

Tip I Diyabetes Mellitusun Etyoloji ve Patogenezinde Yenilikler

RENEWAL OF AETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF TYPE 1 DIABETES

Yıldız DALLAR*, Zeynep ŞIKLAR**, Gülten TANYER***

* Doç.Dr.,S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

** Dr.,S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

*** Prof.Dr.,S.B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Özet

Tip I diyabetes çocukluk çağında sık görülen, insülin eksikliği sonucu gelişen kronik bir hastalıktır. Genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi ile başlayan otoimmün süreç sonucunda oluşur. Genetik faktörler arasında özellikle DR3 ve DR4 sınıf II HLA moleküllerinin birlikteliği diyabet gelişme riskini artırır. Tip I diyabet gelişme riskini arttıran başlıca çevresel etmenler viral enfeksiyonlar, beslenme faktörleri, toksinler ve stresli yaşamdır. Bu yazıda Tip I diyabetin etyoloji ve patogenezindeki yenilikler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tip I diyabetes, Etyoloji, Patogenez

T Klin Pediatri 1998, 7:153-158

Summary

Type 1 diabetes is a chronic disease that frequently seen in childhood and developed due to insulinopenia. It is occurred results of autoimmune process that began with influencing of genetic and environmental factors. Among genetic factors, particularly combination of DR3 and DR4 Class II HLA molecules predispose to type 1 diabetes. Major environmental factors that increasing the risk of type 1 diabetes development are viral infections, nutritional factors, toxins and stressful life. In this paper, renewal of aetiology and pathogenesis of type 1 diabetes was discussed.

Key Words: Type 1 diabetes, Aetiology, Pathogenesis

T Klin J Pediatr 1998, 7:153-158

Diyabetes Mellitus (DM), kısmi yada tam insülin eksikliği sonucu oluşan; kan şekerinin kronik yüksekliği ve karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasında bozukluklar ile giden bir klinik durumdur. Çocukluk çağının ve adolesans döneminin en sık görülen kronik hastalığıdır (1,2).

Çocukluk çağında sık görülen bir kronik hastalık olması, bir ekip tedavisini gerektirmesi, iyi bir tedavi ve izlem ile oldukça yüz güldürücü sonuçların alınması, önemli bir toplum sağlığı sorunu olup, önemli mortalite ve morbiditeye sahip olması, DM'ü günümüzde doğal olarak önem ve ilgi gerektiren hastalıklar arasına yerleştirmiştir.

İnsuline bağımlı diabet mellitus (IDDM), juvenil diyabet, ketoza eğilimli diyabet, brittle tanımla-

malarını da almış olan tip I diyabet, ciddi insülin eksikliği ketozise eğilim ve yaşamın devamı için eksojen insülin bağımlılığı ile karakterizedir (3,4). Çocukluk çağında görülen diyabetlerin hemen hemen tamamı Tip I diyabetidir.

Tip I DM'de pankreas beta hücreleri hasarı sonucu insülin salgısı azalmaktadır. Pankreas beta hücre hasarını başlatan ve sürdüren mekanizmalar üzerinde yapılan çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir.

Patogenez

Genel olarak Tip I diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan, pankreatik β hücre hasarına neden olan otoimmün süreç sonucu oluşan bir hastalıktır. Çevresel faktörler tek başına yada kombinasyon halinde genetik olarak duyarlı bireyde otoimmün süreci tetikler. Bu süreç insülin salgılayan β hücre hasarına neden olur (5).

Geliş Tarihi: 30.04.1997

Yazılma Adresi: Dr. Zeynep ŞIKLAR

Paris Cad. 11/3 Başkent Apt.

06540 Kavaklıdere, ANKARA

DM'nin otoimmün özelliğini ortaya koyan çeşitli bulgular vardır. Bunlar: son yıllarda adacık hücrelerine karşı gelişmiş otoantikörlerin saptanması, adacık hücre antijenlerine karşı hücreyel immün reaksiyonların saptanması, adacıklara lenfosit infiltrasyonu, birlikte diğer otoimmün endokrin bozukluklara duyarlılığın arttığı saptanması, yeni tanı almış DM'de immünoşpresif tedavinin kısmen başarılı olmasıdır (6). Halen β hücre hasarı ile sonuçlanan otoimmün süreci başlatan spesifik β hücre antijeni bilinmemektedir. Çeşitli teoriler arasında 'T hücrelerine bağlı mekanizma' ilgi çekmektedir. Bu teoriye göre, genetik olarak duyarlı bireyde çevresel uyarıcı bir etmen ile adacık hücrelerinde major histocompatibility antigens (MHC) sınıf I molekülleri (B8 ve BW15) 2-3 kat artar. Bu da pankreas β hücrelerinde sınıf II moleküllerinin (DR3 ve DR4) ekspresyonunu uyarır (7). Normalde β hücreleri, sınıf II moleküllerini eksprese etmemektedir. β hücrelerinde oluşan MHC molekülü, otoantijen olarak davranır ve T hücre reseptörü ile bir kompleks oluşturarak CD4 (+) helper ve CD8 (+) sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna yol açar. Başlıca sitotoksik T hücreleri, makrofaj ve B hücreleri pankreasa infiltre olurlar. Pankreasda gama interferon ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa eşliğinde insülitis gelişerek β hücre hasarına yol açar (8). Pankreas adacıklarına lenfosit infiltrasyonu sadece β hücrelerini içeren adacıklarla sınırlıdır (9).

Bir diğer teori olan Bottazzo'nun teorisinde β hücrelerine karşı eksternal bir ajan olmasına gerek olmadığını, herhangi bir çevresel faktörün MHC sınıf II molekülü ekspresyonuna yol açarak β hücre otoantijeninin helper T Lenfositlerine sunulduğunu, böylece otoantijen ve sınıf II molekül kompleksinin T hücrelerini aktive ettiğini belirtmektedir (10). Üçüncü bir teori olarak Nerup ise pankreas β hücrelerinden antijen salındığını, bunun makrofaj ve T helper lenfositlere sunulduğunu belirtmiş ve T hücrelerinden β hücrelerine karşı sitotoksik olan IL-1 üretimini arttırdığını ileri sürmüştür (11).

İnsülitis sırasında lenfositler TNF, makrofajlar IL-1 gibi sitokinleri salgırlar. Bu sitokinlerin etkisiyle nitrit oksit salgılanır. IL-1'in serbest radikallerin oluşumunu uyardığı bildirilmektedir. β hücreleri serbest radikallere oldukça duyarlıdır. Diyabetik deney farelerinde serbest radikal oluşumunun bir göstergesi olan pentanın solunan havada

arttığı gösterilmiştir (4). Serbest radikaller oksidan ve hücrelere karşı toksiktirler.

Yeni tanı konulan Tip I diyabetli hastalarda çeşitli tiplerde otoantikörler saptanmıştır (6). Bu antikörler klinik olarak DM başlamadan aylar hatta yıllar önce dolaşımda saptanabilirler (7). Bunlar:

- Adacık hücre sitoplazmik antikörler
- Adacık yüzey hücre antikörleri
- Anti insülin antikörleri
- Anti adacık hücre membran proteini (64000 dalton mol ağırlığında)
- İnsülin reseptörüne karşı idiotipik antikörler (38000 dalton mol ağırlığında)
- Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleridir.

Adacık hücre antikörleri (islet cell antibody: ICA) yeni tanı almış Tip I diyabetlilerin %50-80'inde saptanmakta, tanıdan 2 yıl sonra prevalansı %5-20'ye inmektedir (12). Normal populasyonda adacık hücre antikörleri %1'den daha az oranda görülürken, tip I diyabetlilerin birinci derece akrabalarında %2-4 oranında saptanır. Anti adacık hücre membran proteinleri ise yeni tanı döneminde %80 pozitifdir. Adacık hücre antikörü ile birlikte anti adacık membran proteinlerinin de saptanması β hücre bozukluğununun ağır olduğunu göstergesidir. ICA, insülin otoantikör (IAA) ve GAD antikör pozitifliği, özellikle tip I DM'li hastaların birinci derece akrabalarında DM gelişme riskini saptamak amacı ile de kullanılmaktadır (13). ICA pozitifliğinin IAA pozitifliğinden daha değerli olduğu belirtilmektedir (13). Yaş grubuna göre antikörlerin duyarlılığı farklı olabilir; insülin otoantikörleri (IAA) genellikle 5 yaşın altında tanı alan DM'li çocuklarda daha yüksektir. IAA'ları ne kadar yüksek bulunursa hastalığın o kadar ciddi olduğu belirtilmektedir (7). Yine başka bir çalışmada 10 yaşın altında GAD 65 antikörlerinin duyarlılığının en az iken, IAA duyarlılığının en fazla olduğu görülmüştür (14). DM oluşma riskini saptamada GAD 65 antikörleri pozitifliğinin adacık hücre sitoplazmik antikora göre daha duyarlı olduğu, GAD 65 antikoru pozitif olanlarda ICA ve IAA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (15,16). Genelde önerilen, birden çok antikör bakılmasının daha yararlı olduğudur (15). Bowman ve arkadaşları ICA ve IAA ile birlikte iv glukoz tole-

rans testine insülin yanıtını birlikte değerlendirmişler; bu üç parametre ile Tip I DM'un başlangıcının oldukça güvenilir bir şekilde saptanabileceğini bildirmişlerdir (17).

Etyoloji

Pek çok faktör Tip I diyabetin etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır.

Genetik yatkınlık

Singal ve Blajchman'ın ilk kez Tip I diyabetiklerde HLA-B15'in sıklığının fazla olduğunu bildirmesinden sonra, HLA-B7'nin daha sonra da MHC sınıf II antijenlerinin (DR3, DR4) Tip I DM'de daha sık olduğu bulunmuştur (18). Sınıf II HLA genleri 6. kromozomun kısa kolunda bulunurlar ve HLA-D grubu içindedirler. Bu gruptaki HLA-DQ genleri özellikle immün yanıtta rol oynarlar. Tip I DM'lilerin %90'dan fazlası HLA-DR3 ve/veya HLA-DR4 taşır ki bu genler diyabetik olmayanların ancak %40'ında saptanmaktadır (1). HLA gruplarından B8 ve B 18'in DR3 ile, B15'in DR4 ile 'linkage disequilibrium' varlığı Tip I diyabet ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. En az birliktelik DR2 ile B7'nin linkage disequilibriumunda saptanmıştır. DR2 ve DR5 varlığı ise Tip I diyabet için koruyucu özelliktedir. Beyaz ırkta en yüksek risk DR3/DR4 heterozigotluğunda bulunur. Tip I diyabetlilerin %30-50'sinde DR3/DR4 heterozigotluğu bulunurken, kontrol grubunda bu oran %1-6 olarak saptanmıştır (5).

HLA-DQ bölgesinin kodladığı heterodimerler olarak da adlandırılan moleküller, T hücrelerine antijen sunumu ile otoimmün olayın başlamasında etkilidirler. HLA-DQ molekülünün beta zincirindeki 57. pozisyonda 'aspartik asit' olmaması sonucu oluşan molekül HLA-DQB1, 52. pozisyonda argininin varlığı ile oluşan molekül ise HLA-DQA1 olarak adlandırılırlar. HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 molekülleri olan bireylerde diyabet gelişme riski DR3 ve DR4 bulunanlardan daha fazladır (6). DM'lilerin %90'ında HLA-DQB1 bulunurken, diyabetli olmayanlarda bu oran %20 bulunmuştur. Tip I diyabet için en azından bir duyarlı bölgenin HLA-DQB1 geninin içinde olduğu kabul edilmektedir. HLA DQB zincirinde 57. pozisyonda 'aspartik asit' yokluğunda Tip I diyabet oluşma riski 100 kat artmaktadır. Altıncı kromozomdaki HLA-DQ

bölgesinin kodladığı moleküller Tip I DM için genetik riskin yaklaşık yarısını oluştururlar (19). Beyaz ırkta Tip I DM için en yüksek risk oluşturan genotipler, DR3 ve DR4 ile birlikte bulunan DQ molekülleridir. Bu DQ molekülleri DQA1*0501, DQB1*0201, DQA1*0301 ve DQB1*0302'dir. DQA1*0102 ve DQB1*0602'nin ise DM gelişmesinde koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (9,13,20). HLA sisteminin Tip I DM başlama yaşına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 10 yaşın altında tanı konulan DM'lilerde DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 haplotipi ile, DQ2/DQ8 genotipinin 30 yaşından sonra DM başlayanlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (14). Yani Tip I DM riskini HLA ile birlikte yaş faktörü de etkilemektedir. Genelde HLA-DQ moleküllerin Tip I DM için primer risk faktörü olduğu belirtilmektedir (21).

HLA sistemi ile yakın ilgisi olan Properdin faktör B (Bf F1) varlığı Tip I diyabetlilerde %20 iken, sağlıklı bireylerde %2'dir. Bazı kan grupları ile sıklığın arttığı söylenmektedir. Son yıllarda 11. kromozomun kısa kolunda insülin genine yakın pozisyonda bulunan bir genin kodladığı antijen sunan peptid taşıyıcıyı içeren taşıyıcı (TAP: transporter involved in antigen presentation peptid transporter) ile Tip I diyabet arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir (6). Ailesel Tip I diyabet insidansının fazla olması (diyabetlinin kardeşinde insidans %5, monozigotik ikizlerde %30-50, dizigotik ikizlerde %5, genel popülasyonda %0.04), sınıf II HLA moleküllerinin varlığı, TAP peptid transporter varlığı Tip I DM etyolojisinde genetik faktörlerin etkisini gösteren delillerdir (6).

Gerçekte farklı sayıda genlerin birlikteliği bu poligenik hastalıkta rol oynar.

Çevresel faktörler

Son dekatlarda bazı ülkelerde Tip I DM insidansı artmaktadır. Örneğin Avusturya'da son 10 yılda yıllık %2.4 olmak üzere insidans artışı saptanmıştır (22). Bu artış, çevresel faktörlerin etkisi olduğunun bir göstergesidir. Çevresel faktörlerin eliminasyonu ile Tip I DM insidansı da azaltılabilir. Başlıca çevresel etmenler arasında viral enfeksiyonlar, beslenme alışkanlıkları, toksinler, stresli yaşam sayılabilir.

Viral enfeksiyonlar direk sitolitik etki yaparak

yada otoimmün süreci başlatarak β hücre hasarı yapabilir. İnsanlarda kabakulak, rubella ve Koksaki virüs enfeksiyonları ile Tip I DM sıklığının arttığı belirtilmektedir.

Koksaki B virüs enfeksiyonu ile IDDM arasındaki ilişki bilinmekle birlikte, β hücre hasarını başlatan faktör tam anlaşılamamıştır (23). Koksaki B enfeksiyonu direk β hücre hasarı yapabilir. Adacık hücre antikor pozitifliğinin Koksaki B virüs enfeksiyonu ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Koksaki virüsü GAD enzimi ile yüksek derecede benzerlik gösteren bir amino asit dizisi içermektedir. Yeni tanı almış Tip I DM'lilerde Koksaki virüsüne karşı gelişmiş Ig M antikorlarının yüksek bulunması yeni geçirilmiş enfeksiyonu destekler. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu- polimerase chain reaction) tekniği ile yapılan bir çalışmada yeni tanı almış 14 DM'li çocuğun %64'ünde, kontrol grubunun %4'ünde enterovirüs RNAsı pozitif bulunmuştur (24). Özellikle ilk 3 yaşta IDDM gelişen çocukların annelerinde enterovirüs antikorları daha yüksek bulunmuştur (23). Akerblom, enterovirüs enfeksiyonları ile inutero yada erken çocukluk çağında karşılaşma sonrası subklinik bir dönemden sonra β hücre hasarı ve klinik Tip I DM gelişebileceğini bildirmiştir (5). Tip I DM'li 55 çocuğun doğumda annelerinden alınmış olan serumlar incelendiğinde Koksaki B virüs-3 Ig M antikorlarının yüksek oranda pozitif olduğu bulunmuştur (25).

Kabakulak epidemilerinden 2-4 yıl sonra Tip I DM insidansında artışlar gözlenmektedir. Ancak epidemi ile DM gelişmesi arasındaki süre uzun olduğundan serolojik bulgu genellikle bulunmaz. Tip I DM'lilerde kabakulak virüs antijenlerine karşı Ig A antikor düzeyinde yükseklik bulunmuştur (5). Finlandiya'da kabakulak aşısının yoğun olarak uygulanmasından sonra IDDM insidansında azalma olup olmadığı incelenmiş ve özellikle 5-9 yaş grubunda IDDM insidansındaki artışın durduğu saptanmıştır. Doğal kabakulak enfeksiyonunun aşı ile ortadan kaldırılmasının, IDDM riskini azaltabileceği kanısına varılmıştır (26).

Konjenital rubella sendromu olgularının %10-20'sinde Tip I DM gelişmektedir (5). Konjenital rubella enfeksiyonunun T hücrelerinin gelişimini bozduğu ileri sürülmektedir. Sonradan geçirilen

rubella enfeksiyonlarında ise bu risk yoktur (9). Ayrıca enfeksiyonlar içinde Lyme, CMV, Echo virüs de incelenmektedir. CMV Ig A antikorları yeni tanı konulan IDDM'li çocuklarda yüksek bulunmuştur. Ancak sadece CMV Ig G pozitif olgular ele alındığında diyabetik ve kontrol grubunda fark saptanmamıştır (27).

EBV'nin bir proteinindeki 5 aminoasitten oluşan bir dizi (GPPAA), HLA-DQ moleküllerinin beta zincirinde de bulunabilmektedir. EBV enfeksiyonu geçirenlerde, bu diziyeye karşı gelişen antikorlar nedeni ile IDDM başlayabilir (28).

DM'nin hayvan modelleri olan BB (BioBreeding) sıçanlar ve NOD (non obese diyabetik) fareler üzerinde yapılan deneyler inek sütü proteininin β hücrelerine karşı zararlı etkisini göstermiştir (29). İlk olarak Borch, süt çocuğu beslenme çalışmalarında, anne sütü verilmesi ile Tip I DM sıklığı arasında ters bir oran olduğunu göstermişlerdir (30). Erken inek sütü verilmesi Tip I DM riskini arttırmaktadır. Özellikle 3 aylıktan önce inek sütü başlanması, diyabet bulgularının başlamasından 12 ay öncesi fazla inek sütü proteini alımı IDDM için risk faktörü olarak belirtilmiştir (31). Yeni tanı almış DM'lilerde inek sütü proteinleri olan β -laktoglobulin ve inek serum albuminine (BSA -bovin serum albumin) karşı Ig A, Ig M ve Ig G sınıfı antikorları yüksek bulunmuştur (32). Yeni tanı almış 505 çocuğu içeren geniş bir seride BSA ve başka bir inek sütü proteini olan ovalbumin (OA) bakılmış, BSA antikorları düzeyleri 7 yaş altındaki çocuklarda yüksek bulunurken, OA antikorlar düzeyleri kontrol grubu ile aynı bulunmuştur (33). İtalya'da yapılan bir çalışmada inek sütü tüketimi ile IDDM insidansı arasında yüksek oranda korelasyon bulunurken, bir süt ürünü olan peynir tüketimi ile bir ilgi saptanmamıştır (34).

İnek sütündeki BSA molekülünün merkezinde 'ABBOS' adı verilen kısa bir peptid zinciri saptanmıştır. Bu peptid zincirinin insanda bulunmadığı ve immünolojik reaksiyondan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (35). HLA-DR/DQ genlerini taşıyan bireylerde barsaktan emilen ABBOS'a karşı antikor oluşmakta ve pankreas β hücre yüzeyindeki p69 molekülü ile çapraz reaksiyona girmektedir. Akut enfeksiyonlar bu otoantijenlerin ekspresyonunu arttırmakta ve immünolojik hasar oluşturmaktadır.

Nitritler ve indirekt olarak nitratlar, bazı yiyeceklerin bileşiminde bulunurlar ve et ürünlerindeki aminoasitler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri oluştururlar. Nitratlar bitkilerde, nitrat ve nitritler özellikle sosis gibi et ürünlerinde bulunurlar. Nitrat barsakta nitrite indirgenir ve N-nitrozamino bileşiklerine transforme olabilir. Diyetteki nitrat ve nitritler Tip I DM için olası çevresel risk faktörleridir. Yapılan bir araştırmada diyabetik çocukların ve onların annelerinin nitrit alımı sağlıklı olanlardan daha yüksek bulunmuştur (36).

Çinko eksikliğinin deney hayvanlarında ID-DM için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı alan Tip I DM'lilerde de çinko konsantrasyonu düşük bulunmuştur. İçme suyu çinko düzeyinin Tip I DM gelişimi üzerine etkisini saptamak amacı ile içme sularının çinko düzeyi incelendiğinde, çinko içeriği yüksek içme suyu olan bölgelerde Tip I DM riskinin daha az olduğu bulunmuştur (37).

Kemirici hayvanlara karşı kullanılan toksinler (Vacor), pnömosistis carini tedavisinde kullanılan pentamidin de çevresel kimyasal risk faktörleri içinde bulunmaktadır.

Perinatal faktörlerin Tip I DM gelişmesi üzerine etkileri de incelenmektedir. Prenatal büyümeyi etkileyen intrauterin faktörler aynı zamanda Tip I DM gelişimini de etkileyebilir. Postnatal hızlı bir büyüme atağı gösteren bebeklerde Tip I DM gelişme riskinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (38). Bir diğer araştırmada doğum boyu ve ağırlığının Tip I DM'li ve sağlıklı kontrol grubunda aynı olduğu bildirilmiştir (39). Tip I DM'li çocuğun tanıdan önce ve annenin gebelik sırasında kahve ve çay tüketimlerinin Tip I DM gelişme riski üzerine etkisi incelenmiş, annenin kahve yada çay tüketimi ile Tip I DM riski arasında herhangi bir ilgi bulunamamıştır. Ancak düzenli çay/kahve tüketiminin Tip I DM'li çocuklarda daha fazla olduğu bulunmuştur (40).

Tip I DM çoğul genetik faktörler ve çeşitli çevresel etmenlerin etkisinde gelişmektedir. Giderik artan sayıda karşımıza çıkan çevresel faktörlerin ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar Tip I DM insidansında azalmaya neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Laron Z, Karp M. Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescents. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizenen CP, eds. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1993: 597-617.
2. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AN, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1646-66.
3. Dallar Y, Yıldırım Y. Çocuklarda Diabetes Mellitus. Ankara Hastanesi Tıp Dergisi 1993; 28 (3)(Suppl):1-24.
4. White NH. Diabetes mellitus in Children. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, eds. Rudolph's Pediatrics. 20th ed. Connecticut: Prentice Hall Int. Inc, 1996: 1803-27.
5. Akerblom HK. Etiology and pathogenesis of type 1 diabetes. In: Pediatrik Endokrinoloji, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Eğitim Seminerleri-II Kitabı, Ankara: 13-14 Nisan 1995: 15-26.
6. Bilginturan N. Diabetin sınıflaması, Tip I Diabet Etiyopatogenez, Klinik Belirti ve Bulguları. Çocuk ve Adolesanda Tip I Diyabet Kursu Kitabı, İstanbul: Diyabetik Çocuklar Derneği, .Mart 1995: 1:32-9.
7. Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin dependent diabetes mellitus in childhood. Ped Clin North Am 1997; 44 (2): 269-84.
8. Sinha AA, Lopez MT, McDewitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. Science 1990; 248: 1380-8.
9. Slover RH, Eisenbarth GS. Prevention of type I diabetes and recurrent β cell destruction of transplanted islets. Endocr Rev 1997; 18 (2): 241-58.
10. Botazzo GF. Death of a β -cell: homicide or suicide? Diabetic Med 1986; 3: 119-30.
11. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Spinos G. Immune interactions with islet cells: implications for the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Le Febvre PJ, Pipelears DG, eds. The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes. Berlin: Springer- Verlag, 1988: 71-84.
12. Marner B, Agner T, Binder C, Lermak A, Nerup J, Mandrup-Poulsen T et al. Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in Type I (insulin dependent) diabetic patients. Diabetologia 1985; 20: 75-80.
13. Karjalainen J, Vahasalo P, Knip M, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, Akerblom HK. Islet cell autoimmunity and progression to in genetically high- and low-risk siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Eur J Clin Invest 1996; 26 (7): 640-9.
14. Kockum I, Lernmark A, Dahlquist G, Falorni A, Hagopian WA, Landin-Olsson M et al. Genetic and immunological findings in patients with newly diagnosed. The Swedish Childhood diabetes Study Group and the Diabetes Incidence in Sweden Study (DISS) Group. Horm Metab Res 1996; 28 (7): 344-7.
15. Aanstout HJ, Sigurdsson E, Jaffe M, Shi Y, Chrisgau S, Grobde D et al. Value of antibodies to GAD65 combined

- with islet cell cytoplasmic antibodies for predicting IDDM in a childhood population. *Diabetologia* 1994; 37 (9): 917-24.
16. Sabbah E, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (7): 2455-9.
 17. Chase HP, Garg SK, Butler-Simon N, Klingensmith G, Norris L, Ruskey CT. Prediction of the cause of type I diabetes. *J Pediatr* 1991; 118: 838-41.
 18. Signal DP, Blanjanman MA. Histocompatibility (HLA) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue-specific antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 429-32.
 19. Leiva A. Frontiers of clinical research in type 1 diabetes. *Horm Res* 1996; 45 (Suppl 1): 32-5.
 20. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA et al. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; 44 (6): 608-13.
 21. Sanjeevi CB, Hook P, Landin-Olsson M, Kockum I, Dahlquist G, Lybrand TP et al. DR4 subtypes and their molecular properties in a population-based study of Swedish. *Tissue Antigens* 1996; 47 (4): 275-83.
 22. Schober E, Schneider U, Waldhor T, Tuomilehto J. Increasing incidence of IDDM in Austrian children. A nationwide study 1979-1993. *Austrian Diabetes Incidence Group. Diabetes Care* 1995; 18 (9): 1280-3.
 23. Hyoty H, Hilunen M, Knip M, Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes* 1995; 44 (6): 652-7.
 24. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995; 346 (8969): 221-3.
 25. Dahlquist G, Frisk G, Ivarsson SA, Svanberg L, Forsgren M, Diderholm H. Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia* 1995; 38 (11): 1371-3.
 26. Hyoty H, Hiltunen M, Reunanen A, Leinikki P, Vesikari T, Lounamaa R et al. Decline of mumps antibodies in type I (insulin dependent) diabetic children and a plateau in rising incidence of type I diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1993; 36 (12): 1303-8.
 27. Hiltunen M, Hyoty H, Karjalainen J, Leinikki P, Knip M, Lounamaa R et al. Serological evaluation of the role of cytomegaloviruses in the pathogenesis of IDDM: a prospective study. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1995; 38 (6): 705-10.
 28. Parkkonen P, Hyoty H, Ilonen J, Riejonen H, Yla-Herttula S, Leinikki P. Antibody reactivity to on Epstein-Barr virus BERF 4-encoded epitope occurring also in Asp-57 region of HLA-DQ8 beta chain. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Clin Exper Immunol* 1994; 95 (2): 287-93.
 29. Elliot RB, Martin JM. Dietary Protein: a trigger of in the BB rat? *Diabetologia* 1984; 26: 297-299.
 30. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulin T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrup K et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 1984; 2: 1083-6.
 31. Verge CF, Howard NJ, Irwing L, Simpson JM, Mackerras D, Silinko M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes Care* 1994; 17 (12): 1381-9.
 32. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylonen K, Rasanen L, Aro A et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994; 37 (4): 381-7.
 33. Saukkonen T, Savilahti E, Vaarela O, Virtala ET, Tuimilehta J, Akerblom HK. Children with newly diagnosed IDDM have increased levels of antibodies to bovine serum albumin but not to ovalbumin. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes Care* 1994; 17 (9): 970-6.
 34. Fava D, Leslie RD, Pozilli P. Relationship between dairy produced consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *Diabetes Care* 1994; 17 (12): 1488-90.
 35. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilathi E et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1992; 302-7.
 36. Virtanen SM, Jaakkola L, Rasanen L, Ylonen K, Aro A, Lounamaa R et al. Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. *Diabet Med* 1994; 11 (7): 656-62.
 37. Haglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of a relationship between childhood onset type 1 diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19 (8): 873-5.
 38. Dahlquist G, Bennich SS, Kallen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type 1) diabetes: population based - control study. *BMJ* 1996; 313 (7066): 1174-7.
 39. Lawler-Heavner J, Cruickshanks KJ, Hay WW, Gay EC, Hamman RF. Birth size and risk of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24 (3): 153-9.
 40. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Ylonen K, Lounamaa R, Akerblom HK et al. Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type I diabetes mellitus in children? *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Eur J Clin Nutr* 1994; 48 (4): 279-85.