri Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verileri[92] kullanılarak hesaplandı. 'Boy SDS= (Olgunun boyu – Yaş ve cinsine göre ortalama boy)/ yaş ve cinsine göre standart sapma' formülü ile, BMI= vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. BMI z-skoru LMS yöntemi ile hesaplandı[93]. BMI z-skoru=(BMI/M)L-1/LS formülü kullanıldı. L, dağılımdan çarpıklığı kaldırmak için box-cox üstel dönüşüm parametresini, M, aynı yaş için BMI ortalamasını, S, değişim katsayısını temsil etmektedir. Puberte bulguları Tanner Evrelemesi ile değerlendirildi[94].

Hastanemizde T1DM tanısına yönelik ölçülen diyabete özgü otoantikor testleri Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz (Anti-GAD) antikoru IMMUNOTECH marka, IM3650 ürün kodlu kitler ile, İyot 125'li Immunoradiometric assay (IRMA) yöntemi ile serumda çalışıldı. Anti-GAD antikorunun >1 U/mL olması pozitif kabul edildi. Adacık hücre ilişkili fosfataz 2 (IA-2) antikoru IMMUNOTECH marka, IM3652 ürün kodu kitler ile, İyot 125'li IRMA yöntemi ile serumda çalışıldı. IA-2 antikorunun >1 U/mL olması pozitif kabul edildi. Anti İnsulin antikoru (IAA) Bisource marka, KIP0091 ürün kodlu kitler ile İyot 125'li IRMA yöntemi ile serumda çalışıldı. IAA'nın >6% olması pozitif kabul edildi. Hastanemiz dışında diyabete özgü otoantikor testleri yapılan hastaların bilgileri hasta dosyasından elde edildi.

Kronik otoimmün tiroidit tanısı klinik bulgularla birlikte Anti-Tg ve Anti-TPO antikorlarının referans aralığının en az 4 katı değerinde olması ve tiroid ultrasonografisinde tiroid boyutunda büyüme ya da atrofi, hipoekoik görünüm, ekojen septalarla birbirinden ayrılan nodülerite, heterojen vasküler dağılım, hipovaskülerite gibi tiroidit lehine bulguların olması ile konuldu[16]. Çölyak tanısı, spesifik antikorların pozitifliği ve ince bağırsak biyopsisi ile konuldu[63].

Nefropati tanısı 3 ay ara ile yapılan en az iki tetkikte persistan albuminüri >300 mg/24 saat olması ile konuldu[50].

### 3.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Diyabete eşlik eden otoimmün hastalığın cinsiyete göre sıklığı Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Diyabet tanı yaşı sıklıkları iki yıl aralıklarla gruplandırma yapılarak, Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Takipteki HbA1c ortalamalarının normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametre ve nefropati varlığı değişkeni gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çölyak hastalığı veya kronik otoimmün tiroidit eşlik eden veya etmeyen grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında normal dağılmayan sayısal veya ordinal değişkenin farkı Kruskal-Wallis testi kullanılarak; ölçümle belirtilen normal dağılan değişkenlerin farkı tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. KMD z skoru değerlerinin normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden bu parametre diyabet süresi 4 yıldan kısa ve uzun olan gruplar arasında bağımsız örneklerde t testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 639 T1DM'li olan hasta dahil edildi. Olguların 312'si (%48,8) erkek, 327'si (%51,2) kız idi. Diyabetli olgularımızın cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,553$ ). Diyabet tanı yaşı ortalama  $7,93 \pm 4,0$  yıl, ortanca 7,91 (0,5- 17,66) yıl idi. Olguların %5,9'u 0-2 yaş arasında, %14,7'si 2-4 yaş arasında, %15,3'ü 4-6 yaş arasında, %15,8'i 6-8 yaş arasında, %16,3'ü 8-10 yaş arasında, %15,2'si 10-12 yaş arasında, %9,4'ü 12-14 yaş arasında, %5,8'i 14-16 yaş arasında, %1,6'sı 16-18 yaş arasında tanı aldı. Diyabetlilerin 2-4 yaş, 4-6 yaş, 6-8 yaş, 8-10 yaş ve 10-12 yaş aralığında tanı alma sıklıkları arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,964$ ).

Olguların 310'unun tanıdaki HbA1c değerine ulaşılabilirdi. Bu olguların tanıda HbA1c ortalamaları  $11,80 \pm 2,31$  idi.

Olguların hepsinde en az bir diyabete özgü otoantikor pozitifliği bulundu. Anti-GAD antikor olguların 493'ünde (%77,2), IA-2 antikor olguların 407'sinde (%63,7), Anti İnsulin antikor olguların 199'ünde (%31,1) pozitif saptandı. Olguların 257'sinde (%40,2) bir antikor, 303'ünde (%47,4) iki antikor ve 79'ünde (%12,4) üç antikor pozitifliği saptandı.

Diyabetlilerin izlem süreleri ortalama  $3,9 \pm 3,7$  yıl idi. İzlem süresi 5 yıldan az 432 (%67,6), 5-10 yıl arasında 158 (%24,7), 10 yılın üzerinde 49 (%7,7) olgu mevcuttu.

İzlem süresince en az bir kez HbA1c değerlendirmesi olan 581 olgunun, tanıdaki HbA1c değerleri çıkarılarak hesaplanan ortalama HbA1c  $8,0 \pm 0,85$  idi. HbA1c ortalaması %7,0'nin altında 93 (%14,6) olgu, %7,0-7,5 arasında 106 (%16,6) olgu, %7,51-8,0 arasında 124 (%19,4) olgu, %8,01-9,0 arasında 165 (%25,8) olgu ve %9,0 üzerinde 93 (%14,6) olgu saptandı.

Dosya bilgilerinden Göz Hastalıkları bölümünce yapılan izlemlerinde retinopati saptanan hiçbir olguya erişilmedi. Dosya bilgilerinden nöropati saptanan hiçbir hastaya erişilmedi. Diyabetli hastalarımızın 48'inde (%7,5) nefropati gelişimi saptandı. T1DM tanısından sonra nefropati gelişimi ortalama  $5,05 \pm 3,3$  yıl idi. Nefropati

saptanma yaşı ortalama  $12,9 \pm 3,4$  yıl idi. Nefropati saptanan olguların yalnızca birinde hipertansiyon eşlik etmekteydi. Nefropati saptanan diyabetlilerin izleminde ortalama HbA1c %8,3 idi. Nefropati saptanan diyabetlilerin HbA1c ortalaması 7'sinde (%14,5) %7'nin altında, 5'inde (%10,5) %7-7,5 arasında, 9'unda (%18,75) %7,51-8,0 arasında, 18'inde (%37,5) %8,01- 9,00 arasında ve 9'unda (%18,75) %9'un üzerinde saptandı. Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli olgularımızın HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,149$ ).

Olguların 120'sinde (%18,8) diyabete eşlik eden en az bir otoimmün hastalık daha mevcuttu. T1DM dışında ek bir otoimmün hastalığı daha olan diyabetlilerin cinsiyet dağılımına bakıldığında 73'ü (%60,8) kız, 47'si (%39,2) erkek, kız/erkek oranı 1,55 idi. Diyabete eşlik eden otoimmün hastalığın kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü saptandı ( $p=0,019$ ).

Seksen (%12,5) olguda kronik otoimmün tiroidit, 38 (%5,9) olguda çölyak hastalığı, 8 (%1,3) olguda vitiligo, 1 (%0,15) olguda Graves hastalığı, 1 (%0,15) olguda otoimmün gastrit/ pernisiyöz anemi, 1 (%0,15) olguda otoimmün hepatit mevcuttu. İki olguda hem çölyak hastalığı hem kronik otoimmün tiroidit bulunmakta idi. Graves hastalığı olan tek olgumuz Down sendromlu idi.

Kronik otoimmün tiroidit saptanan olgularımızın %67'si kız, %33'ü erkekti, kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazla idi ( $p=0,001$ ). Kronik otoimmün tiroidit tanısı alan olguların 6'sı (%7,5) bu tanıyı diyabet saptanmasından ortanca 1,4 (0,16- 8,0) yıl önce, 34'ü (%42,5) diyabet tanısı sırasında, 40'ı (%50) diyabet tanısından ortanca 3,4 (0,25- 15) yıl sonra almış idi. Kronik otoimmün tiroidit tanısı ortalama yaşı  $10,33 \pm 3,68$  yıl idi. Kronik otoimmün tiroidit tanısı sırasında olguların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde 48 (%60) olgu ötiroid, 7 (%8,8) olgu subklinik hipotiroidi, 25 (%31,2) olgu hipotiroidi idi. Olguların kronik otoimmün tiroidit tanısı sırasındaki tiroid otoantikör değerlendirmesinde 45 (%56,2) olguda sadece Anti TPO antikoru pozitif, 5 (%6,3) olguda sadece Anti tiroglobulin antikoru pozitif, 30 (%37,5) olguda her iki tiroid otoantikoru pozitif saptandı. Tiroid ultrasonografisine dosya bilgilerinden erişilebilen 44 olgunun tamamının tiroid bezinde otoimmün tiroidit tanısını destekleyen bulguları

mevcuttu. Başlangıçta aşikar hipotiroidi olmayan olguların 8'i izleminde ortalama  $3,6 \pm 2,3$  yıl sonra hipotiroidi geliştirdi. Kronik otoimmün tiroidit saptanan hastaların hipotiroidi saptanma ortanca yaşı 10,8 (1,25- 14,75) yıl idi.

Çölyak tanısı eşlik eden 38 olgunun, 2'si (%5,3) diyabet saptanmasından önce, 13'ü (%34,2) diyabet tanısı sırasında, 23'ü (%60,5) ise diyabet tanısından sonra çölyak tanısı aldı. Diyabet saptanmasından önce çölyak hastalığı tanısı alan olgular sırasıyla 4 ve 1,5 yıl önce çölyak tanısı aldı. Diyabetten sonra çölyak tanısı alan olgular ortanca 1,08 (0,16- 10,4) yıl sonra tanı aldı. Çölyak tanısı alan olgularda doku transglutaminaz IgA pozitifliği 26 (%68,4) olguda, doku transglutaminaz IgG pozitifliği 5 (%13,2) olguda, anti endomisyum IgA pozitifliği 35 (%92,1) olguda, anti gliadin IgA pozitifliği 9 (%23,7) olguda, anti gliadin IgG pozitifliği 12 (%31,6) olguda mevcuttu. Çölyak tanısı alan olguların üst endoskopik biyopsi patolojilerinin incelemesinde MARSH sınıflamasına göre 2 (%5,9) olgu MARSH tip 1, 3 (%8,8) olgu MARSH tip 2, 19 (%55,9) olgu MARSH tip 3A, 9 (%26,5) olgu MARSH tip 3B olarak sınıflandırıldı. Biyopsi sonucu ile çölyak hastalığı tanısı alan 5 olgunun dış merkez patoloji sonucuna ulaşılamadı. Tüm çölyak tanılı olgular glutensiz beslenme planı uyguluyor idi.

Diyabetlilerimizin 4'ü Down Sendromlu idi. Down sendromlu olan 4 olgunun 3'ünde diyabete eşlik eden otoimmün hastalıklar bulunmakta idi. Olguların ilki diyabet tanısını 4,5 yaşında, Graves tanısını 5,1 yaşında aldı. Hipertiroidi nedeni ile verilen antitiroid tedavi ile aşikar nötropeni gelişti. Total tiroidektomi yapıldı ve tiroid hormonu başlandı. Çölyak antikoru pozitif bulundu, ince bağırsak biyopsisi sonucunda nonspesifik bulgular saptandı. Bu olgunun aynı zamanda vitiligo hastalığı da mevcuttu. İkinci olgu diyabet saptanmasından 4 yıl önce çölyak hastalığı, 3,25 yıl önce otoimmün tiroidit tanısı aldı. Üçüncü olgu ise diyabet tanısı sırasında kronik otoimmün tiroidit tanısı aldı.

Diyabetlilerimizden biri Turner sendromu idi. T1DM tanısını 3,5 yaşında aldı. Diyabet tanısı sırasında tiroid spesifik antikoru pozitif saptandı, tiroid ultrasonografisi kronik otoimmün tiroidit ile uyumlu bulgular gösterdi.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Olgular (Toplam:639)
Cinsiyet (Erkek/Kız)	312 (%48,8) / 327 (%51,2)
T1DM tanı alma yaşı (yıl)- ortanca ortalama	7,91 (0,5- 17,66) 7,93 ± 4,0
T1DM ortalama takip süresi (yıl)	3,9 ± 3,7
Boy SDS ortancası	0,27 (-4,67- 5,52) (N: 590)
BMI z skoru ortancası	0,18 (-6,37- 6,75) (N:578)
Anti-GAD antikoru pozitifliği	493 (%77,2)
IA-2 antikoru pozitifliği	407 (%63,7)
Anti-İnsülin antikoru pozitifliği	199 (%31,1)
Tanı sırasındaki HbA1c ortalaması (%)	11,8 ± 2,3 (N: 311)
Takipte HbA1c ortalaması (%)	8,0 ± 0,85 (N:582)

T1DM olguların 76'sına Lomber KMD ölçümü yapıldı. Olguların 42'si (%55,3) kız, 34'ü (%44,7) erkek idi. Lomber KMD ölçümü ortanca yaşı 11,9 (5,58- 19) yıl idi, bu esnada boy SDS ortalaması  $0,12 \pm 0,86$ , BMI z skoru ortalaması  $0,27 \pm 0,95$  idi. Olguların 24'ü (%31,6) prepubertal, 52'si (%68,4) pubertal idi. KMD ölçümü yapılan olgular 4 grup altında değerlendirildi: Grup 1 T1DM olgular, grup 2 T1DM ve kronik otoimmün tiroiditi olan olgular, grup 3 T1DM ve çölyak hastalığı olan olgular ve grup 4 ise T1DM, kronik otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olan olgular olarak sınıflandırıldı. Grup 1'de 50 olgu, grup 2'de 10 olgu, grup 3'te 14 olgu, grup 4'te 2 olgu mevcuttu.

Grup 4'deki 2 diyabetlinin hem kronik otoimmün tiroiditi hem çölyak hastalığı mevcuttu. Bunlardan Down sendromlu olan bir olgu diyabet saptanmasından 4 yıl önce çölyak hastalığı tanısını, 3,25 yıl önce kronik otoimmün tiroidit tanısını almıştı. Lomber KMD ölçümü yapıma yaşı 11,25 yıl, boy SDS'i -2,5, BMI z skoru -0,86, Lomber KMD total z skoru -0,40 idi. Diğer olgu kronik otoimmün tiroidit tanısını diyabet saptanmasından 6,16 yıl sonra, çölyak hastalığı tanısını 1,25 yıl sonra almış idi. Lomber

KMD ölçüm yaşı 8,25 yıl, boy SDS'si 0,07, BMI z skoru 1,47, Lomber KMD total z skoru 0,80 idi. Grup 4'te az sayıda olgu yer alması nedeni ile gruplar arası karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Grup 1, grup 2 ve grup 3 olguların Lomber KMD total z skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,442$ ). Grupların ortalama diyabet süreleri farklı idi.

Lomber KMD yapılan olguların 34'ünün diyabet izlem süresi <4 yıl, 40'ının diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl idi. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi <4 yıl olan olgularınkinden 0,54 (CI95, 0,12- 0,96) daha düşük bulundu ( **$p=0,012$** ).

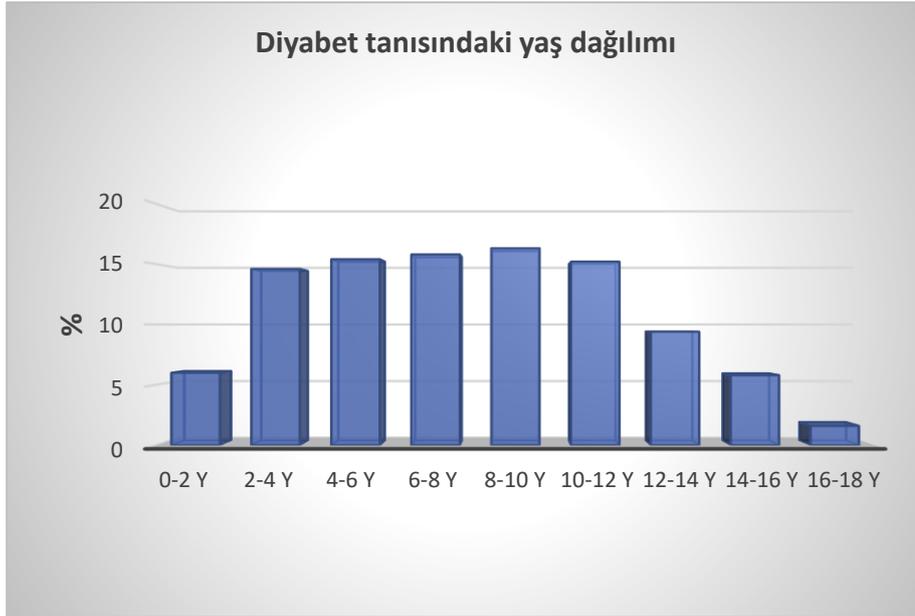
Ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetlilerin 28'inin diyabet izlem süresi <4 yıl, 22'sinin diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl idi. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetli olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi <4 yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetli olgularınkinden 0,70 (CI95, 0,19- 1,20) daha düşük bulundu ( **$p=0,007$** ).

Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetlilerin ortalama HbA1c ve Lomber total z skoru arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,26$ ).

Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetlilerin 9'unda nefropati saptanmış idi. Nefropatisi olan olguların, olmayanlara kıyasla Lomber KMD total z skoru ortalaması 0,788 (CI95, 0,14- 1,43) daha düşük saptandı ( **$P=0,017$** ).

**Tablo 4.2.** Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetlilerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

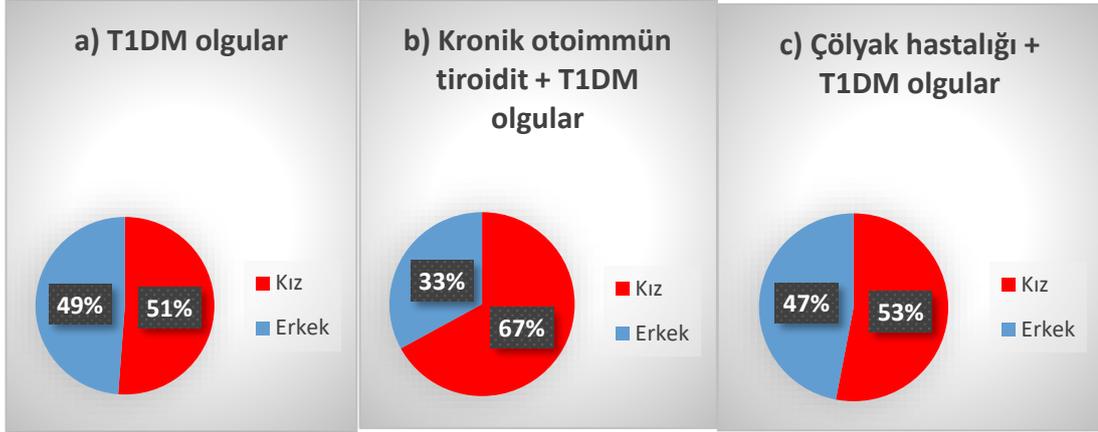
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
<b>Olgu (N)</b>	50	10	14	-
<b>İzlem süresi</b>				
<4 yıl (N)	28	4	2	
≥4 yıl (N)	22	6	12	
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	23/27	3/7	7/7	0,586
<b>Yaş ortalaması (yıl)</b>	11,9 ± 3,6	13,8 ± 2,7	13 ± 3,5	0,242
<b>Boy SDS ortalama ± SS</b>	0,23 ± 0,8	-0,06 ± 0,5	-0,5 ± 1	0,564
<b>BMI z skoru ortalama ± SS</b>	0,3 ± 0,9	0,6 ± 0,8	-0,03 ± 1,2	0,434
<b>Prepubertal/Pubertal (N)</b>	19/31	1/9	3/11	0,162
<b>Diyabet süresi (yıl)</b>	4,4	5,4	8,2	<b>0,04</b>
<b>Kronik otoimmün tiroidit süresi ortalaması (yıl)</b>	-	3,5	-	-
<b>Çölyak hastalığı süresi ortalaması (yıl)</b>	-	-	4,8	-
<b>HbA1c ortalaması (%)</b>	7,7 ± 0,9	7,8 ± 0,7	7,33 ± 0,56	0,185
<b>Lomber KMD total z skoru ortalaması</b>	-0,47 ± 0,94	-0,10 ± 1,02	-0,57 ± 0,89	0,442



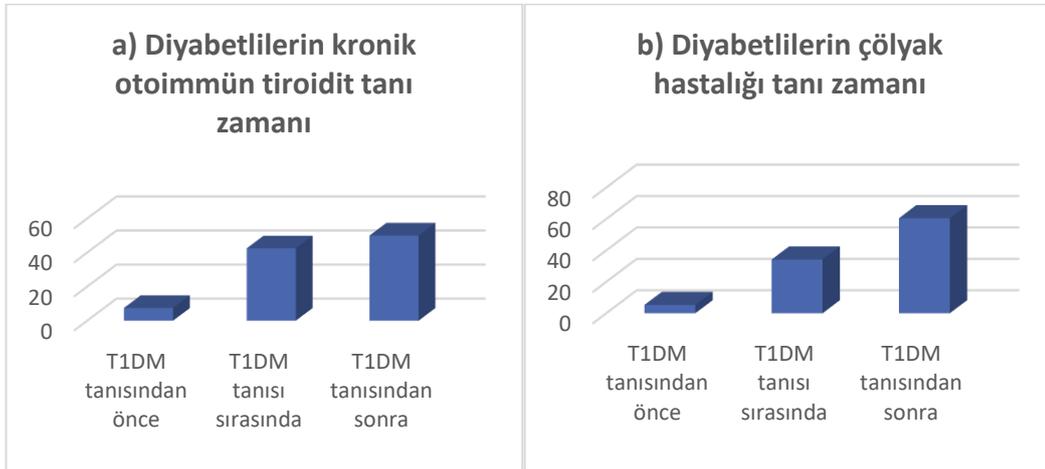
**Şekil 4.1.** Olguların diyabet tanısındaki yaş dağılımı



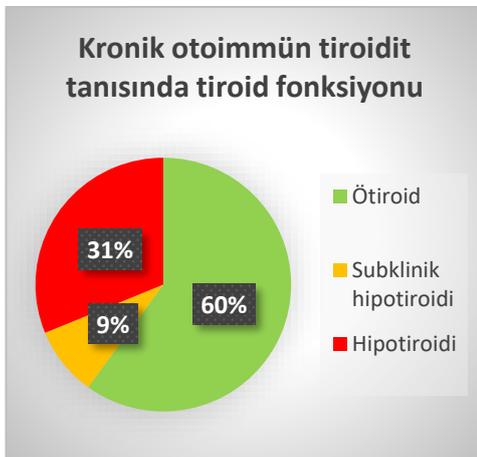
**Şekil 4.2.** Diyabete eşlik eden otoimmün hastalıkların sıklığının dağılımı



Şekil 4.3. a) T1DM olgularının cinsiyet dağılımı b) T1DM + Kronik otoimmün tiroidit olgularında cinsiyet dağılımı c) T1DM + Çölyak hastalığı + T1DM olgularında cinsiyet dağılımı



Şekil 4.4. a) Diyabetlilerin Kronik otoimmün tiroidit tanı zamanı b) Diyabetlilerin Çölyak hastalığı tanı zamanı



Şekil 4.5. Kronik otoimmün tiroidit tanısında tiroid fonksiyonu

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada son 15 yılda merkezimizde T1DM tanısıyla izlenen olguların klinik özellikleri ve eşlik eden otoimmün hastalıkları detaylı olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2004 ve Ekim 2018 tarihleri arasında T1DM tanısı ile izlenen olgunun tanı yaşı ortalama  $7,93 \pm 4,0$  yıl, ortanca 7,91 (0,5- 17,66) yıl olarak saptandı. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünde 1969-1991 yılları arasında yapılan T1DM epidemiyolojisi ile ilgili 477 sayıda olgunun değerlendirildiği çalışmada ortalama tanı yaşı 9,5 yıl olarak bulunmuştu[19]. Neu ve arkadaşlarının[95] 1987-2003 yılları arasında Almanya'da yaptıkları, 15 yaş altı T1DM tanısı alan olguların incelendiği çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde ortalama tanı yaşı 7,9 yıl olarak bulunmuştur. Demir ve arkadaşlarının[96] İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünde 1985-2004 yılları arasında yeni tanı alan 395 T1DM çocuk ve adölesanın epidemiyolojik ve klinik özelliklerini inceledikleri araştırmada olguların ortalama tanı yaşı 8,1 yıl olarak bulunmuştur. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünde 1990-2010 yılları arasında izlenen hastaların epidemiyolojik çalışması tekrarlanmış ve sonuçları 1969-1991 verileri ile karşılaştırılmıştır[20]. İkinci çalışmada T1DM olguların ortalama tanı yaşı 7,7 yıl saptanmıştı. Merkezimizde T1DM tanısıyla izlenen olguların tanı yaşının son 30 yılda yaklaşık 2 yıl daha erkene geldiği gözlemlendi.

Daha önceki çalışmalarda T1DM tanı yaşının iki tepeli dağılım gösterdiği, 4-6 yaş ve 10-14 yaşları arasında iki ayrı zirve yaptığı gösterilmiştir[39]. Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı dağılımını incelediğimizde 8-10 yaş aralığında %16,3, 6-8 yaşta %15,8, 4-6 yaşta %15,3, 10-12 yaşta %15,2 ve 2-4 yaş aralığında %14,7 bulundu. Çalışmamız giderek daha erken yaş gruplarının etkilendiğini göstermektedir. Diyabetlilerin 2-4 yaş, 4-6 yaş, 6-8 yaş, 8-10 yaş ve 10-12 yaş aralığında tanı alma sıklıkları arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,964$ ). Geçmişte yapılan çalışmalara kıyasla çalışmamızda olguların diyabet tanısı alma yaşında belirgin pik görülmediği, 2-12 yaş arasında plato çizdiği gözlemlendi. 1995 ve 2004 yılları arasında yeni tanı T1DM

olguların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 5 yaş altında tanı alan olguların on yıllık bir zaman diliminde sayıca çoğaldığı ve tüm diyabetliler arasındaki oranlarının %9,4'ten %14,6'ya yükseldiği gözlenmiştir[97]. Avrupa'da yapılan son kayıtlar da T1DM tanısının daha küçük yaş gruplarını etkilediğini göstermektedir. T1DM' in epidemiyolojisi ile ilgili en kapsamlı bilgiler EURODIAB ve DIAMOND gibi çok uluslu çalışmaların verilerine dayanmaktadır[21, 22]. EURODIAB çalışmasında T1DM insidans artış oranları 0-4 yaş grubunda %5,4, 5-9 yaş grubunda %4,3, 10-14 yaş grubunda ise %2,9 olarak bildirilmiştir[98].

Diyabetli olgularımızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde kız/erkek oranı 1,04'dü ve anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,553$ ). Otoimmün hastalıkların kızları erkeklerden daha fazla etkilediği bilinmesine rağmen, çocuk ve ergen T1DM olgularında cinsiyet açısından farklılık bulunmamaktadır[21].

Çalışmaya dahil edilen olguların tanı sırasında en az bir diyabete özgü otoantikor pozitif idi. Tanı sırasında olguların %77,2'sinde Anti-GAD antikor, %63,7'sinde IA-2 antikor, %31,1'inde Anti İnsulin antikor pozitif idi. Yeni tanı T1DM hastalarda Anti-GAD antikor %60-80, IA-2 antikor %40-60 ve Anti İnsülin antikor %35-60 oranında pozitif bildirilmektedir[99]. Hastanemizde daha önce T1DM çocuk ve adölesanlarla yapılan çalışmada adacık hücre antikor pozitifliği %54, GAD antikor pozitifliği %70 saptanmıştır[20]. Çalışmamızdaki antikor pozitiflik yüzdeleri literatür bilgilerine paralellik göstermekte idi[39].

Çalışmamızdaki olguların tanı sırasında HbA1c ortalamaları %11,8 idi. Çalışmamız ile benzer şekilde Taylor M. ve arkadaşları T1DM 491 olgunun tanı sırasındaki HbA1c ortalama değerini 11,6 saptamışlardır[58]. İzlem süresince ilk HbA1c ölçümü dikkate alınmadan en az bir kez HbA1c değerlendirilen 582 olgunun HbA1c ortalaması %8,0 idi. HbA1c ortalaması %7'nin altında 93 (%14,6) olgu, %7-7,5 arasında 106 (%16,6) olgu, %7,51-8,0 arasında 124 (%19,4) olgu, %8,01-9,0 arasında 165 (%25,8) olgu ve %9,0 üzerinde 93 (%14,6) olgu vardı. ADA önerilerine göre iyi glisemik kontrol için HbA1c değerinin her yaş grubunda %7,5'un altında olması gerekmektedir[3]. Diyabetlilerimizin %31,2'sinin iyi glisemik kontrole, %14,6'sının ise

çok kötü glisemik kontrole sahip olduğu görüldü. Ülkemizde ulusal düzeyde çok merkezde yapılan, 1-18 yaş arasında T1DM'li 498 olgunun ortalama  $3,7 \pm 3,1$  yıl izlendiği çalışmada diyabetlilerin izlemdeki HbA1c ortalaması %29,1'inde  $<7,5$ , %16,1'inde %7,5-8 arasında, %19,1'inde %8,1-9 arasında ve %35,7'sinde %9 üzerinde saptanmıştır[100]. Diyabetli olguların ortalama izlem sürelerinin çalışmamızla benzer olduğu bu çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde çocuk ve adölesan diyabetlilerin glisemik kontrolünün çoğunluğunda hedeflenen düzeyde olmadığı görüldü.

T1DM'in uzun süreli mikrovasküler komplikasyonları değerlendirildiğinde olguların geriye dönük dosya incelemelerinde hiçbir olguda retinopati ve nöropati tanısına erişilmedi. Ülkemizde çok merkezde yapılan T1DM'li 498 çocuk ve adölesanın yer aldığı çalışmada 3 olguda (%0,6) retinopati, 5 olguda (%1,1) nöropati saptanmıştır[100]. Dhillon ve arkadaşları ortalama 14 (7-18) yaşında 149 çocuk ve adölesan ile yaptıkları çalışmada retinopati prevalansını %19,5 bulmuştur. Retinopati saptanan ve saptanmayan grupta sırasıyla ortalama diyabet süresi 7,7 (0,6- 13,7) yıl ve 5 (0,2- 12,5) yıl, ortalama HbA1c %9,1 (7,2- 14) ve %8,6 (5,6- 13,1) bulunmuş ve aralarında anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmadaki retinopati görülme oranı, T1DM çocuk ve adölesanlarda retinopati açısından tarama ihtiyacını desteklemektedir[101]. Semptomatik diyabetik nöropati çocuk ve adölesanlarda sık değildir. Nörolojik fonksiyonlardaki subklinik bozulmanın pediatrik vakaların %68'inde görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur[102]. Hastanemizde diyabetli çocuk ve adölesanlarda nörolojik fonksiyonlarda subklinik bozulmayı saptamaya yönelik rutin inceleme yapılmamaktadır. Nörolojik fonksiyonlarda bozulmayı düşündürecek semptomu veya şikayeti olmayan çocuk ve adölesanların, rutin izlemleri boyunca nörolojik muayenenin uygun şekilde yapılmamış olabileceği düşünüldü. Retinopati sıklıkla ergenliğin başlamasından sonra ve 5-10 yıllık diyabet süresinden sonra ortaya çıkmaktadır[3]. Diyabetlilerimizin izlem süreleri değerlendirildiğinde %67,6'sı 5 yıldan az, %24,7'si 5-10 yıl arasında, %7,7'si 10 yılın üzerinde izleme sahipti. Retinopati saptamamış olmamızın diyabetlilerin kliniğimizdeki izlem sürelerinin kısa oluşu ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Olgularımızda %7,5 oranında nefropati mevcuttu. European Diabetes (EURODIAB) Prospektif Komplikasyonlar Çalışma Grubu'nun araştırma sonuçlarına göre T1DM bireylerde mikroalbuminüri kümülatif insidansı 7,3 yıllık izlemde %12,6 bulunmuştur. Danimarka'da yapılan 18 yıllık izlem çalışması ile mikroalbuminüri insidansı %33 bulunmuştur[50]. Çalışmamızdaki olgularda nefropati T1DM tanısından ortalama 5,05 yıl sonra saptandı. Nefropati saptanma yaşı ortalama 12,9 yıl bulundu. Nefropatisi olan ve olmayan diyabetlilerin izlemdeki HbA1c ortalamaları arasında anlamlı fark görülmesi de, nefropatisi olan olguların HbA1c ortalaması %14,5'inde %7'nin altında, %10,5'inde %7-7,5 arasında, %18,75'inde %7,51-8,0 arasında, %37,5'inde %8,01- 9,00 arasında ve %18,75'inde %9'un üzerinde saptandı. Nefropatisi olan diyabetlilerin kötü glisemik kontrolü olmasının olguların daha erken nefropati gelişiminde rol oynadığı düşünüldü. Nefropati saptanan olguların ortanca yaşının adölesan dönemle uyumlu görülmesi, diyabetlilerin adölesan dönemde nefropati açısından taranmasının önemini göstermektedir. ADA 5 yıldır diyabeti olan ve diyabet süresine bakılmaksızın pubertedeki tüm olgulara yılda en az bir kez mikroalbuminüri taramasını önermektedir[49].

T1DM hastalarda özellikle kronik otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Çalışmamızda olguların %18,8'sinde T1DM'e eşlik eden en az bir otoimmün hastalık mevcuttu. Olguların %12,5'unda otoimmün tiroidit, %6'sında çölyak hastalığı, %1,3'ünde vitiligo ve birer olguda (%0,15) Graves hastalığı, otoimmün gastrit ve otoimmün hepatit saptandı. Almanya ve Avusturya'da çok merkezli olarak yürütülen bir çalışmada 18 yaş altı 31104 olgunun 1995- 2007 yılları arasındaki izleminde, T1DM olguların otoimmün hastalıklar açısından taranma sıklığının son on yılda arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada olguların %11'inde çölyak hastalığına spesifik antikorlar, %15'inde ise tiroid otoantikorları pozitif saptanmıştır. Tiroid otoantikorlarına yönelik yapılan taramanın daha sık olduğu gösterilmiştir[66]. Taylor M. ve arkadaşları,2011[58] immün kaynaklı T1DM tanılı 491 olgu ile yaptıkları çalışmada tanı sırasında olguların %12,3'ünde kronik otoimmün tiroidit, %2,8'inde çölyak hastalığı ve 1 hastada Addison hastalığı saptamışlardır. Çölyak hastalığının düşük sıklıkta saptanmasının nedeninin çölyak

hastalığına spesifik antikor pozitifliği saptanan fazla sayıda olgunun intestinal biyopsiyi kabul etmemesi olabileceği şeklinde tartışılmışlardır. Doğdu ve arkadaşları,2012 yılında[103], T1DM olgularda kronik otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı sıklığının sağlıklı çocuklara kıyasla daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde diyabete eşlik eden otoimmünite sıklığının oldukça arttığı gözlenmiş saptanmış olup, diyabetlilerimizin daha uzun izlenmesi ve ISPAD önerileri doğrultusunda rutin taramaların uygulanması ile eşlik eden otoimmünitenin daha yüksek oranda saptanacağı düşünülmektedir.

Otoimmün hastalıkların kızları erkeklere kıyasla daha fazla etkilediği bilinmektedir[104]. Otoimmün hastalık görülen diyabetlilerin cinsiyet dağılımına bakıldığında %60,8'i kız, %39,2'si erkek, kız/erkek oranı 1,55 idi. Çalışmamızda diyabete eşlik eden otoimmün hastalığın literatüre benzer şekilde kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü saptandı.

Kronik otoimmün tiroiditin diyabetik popülasyondaki prevalansı genel popülasyona göre yüksektir. Genel popülasyonda okul çağındaki çocukların %1-2'si ve adölesanların %6-8'i kronik otoimmün tiroid hastalığının kanıtı olarak pozitif antitiroid antikorlara sahiptir[17, 39]. Kronik otoimmün tiroidit, T1DM hastaların %17-30'unda ortaya çıkan diyabet ile ilişkili en yaygın otoimmün hastalıktır[3]. Çalışmamızda olguların %12,5'inde tiroid spesifik antikorları pozitif saptandı. Roldan ve arkadaşlarının T1DM çocuk ve adölesanlarda tiroid otoimmünitesini değerlendirdikleri çalışmada[61] 20 yaş altındaki 204 diyabetli hasta çalışmaya alınmış, otoimmün tiroid hastalığı prevalansı %17,6 bulunmuştur. İtalya'da Lenzi ve arkadaşlarının[105] yaptığı bir çalışmada ise çalışmamıza benzer olarak T1DM çocuk ve adölesanlarda kronik otoimmün tiroidit prevalansı %11,7 bulunmuştur. Kliniğimizde yapılan önceki bir çalışmada ise çalışmamıza benzer olarak T1DM tanısı ile takip edilen çocuk ve adölesanların %11,8'ine otoimmün tiroidit tanısı konulmuştu[20]. Brezilya'da T1DM tanılı 233 çocuk ve adölesanın değerlendirildiği bir çalışmada kronik otoimmün tiroidit sıklığı %23 olarak bulunmuştur[106]. İzlem süresinin ve hasta yaşının ileri olduğu çalışmalarda bu oranın artması beklenir.

Kronik otoimmün tiroidit kızlarda erkeklere göre 4-6 kat daha fazla olarak görülmektedir[17, 39]. Pubertal yaş grubunda kızlarda doruğa çıkmaktadır[39]. Kliniğimizde takip edilen Hashimoto tiroiditi tanılı 162 çocuk ve adölesanın klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirildiği çalışmada olguların %86,4'ü kız, %13,6'sı erkekti, kızlarda yaklaşık 5 kat fazla idi[107]. T1DM olup kronik otoimmün tiroidit saptanan olgularımızın %67'si kız, %33'ü erkekti, beklendiği gibi kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazla idi. Diyabetlilerimizde kronik otoimmün tiroidit tanısı literatür ile uyumlu olarak kızlarda erkeklerden belirgin oranda yüksek saptandı. Doğrudan kronik otoimmün tiroiditi olan olguların literatürde bildirilen kız/erkek oranına kıyasla kronik otoimmün tiroidit tanılı diyabetli olgularımızın kız/erkek oranı düşük saptanmıştır. Çocuk ve ergen T1DM olgularında cinsiyet açısından farklılık bulunmamasının bu farklılığa yol açtığı düşünüldü.

Kronik otoimmün tiroidit tanısı alan olguların %7,5'i otoimmün tiroidit tanısını diyabetten ortanca 1,4 yıl önce, %42,5'i diyabet tanısı sırasında, %50'si diyabet tanısından ortanca 3,4 yıl sonra almıştı. Diyabetli olgularımızın büyük çoğunluğunun kronik otoimmün tiroidit tanısını T1DM'le birlikte veya sonra almış olduğu görülmektedir. ISPAD kılavuzu önerileri doğrultusunda T1DM olgularının otoimmün tiroidit açısından taraması yapılmalı ve antikor pozitif saptananların tiroid fonksiyon bozukluğu açısından izlemi yapılmalıdır.

Çalışmamızda tiroide spesifik antikorları pozitif olan olguların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde %60'ı ötiroid, %8,8'i subklinik hipotiroidi, %31,2'si hipotiroidi, bir olgu (%1,3) Graves hastası idi. Roldan ve arkadaşlarının,1999[61] yaptığı çalışmada kronik otoimmün tiroidit tanısı alan T1DM çocuk ve adölesanların tiroid fonksiyonları %77'sinde ötiroid, %11'inde subklinik hipotiroidizm, %3'ünde hipotiroidizm, %3'ünde subklinik hipertiroidizm ve %6'sında hipertiroidizm olarak saptanmıştır. Kesitsel analizlerde T1DM'li bireylerin %4-18'inde hipotiroidizmin mevcut olduğu gösterilmiştir[2]. T1DM çocuklarda tiroid otoimmünitesinin araştırıldığı bir başka retrospektif çalışmada tiroid fonksiyonları incelenen 690 T1DM olgunun %81'i ötiroid, %6'sı hipotiroidi, %13'ünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır[62]. Çalışmamızda literatüre kıyasla diyabetli olguların kronik otoimmün

tiroidit tanısı sırasında daha çok hipotiroidi, daha az ötiroid olduğu görüldü. Olguların tanı anından itibaren tüm izleminin kliniğimizde yapılmamış olmasının, farklı merkezlerde kronik otoimmün tiroidit tanısı alan bireyler olabileceğinin ve tanı anındaki tiroid fonksiyonu oranlarının değişebileceği düşünülmektedir.

Çölyak hastalığı T1DM'e ikinci sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıktır. Çölyak hastalığı prevalansı her yaştan genel popülasyonda %0,3 ile %1,0 arasındadır. T1DM olgularında çölyak hastalığı prevalansı dünya çapında %1,6 ile %16,4 arasında değişmektedir[4, 5]. Çalışmamızda T1DM çocuk ve adölesanların antikor pozitifliği ve biyopsi sonucu ile %6'sında çölyak hastalığı saptandı. Larsson ve arkadaşlarının İsveç'te yaptıkları yeni T1DM tanısı almış 20 yaş altı 300 olgunun 5 yıl süreyle izlendiği çalışmada, olguların %10'unun çölyak hastalığı tanısı aldığı görülmüştür. Bu olgular içerisinde %6,8'i diyabetten önce, %34'ü diyabet tanısı sırasında, %59,2'si diyabet tanısından sonra çölyak hastalığı tanısı almışlardır[108]. Larsson ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde çalışmamızdaki çölyak hastalığı tanılı olguların %5,3'ü diyabetten önce, %34,2'si diyabet tanısı sırasında, %60,5'i diyabet tanısından ortalama 1,08 yıl sonra tanı aldığı saptandı. Diyabet tanısı sırasında ve sonrasında yıllık olarak çölyak hastalığına spesifik antikorlar ile tarama yapılmalıdır. Kliniğimizde 1990-2010 yılları arasında 354 T1DM çocuk ve adölesan ile yapılan çalışmada yaklaşık %9'unda çölyak otoantikor pozitifliği saptanmış ve endoskopi sonucunda bizim çalışmamıza benzer şekilde %5,8'i çölyak hastalığı tanısı almıştır[20]. Elfström ve arkadaşlarının T1DM ve çölyak hastalığı birlikteliğini araştırdıkları metaanaliz sonuçlarında 26605 T1DM birey değerlendirildiğinde biyopsi ile kesin tanısı konulmuş çölyak hastalığı prevalansı %6 bulunmuştur[109]. Çalışmamızda diyabete eşlik eden biyopsi ile tanısı konmuş çölyak hastalığı sıklığı literatürle benzerdir. Çölyak hastalığı olguların bir kısmı başlangıçta asemptomatik seyretmektedir. T1DM'e eşlik eden çölyak hastalığında malabsorpsiyon, diyabet regülasyonunda bozulma, büyümede yetersizlik ortaya çıkabilmektedir[66]. Tanı konmamış çölyak hastalığı, dengesiz kan glukoz seviyeleri, daha yüksek hipoglisemi riski ve artmış retinopati riski ile ilişkili bulunmuştur[4]. Bu nedenle T1DM olgularının ISPAD kılavuzu önerileri doğrultusunda çölyak hastalığı açısından taranması önemlidir.

Diyabetlilerimiz arasında bir olguda otoimmün gastrit saptandı. Bu olgunun otoimmün gastrit tanısını hastanemiz dışı bir merkezde almış olduğu ve takibine orada devam ettiği öğrenildi, ayrıntılı dosya bilgilerine erişilemedi. Daha önce T1DM hastalarda pariyetal hücre antikor pozitifliği sıklığını bildiren çalışmalara göre, pariyetal hücre antikor pozitifliği prevalansı genel pediatrik popülasyonda %0,3 civarında olmakla birlikte, 10 yaşından önce T1DM tanısı alan hastalarda %12 bulunmuştur. Kliniğimizde diyabetlilerde rutin pariyetal hücre antikor taraması yapılmamaktadır bu nedenle diyabetlilerimizin buna dair verisi yoktu.

Otoimmün hepatitin çocuklarda T1DM ile birlikteliği nadirdir. Hovinga ve arkadaşları[80] tarafından yapılan vaka bildiri ve literatür taramasında, geçmişten 2010 yılına kadar T1DM ve Otoimmün Hepatit birlikteliği görülen sadece 6 pediatrik vakanın olduğu belirtilmiştir. Diyabetlilerimiz arasında bir olguda otoimmün hepatit saptandı. Başka bir otoimmün hastalığı olmayan olgunun abisinde çölyak hastalığı, annesinde kronik otoimmün tiroidit tanısı olduğu öğrenildi. Bu ailede otoimmün hastalıklara yatkınlık mevcuttu. Diyabete eşlik eden otoimmün hepatit nadiren görülmektedir ancak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olan diyabetlilerde bu hastalardaki artmış otoimmünite nedeniyle ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Down sendromu en sık görülen kromozomal bozukluklardan biridir. Down sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların sıklığının arttığı ve daha erken görüldüğü iyi bilinmektedir[110]. Down sendromlularda en sık görülen otoimmün hastalık kronik otoimmün tiroidittir. Tiroid otoantikorları Down sendromluların %13-34'ünde saptanmaktadır. Down sendromlularda bildirilen hipotiroidi prevalansı %3 ile %54 arasında değişmektedir[111]. Down sendromlularda T1DM prevalansı %1,4-10,6, çölyak hastalığı prevalansı %4,6-10 olarak bildirilmektedir[112]. Graves hastalığı Down sendromlularda hipertiroidin en sık sebebidir, Graves hastalığı prevalansını bu grupta %6,5 bildiren çalışma mevcuttur[113]. Çalışmamızdaki T1DM olguların 4'ü Down Sendromlu idi. Down sendromlu 4 olgunun 3'ünde T1DM'e eşlik eden otoimmün hastalıklar bulunmakta idi. Down sendromlu T1DM olgumuzun birinde Graves hastalığı ve vitiligo mevcuttu. Çölyak antikorları pozitif saptanan olgunun biyopsi sonucu normal bulundu. Literatürde 2010 yılında Hindistan'dan bildirilen en

küçük yaştaki Graves hastalığı olan Down sendromlu 7 yaşında bir kız iken, hastamız 5,1 yaşında Graves hastalığı tanısı aldı, günümüze kadar bildirilen en küçük hasta oldu[114]. İkinci olgu diyabetten 4 yıl önce çölyak hastalığı, 3,25 yıl önce kronik otoimmün tiroidit tanısı aldı. Üçüncü olgu ise diyabet tanısı sırasında kronik otoimmün tiroidit tanısı aldı. Down sendromlularda otoimmün hastalık sıklığının genel pediatrik popülasyona göre artmış olması nedeni ile, bu bireylerde izlemde özellikle kronik otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı taraması, hastalığa yönelik öykü ve fizik muayene bulguları, yıllık olarak tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikoları ve çölyak hastalığına spesifik otoantikolar taranarak yapılmalıdır.

Diyabetlilerimizden biri Turner sendromu idi. T1DM tanısını 3,5 yaşında aldı. Bu hasta 2002 yılında olgu sunumu şeklinde yayınlandı[115]. Olgunun diyabet tanısı sırasında tiroid spesifik antikoları pozitif saptanmış, tiroid ultrasonografisi kronik otoimmün tiroidit ile uyumlu bulgular göstermiştir. Otoimmün hastalıklar Turner sendromunda sık görülmesine rağmen, T1DM görülmesi oldukça nadirdir. Turner sendromlularda T1DM prevalansı bilinmemektedir. Turner sendromlu hastaların otoimmün hastalıklar açısından düzenli aralıklarla taranması gerekmektedir[115].

Çalışmamızda olguların %1,3'ünde vitiligo tanısı mevcuttu. Vitiligo genel popülasyonda %0,5'lik prevalans ile görülmekte iken T1DM hastalarda 10-20 kez daha sık görülmektedir[76]. Vitiligo başlangıç yaşı literatürde pediatrik serilerde 4-8 yaş arası olarak belirtilmiştir. Diyabetlilerimizin tüm izleminin kliniğimizde yapılmaması nedeniyle genel popülasyona göre beklenen yüksek vitiligo prevalansını görmemiş olabileceğimiz düşünüldü.

Çalışmamızın prospektif olarak yürütülen ikinci kısmında, diyabete eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan olguların kemik mineral yoğunluğu karşılaştırmaları yapıldı. T1DM genç yaşlarda, henüz kemik kütle kazanımı devam ederken ortaya çıkmaktadır. T1DM'in kemik döngüsü ve mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkilerini bildiren yayınlar vardır[6, 8, 9, 82, 116]. Ancak T1DM'li çocuk ve adolesanlarda eşlik eden otoimmün hastalıkların kemik mineral yoğunluğuna etkisi üzerine yapılmış alt grup çalışmalar azdır.

Çalışmamızda ortalama yaşları 12,29 yıl olan 76 diyabetliye Lomber KMD ölçümü yapıldı. Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetliler; Grup 1 yalnızca diyabeti olan olgular, grup 2 diyabete eşlik eden kronik otoimmün tiroiditi olan olgular, grup 3 diyabete eşlik eden çölyak hastalığı olan olgular olarak sınıflandırıldığında gruplar arasında Lomber KMD total z skoru ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak erişilebilen olgu sayısının az olması; gruplar arasında yaş ortalamasının, cinsiyet dağılımının, ortalama izlem sürelerinin, puberte evrelerinin farklı olması nedeni ile T1DM hastalarda eşlik eden otoimmün hastalıkların kemik mineral yoğunluğuna etkilerinin incelenmesi amacıyla belirtilen şartların sağlandığı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi  $< 4$  yıl olan olgularinkinden anlamlı olarak daha düşük bulundu. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetlilerin Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi  $< 4$  yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetlilerinkinden anlamlı olarak daha düşük bulundu. T1DM'lilerde diyabet süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ters ilişki bulan çalışmalar olduğu gibi, ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur[6, 117]. Çalışmamızda diyabet izlem süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ters ilişki gösterilmiştir. Ancak kemik mineral yoğunluğunu etkileyen yaş, cinsiyet, puberte evresi, glisemik kontrol düzeyi, eşlik eden mikrovasküler ve diğer hastalıklar açısından eşleştirilmiş, daha uzun diyabet izlem süreleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lomber KMD ölçülen diyabetlilerin ortalama HbA1c ve Lomber KMD total z skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde diyabetlilerde kötü glisemik kontrolün kemik mineral yoğunluğu üzerine negatif etkileri gösterilmiştir[118]. Çalışmamızda KMD yapılan olguların sayıca istenenden az olması nedeni ile diyabet süresi yanında glisemik kontrol ve puberte evresinin etkilerini değerlendirmek mümkün olmadı.

Çalışmamızda nefropatisi olan diyabetlilerin olmayanlara kıyasla Lomber KMD total z skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Literatürde diyabetik komplikasyonların varlığını, diyabetlilerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına

neden olan risk faktörleri arasında belirten çalışmalar mevcuttur[8]. Çalışmamızda nefropatisi olan az sayıda diyabetli olguya Lomber KMD ölçümü yapılmıştır. Diyabetli çocuk ve adölesanlarda mikrovasküler komplikasyonların kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla daha çok sayıda hasta ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Sessiz klinik ile seyreden, tedavi edilmemiş çölyak hastalarında kemik mineral yoğunluğunun normalden düşük saptandığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma, çölyak hastalığı olan bireylerde diğer semptomlardan daha erken ortaya çıkabilmektedir. Merkezimizde 2000-2001 yılları arasında yapılan, yeni çölyak hastalığı tanısı almış 34 çocuk, bir yıldır çölyak hastalığı tanısı olup glutensiz diyet uygulayan 28 çocuk ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 64 kontrolün kemik mineral yoğunluğunun değerlendirildiği çalışmada, henüz tedavi almayan çölyak hastalığı olan grubun kemik mineral yoğunluğunun diğer iki gruba kıyasla belirgin olarak azalmış olduğu görülmüştür[11]. Çalışmamızda diyabete eşlik eden çölyak hastalığı olan olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetlilerin Lomber KMD total z skoru ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çölyak hastalığı olan diyabetli olguların tamamının glutensiz diyet uygulaması ve çölyak hastalığı tanısı üzerinden ortalama 4,8 yıl geçmiş olması nedeni ile, olguların çölyak hastalığı kontrolünün iyi olduğu, kemik mineral yoğunluğunda çölyak hastalığı olmayan gruba kıyasla azalmanın bu nedenle görülmediği düşünüldü. Diyabete eşlik eden çölyak hastalığı olanlara ve uzun süreli diyabet olanlara geç adölesan dönemde kemik mineral yoğunluğu taraması yapılması ISPAD 2018 kılavuzunda önerilmiştir[119].

Kronik otoimmün tiroiditi olan çocuk ve adölesanlarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Tiroid otoimmünitesinin postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ötiroid postmenopozal kadınlarda kronik otoimmün tiroiditin azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi gösterilmiştir[120]. Kronik otoimmün tiroidit tanılı çocuk ve adölesanlarda kemik sağlığını değerlendirecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi ülkemizde referans merkez olarak kabul edilen, ülkemizin birçok şehrinden başvuruların olduğu hastanemizde T1DM tanısı ile izlenmiş çok sayıda olguyu değerlendirebilmiş olmamızdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında son 15 yılda takip edilen diyabetlilerin dosya bilgilerine erişimde güçlük çekilmesi idi. Bir başka kısıtlılık diyabetlilerin izlem süresinin kısa oluşu, birçok olgunun hastanemizde yalnızca bir kez değerlendirildikten sonra başka merkezde takibine devam etmesidir. İzlem sürelerinin kısa oluşunun veri kayıplarına neden olacağı açıktır. Çalışmamızda olguların kemik yıkımı ve yapımı belirteçlerini, kemik sağlığı ile ilişkili olduğu bilinen D vitamini, PTH, günlük kalsiyum alımı, hiperkalsiüri ve fiziksel aktivite gibi parametrelerin değerlendirilmemesi bir diğer kısıtlılığımızdır. Ayrıca prepubertal ve pubertal olgular bir arada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yaş ve puberte açısından eşleştirilmiş kontrol grubunun olmaması, KMD ölçülebilen olguların sayılarının kısıtlı olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Diyabetli olguların cinsiyet dağılımı incelendiğinde kız/erkek oranı yaklaşık olarak 1,0'di. Diğer epidemiyolojik çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda T1DM görülme sıklığı açısından cinsiyete göre farklılık saptanmadı.
2. Diyabet tanı yaşı ortalama  $7,93 \pm 4,0$  yıl, ortanca 7,91 (0,5- 17,66) yıl bulundu.
3. Diyabet tanı yaşı dağılımı incelendiğinde literatürdekinden farklı olarak olguların diyabet tanısı alma yaşında belirgin pik görülmediği, 2-12 yaş arasında plato çizdiği gözlemlendi.
4. Diyabetlilerin tanıdaki HbA1c'sine ulaşılabilen 310'unun HbA1c ortalamaları %11,8 bulundu.
5. Diğer çalışmalara benzer şekilde diyabetlilerin tanıda %77,2'sinde Anti-GAD antikoru, %63,7'sinde IA-2 antikoru pozitifti.
6. Diyabetlilerin izlem süreleri ortalama  $3,9 \pm 3,7$  yıl idi. Diyabetlilerin izlem süresi %67,6'sında 5 yıldan az, %24,7'sinde 5-10 yıl arasında, %7,7'sinde 10 yılın üzerinde idi.
7. İzlem süresince en az bir kez HbA1c değerlendirmesi olan 581 olgunun, tanıdaki HbA1c değerleri çıkarılarak hesaplanan ortalama HbA1c  $\%8,0 \pm 0,85$  bulundu. Diyabetlilerin yalnızca %31'inin iyi glisemik kontrol sağladığı gözlemlendi.
8. Diyabetlilerin izleminde retinopati ve nöropati saptanan olguya erişilmedi. Olguların %7,5'inde nefropati saptandı. Nefropati gelişimi diyabet tanısından ortalama  $5,05 \pm 3,3$  yıl sonraydı. Nefropati saptanma ortalama yaşı  $12,9 \pm 3,4$  yıl bulundu. Nefropatisi olan ve olmayan diyabetlilerin HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.
9. Diyabete eşlik eden otoimmün hastalık olguların %18,8'inde mevcuttu.

10. Otoimmün hastalığı olan diyabetlilerin kız/erkek oranı 1,55 idi. Diyabete eşlik eden otoimmün hastalığın kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü saptandı.
11. Diyabetlilerin %12,5'inde kronik otoimmün tiroidit, %5,9'unda çölyak hastalığı, %1,3'ünde vitiligo, birer olguda (%0,15) Graves hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit/ pernisiyöz anemi mevcuttu. İki olguda hem çölyak hastalığı hem kronik otoimmün tiroidit mevcuttu. T1DM'li çocuk ve adölesanların diyabete eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıklar açısından ISPAD önerileri doğrultusunda taranması gerekmektedir.
12. Kronik otoimmün tiroidit saptanan olguların %67'si kız, %33'ü erkekti. Kronik otoimmün tiroidit kızlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek oranda görülmekteydi.
13. Diyabetlilerin çoğu kronik otoimmün tiroidit tanısını diyabet tanısı sırasında ve sonrasında aldı.
14. Kronik otoimmün tiroidit tanısı sırasında olguların %60'ı ötiroid, %8,8'i subklinik hipotiroidi, %31,2'si hipotiroidi idi. Başlangıçta aşkar hipotiroidi olmayan olguların 8'i izleminde ortalama 3,6 yıl sonra hipotiroidi geliştirdi. Kronik otoimmün tiroidit tanısı alan olguların izleminde tiroid fonksiyonları en az yıllık olarak, klinik bulgular varlığında daha erken değerlendirilmelidir.
15. Diyabetlilerin çoğu çölyak hastalığı tanısını diyabetten sonra aldı.
16. Diyabetlilerin 4'ü Down sendromu idi. Down sendromluların 3'ünde otoimmün hastalıklar bulunmaktaydı. Olguların ilkinin Graves hastalığı, çölyak spesifik antikor pozitifliği ve vitiligosu mevcuttu. İkinci olgunun kronik otoimmün tiroiditi ve çölyak hastalığı vardı. Üçüncü olgunun kronik otoimmün tiroiditi mevcuttu. Down sendromlu olgularda izlem süresince eşlik eden otoimmün hastalıkların taranması gerekmektedir.
17. Diyabetlilerin biri Turner sendromu idi. Diyabete eşlik eden kronik otoimmün tiroiditi mevcuttu.

18. Lomber KMD ölçümü yapılan 74 diyabetli T1DM'li, T1DM ve otoimmün tiroiditli ile T1DM ve çölyak hastalığı tanılı olgular olarak 3 grup olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında Lomber KMD total z skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
19. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan olguların Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi  $< 4$  yıl olan olgularınkinden anlamlı olarak daha düşük bulundu.
20. Diyabet izlem süresi  $\geq 4$  yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetlilerin Lomber KMD total z skoru ortalaması, diyabet izlem süresi  $< 4$  yıl olan ek otoimmün hastalığı olmayan diyabetli olgularınkinden anlamlı olarak daha düşük bulundu. İzlem süresi uzun olan diyabetliler KMD ölçümü ile değerlendirilmelidir.
21. Lomber KMD yapılan diyabetlilerin ortalama HbA1c ve Lomber total z skoru arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.
22. Lomber KMD ölçümü yapılan diyabetlilerin 9'unda nefropati saptanmış idi. Nefropatisi olan olguların, olmayanlara kıyasla Lomber KMD total z skoru ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chiang, J.L., M.S. Kirkman, L.M. Laffel, et al., *Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association*. Diabetes care, 2014. **37**(7): p. 2034-2054.
2. Van den Driessche, A., V. Eenkhoorn, L. Van Gaal, et al., *Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review*. Neth J Med, 2009. **67**(11): p. 376-87.
3. *12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S126-s136.
4. Pham-Short, A., K.C. Donaghue, G. Ambler, et al., *Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review*. Pediatrics, 2015. **136**(1): p. e170-6.
5. Ertekin, V., M.A. Selimoglu, H. Doneray, et al., *Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(7): p. 655-7.
6. Onder, A., S. Cetinkaya, O. Tunc, et al., *Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013. **26**(11-12): p. 1077-81.
7. Golden, N.H. and S.A. Abrams, *Optimizing bone health in children and adolescents*. Pediatrics, 2014. **134**(4): p. e1229-e1243.
8. Zhukouskaya, V., C. Eller-Vainicher, A. Shepelkevich, et al., *Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice*. Journal of Endocrinological Investigation, 2015. **38**(9): p. 941-950.
9. Saki, F., A. Sheikhi, G.H.R. Omrani, et al., *Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Type I Diabetes Mellitus and Relationship to Serum Levels of Osteopontin*. Drug Res (Stuttg), 2017. **67**(9): p. 527-533.
10. Shanbhogue, V.V., S. Hansen, M. Frost, et al., *Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? The lancet Diabetes & endocrinology*, 2017. **5**(10): p. 827-838.
11. Kavak, U.S., A. Yuce, N. Kocak, et al., *Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **37**(4): p. 434-6.

12. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*, in *Diabetes Care*. 2014. p. S81-90.
13. Association, A.D., 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*, 2019. **42**(Supplement 1): p. S13-S28.
14. Mark A. Sperling, William V. Tamborlane, Tadej Battelino, Stuart A. Weinzimer, Moshe Phillip. *Diabetes Mellitus*. In: *Sperling, M. Pediatric Endocrinology. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.*
15. Mayer-Davis, E.J., A.R. Kahkoska, C. Jefferies, et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents*. *Pediatr Diabetes*, 2018. **19 Suppl 27**: p. 7-19.
16. *Kliegman, Robert., et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 20. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.*
17. *Kliegman, Robert., et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 21. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.*
18. Association, A.D., 2. *Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018*. *Diabetes care*, 2018. **41**(Supplement 1): p. S13-S27.
19. Kandemir, N., E. Açıkgöz, and N. Yordam, *The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases*. *The Turkish journal of pediatrics*, 1994. **36**(3): p. 191-195.
20. Ardicli, D., N. Kandemir, A. Alikasifoglu, et al., *Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2014. **27**(7-8): p. 635-641.
21. Maahs, D.M., N.A. West, J.M. Lawrence, et al., *Epidemiology of type 1 diabetes*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2010. **39**(3): p. 481-497.
22. Haller, M.J., M.A. Atkinson, and D. Schatz, *Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management*. *Pediatric Clinics*, 2005. **52**(6): p. 1553-1578.
23. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, *Type 1 diabetes*. *Lancet (London, England)*, 2014. **383**(9911): p. 69-82.

24. Hatun, S., *National childhood diabetes program activities in Turkey*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015. **7**(1): p. 1-6.
25. Poyrazoglu, S., R. Bundak, Z. Yavas Abali, 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. **10**(4): p. 336-342.
26. Yesilkaya, E., P. Cinaz, N. Andiran, et al., *First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey*. Diabet Med, 2017. **34**(3): p. 405-410.
27. İlkova H. *Diabetes Mellitus Sempozyumu, Diabetes Mellitus, Aralık 1997, İstanbul, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, . 9-18.
28. Skyler, J.S., G.L. Bakris, E. Bonifacio, et al., *Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis*. Diabetes, 2017. **66**(2): p. 241-255.
29. *Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2018: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği.
30. Insel, R.A., J.L. Dunne, M.A. Atkinson, et al., *Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association*. Diabetes care, 2015. **38**(10): p. 1964-1974.
31. Nguyen, C., M.D. Varney, L.C. Harrison, et al., *Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms*. Diabetes, 2013. **62**(6): p. 2135-40.
32. Knip, M., *Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends*. Horm Res Paediatr, 2011. **76 Suppl 1**: p. 57-64.
33. King, M., D. Bidwell, A. Shaikh, et al., *Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus*. The Lancet, 1983. **321**(8339): p. 1397-1399.
34. Yurdakök M. *Çocukluk Çağında Diyabetes Mellitus, Yurdakök PEDİATRİ*, 2017.
35. Yoon, J.-W. and H.-S. Jun, *Autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$  cells*. American journal of therapeutics, 2005. **12**(6): p. 580-591.
36. Morales AE, She JX, Schatz DA. *Pediatric Endocrinology. 1 st ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004;402-426*

37. Wenzlau, J.M., K. Juhl, L. Yu, et al., *The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. **104**(43): p. 17040-17045.
38. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2000. **23 Suppl 1**: p. S4-19.
39. P. Cinaz, F. Darendeliler, A. Akıncı, B. Özkan, B. N. DüNDAR, A. Abacı, T. Akçay, *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 2013.
40. Craig, M.E., A. Hattersley, and K. Donaghue, *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification*. Pediatr Diabetes, 2006. **7**(6): p. 343-51.
41. Dabelea, D., A. Rewers, J.M. Stafford, et al., *Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study*. Pediatrics, 2014. **133**(4): p. e938-e945.
42. Smart, C.E., F. Annan, L.A. Higgins, et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes*. Pediatr Diabetes, 2018. **19 Suppl 27**: p. 136-154.
43. Smart, C.E., F. Annan, L.P. Bruno, et al., *Nutritional management in children and adolescents with diabetes*. Pediatric diabetes, 2014. **15**(S20): p. 135-153.
44. Delamater, A.M., *Psychological care of children and adolescents with diabetes*. Pediatric Diabetes, 2009. **10**: p. 175-184.
45. Olgun, N., H. Yalın, and H. Gülyüz Demir, *Diyabetli birey nasıl izlenmelidir*. Family Physician, 2011. **2**(3): p. 8.
46. Ünal, E., O. Akan, and S. Üçler, *Diyabet ve nörolojik hastalıklar*. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2015. **31**: p. 45-51.
47. Kurt, M., A. Atmaca, and A. Gürlek, *Diyabetik nefropati*. Acta Medica, 2004. **35**(1): p. 12-17.
48. Tuttle, K.R., G.L. Bakris, R.W. Bilous, et al., *Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference*. American journal of kidney diseases, 2014. **64**(4): p. 510-533.
49. Association, A.D., *9. Microvascular complications and foot care*. Diabetes care, 2016. **39**(Supplement 1): p. S72-S80.

50. Gross, J.L., M.J. De Azevedo, S.P. Silveiro, et al., *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment*. Diabetes care, 2005. **28**(1): p. 164-176.
51. Lee, R., T.Y. Wong, and C. Sabanayagam, *Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss*. Eye and vision, 2015. **2**(1): p. 17.
52. Sibel, İ., *Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi*. Kocatepe Tıp Dergisi. **15**(2): p. 207-217.
53. White, N.H., W. Sun, P.A. Cleary, et al., *Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960), 2008. **126**(12): p. 1707-1715.
54. Boulton, A.J., A.I. Vinik, J.C. Arezzo, et al., *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. Diabetes care, 2005. **28**(4): p. 956-962.
55. TERZİ, M. and N. CENGİZ, *Diyabetik nöropati*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2009. **21**(1).
56. *3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S28-s37.
57. ERBAŞ, T. and S. DAĞDELEN, *Hashimoto Tiroiditi*. Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 2004. **2**(1): p. 49-53.
58. Triolo, T.M., T.K. Armstrong, K. McFann, et al., *Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset*. Diabetes care, 2011. **34**(5): p. 1211-1213.
59. Demirbilek, H., N. Kandemir, E.N. Gonc, et al., *Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(3): p. 451-4.
60. Coşkun, Z.Ü., M. Seçil, and E. Karagöz, *Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım*. Okmeydani Tıp Derg, 2012. **28**: p. 56-70.
61. Roldán, M., M. Alonso, and R. Barrio, *Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus*. Diabetes, nutrition & metabolism, 1999. **12**(1): p. 27-31.

62. Günay, F., *Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi*. Uzmanlık tezi, SB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları EA Hastanesi, İstanbul, 2008.
63. Rubio-Tapia, A., I.D. Hill, C.P. Kelly, et al., *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(5): p. 656.
64. Soya, S. and C. Ün, *Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2014. **57**: p. 274-282.
65. Tonutti, E. and N. Bizzaro, *Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 472-6.
66. Frohlich-Reiterer, E.E., S. Hofer, S. Kaspers, et al., *Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey*. Pediatr Diabetes, 2008. **9**(6): p. 546-53.
67. Joshi, A.S., P.K. Varthakavi, N.M. Bhagwat, et al., *Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus*. Arab J Gastroenterol, 2014. **15**(2): p. 53-7.
68. Husby, S., S. Koletzko, I. Korponay-Szabo, et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2012. **54**(1): p. 136-160.
69. YÖNAL, O. and S. ÖZDİL, *Çölyak Hastalığı*. Güncel Gastroentoloji, 2014: p. 93-100.
70. KÜÇÜKAZMAN, M., A. Nairn, D. Kürşat, et al., *Çölyak hastalığı*. Dirim, 2008(83): p. 85-92.
71. Karavanaki, K., K. Kakleas, E. Paschali, et al., *Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM)*. Hormone Research in Paediatrics, 2009. **71**(4): p. 201-206.
72. Michels, A. and N. Michels, *Addison disease: early detection and treatment principles*. Am Fam Physician, 2014. **89**(7): p. 563-8.
73. Michels, A.W. and P.A. Gottlieb, *Autoimmune polyglandular syndromes*. Nature Reviews Endocrinology, 2010. **6**(5): p. 270.

74. Marks, S.D., R. Girgis, and R.M. Couch, *Screening for adrenal antibodies in children with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3187-3188.
75. Kakleas, K., A. Soldatou, F. Karachaliou, et al., *Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM)*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(9): p. 781-97.
76. Boniface, K., J. Seneschal, M. Picardo, et al., *Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2018. **54**(1): p. 52-67.
77. De Block, C., C.M. Van Campenhout, I.H. De Leeuw, et al., *Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2000. **23**(9): p. 1384-1388.
78. Krawitt, E.L., *Autoimmune hepatitis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(1): p. 54-66.
79. Güleç, S.G., N. Urgancı, E. Demirel, et al., *Otoimmün hepatitli olgularımızın irdelenmesi: 11 yıllık deneyimimiz*. Türk Pediatri Arşivi, 2012. **47**(1): p. 28-32.
80. Hovinga, I.C., E.D. Stam, M.L. Mearin, et al., *A girl with type 1 diabetes and a yellowish appearance*. BMJ Case Rep, 2010. **2010**.
81. *OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU, 2018, ANKARA*.
82. Karagüzel, G., S. Akcurin, S. Özdem, et al., *Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2006. **19**(6): p. 805-814.
83. Jackuliak, P. and J. Payer, *Osteoporosis, fractures, and diabetes*. Int J Endocrinol, 2014. **2014**: p. 820615.
84. Roh, J.G., J.S. Yoon, K.J. Park, et al., *Evaluation of bone mineral status in prepuberal children with newly diagnosed type 1 diabetes*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2018. **23**(3): p. 136-140.
85. Neumann, T., A. Sämann, S. Lodes, et al., *Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes*. Diabetic Medicine, 2011. **28**(7): p. 872-875.

86. Danielson, K.K., M.E. Elliott, T. LeCaire, et al., *Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes*. Osteoporosis International, 2009. **20**(6): p. 923-933.
87. Hamed, E.A., N.H. Abu Faddan, H.A. Adb Elhafeez, et al., *Parathormone–25 (OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Pediatric diabetes, 2011. **12**(6): p. 536-546.
88. de Paula, F.J., M.C. Horowitz, and C.J. Rosen, *Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2010. **26**(8): p. 622-630.
89. KILAVUZU, U., *Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Uygulama Kılavuzu*. Turk J Nucl Med, 2009. **18**(1): p. 31-40.
90. Cosman, F., S.J. de Beur, M. LeBoff, et al., *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Osteoporosis international, 2014. **25**(10): p. 2359-2381.
91. Baim, S., M.B. Leonard, M.-L. Bianchi, et al., *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference*. Journal of Clinical Densitometry, 2008. **11**(1): p. 6-21.
92. Kuczumarski, R.J., *2000 CDC growth charts for the United States; methods and development*. 2002.
93. Cole, T.J., M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. Bmj, 2000. **320**(7244): p. 1240.
94. Emmanuel, M. and B.R. Bokor, *Tanner Stages*, in *StatPearls*. 2019, StatPearls PublishingStatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
95. Neu, A., A. Willasch, S. Eehalt, et al., *Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children–frequency and clinical presentation*. Pediatric diabetes, 2003. **4**(2): p. 77-81.
96. Demir, F., H. Gunoz, N. Saka, et al., *Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in Istanbul City*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015. **7**(1): p. 49-56.
97. Bideci, A., F. Demirel, O. Çamurdan, et al., *Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2006. **49**: p. 112-6.

98. Patterson, C.C., G.G. Dahlquist, E. Gyürüs, et al., *Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study*. *The Lancet*, 2009. **373**(9680): p. 2027-2033.
99. Liu, E. and G.S. Eisenbarth, *Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2002. **31**(2): p. 391-410, vii-viii.
100. Hatun, S., H. Demirbilek, S. Darcan, et al., *Evaluation of therapeutics management patterns and glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016. **119**: p. 32-40.
101. Dhillon, N., A. Karthikeyan, A. Castle, et al., *Natural history of retinopathy in children and young people with type 1 diabetes*. *Eye (London, England)*, 2016. **30**(7): p. 987-991.
102. Karavanak, K. and J. Baum, *Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 1999. **12**(3): p. 411-422.
103. Doğdu, G., N.S. Duru, M. Elevli, et al., *Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi ve gluten duyarlı enteropati*. *Haseki Tıp Bülteni*, 2012. **50**: p. 39-42.
104. Ngo, S.T., F.J. Steyn, and P.A. McCombe, *Gender differences in autoimmune disease*. *Front Neuroendocrinol*, 2014. **35**(3): p. 347-69.
105. Lenzi, L., S. Mirri, M. Generoso, et al., *Thyroid autoimmunity and type 1 diabetes in children: screening data from Juvenile Diabetes Tuscany Regional Centre*. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 2009. **80**(3): p. 203-206.
106. Riquetto, A.D.C., R.M. de Noronha, E.M. Matsuo, et al., *Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus*. *Diabetes research and clinical practice*, 2015. **110**(1): p. e9-e11.
107. Demirbilek, H., N. Kandemir, E.N. Gonc, et al., *Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007. **20**(11): p. 1199-205.
108. Larsson, K., A. Carlsson, E. Cederwall, et al., *Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes*. *Pediatric diabetes*, 2008. **9**(4pt2): p. 354-359.

109. Elfstrom, P., J. Sundstrom, and J.F. Ludvigsson, *Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **40**(10): p. 1123-32.
110. Graber, E., E. Chacko, M.O. Regelman, et al., *Down syndrome and thyroid function*. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2012. **41**(4): p. 735-745.
111. Karlsson, B., J. Gustafsson, G. Hedov, et al., *Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity*. *Archives of disease in childhood*, 1998. **79**(3): p. 242-245.
112. Lämmer, C. and E. Weimann, *Early onset of type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in a 7-yr-old boy with Down's syndrome*. *Pediatric diabetes*, 2008. **9**(4pt2): p. 423-425.
113. Goday-Arno, A., M. Cerda-Esteva, J.A. Flores-Le-Roux, et al., *Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS)*. *Clinical endocrinology*, 2009. **71**(1): p. 110-114.
114. Bhat, M.H., S. Saba, I. Ahmed, et al., *Graves' disease in a Down's syndrome patient*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2010. **23**(11): p. 1181-1183.
115. Gonc, E.N., A. Ozon, A. Alikasifoglu, et al., *Type 1 diabetes mellitus in a 3 1/2 year-old girl with Turner's syndrome*. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2002. **15**(8): p. 1203-1206.
116. Weber, D.R. and G. Schwartz, *Epidemiology of skeletal health in type 1 diabetes*. *Current osteoporosis reports*, 2016. **14**(6): p. 327-336.
117. Kemink, S., A. Hermus, L. Swinkels, et al., *Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology*. *Journal of endocrinological investigation*, 2000. **23**(5): p. 295-303.
118. Hofbauer, L.C., C.C. Brueck, S.K. Singh, et al., *Osteoporosis in patients with diabetes mellitus*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007. **22**(9): p. 1317-1328.
119. Mahmud, F.H., N.S. Elbarbary, E. Frohlich-Reiterer, et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes*. *Pediatr Diabetes*, 2018. **19 Suppl 27**: p. 275-286.

120. Polovina, S.P., D. Miljic, S. Zivojinovic, et al., *The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women*. Hormones (Athens), 2017. **16**(1): p. 54-61.