

# Tip 1 Diyabet ve Allerji

## Type 1 Diabetes and Allergy: Review

Dr. Mehtap KILIÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Fadil ÖZTÜRK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Allerji BD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 26.10.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mehtap KILIÇ  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Allerji BD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mehtapkilic507@hotmail.com

**ÖZET** Tip 1 diyabet (T1D) ve astım, allerjik rinokonjonktivit, atopik dermatit gibi allerji ilişkili hastalıklar inflamatuvar, immün aracılı rahatsızlıklardır ve çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarındandır. T helper (TH) lenfositler ürettikleri sitokinler temel alınarak ayrı alt gruplarda sınıflandırılır. Tip 1 diyabet gibi birçok otoimmün hastalığın aşırısı T helper 1 (TH 1) tipi immün yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın allerjik ve atopik hastalıkların patogenezinde en önemli hücreler T helper 2 (TH 2)'lerdir. TH 1 ve TH 2 yolları arasında bir denge vardır ve ayrı TH alt tipleri arasındaki dengesizliğin, allerjik ve otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Allerjik ve otoimmün hastalıkların birlikteliği ile ilgili farklı görüş ve hipotezler ileri sürülmektedir. TH 1 yolağı için uyaran varsa, allerjik ve atopik hastalık riskinde azalma beklenebileceği tartışılmaktadır. Fakat son çalışmaların bazılarında atopik ve otoimmün hastalıklar arasındaki ters bağlantıya ait delil olmadığı gözlenmiştir. T1D patogenezinde TH 1 hücreler anahtar oyuncuları olmasına karşın bazı yeni makalelerde T1D'nin ayrıca CD4+ TH hücrelerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Allerji ve otoimmünite ile ilgili çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar genetik belirleyiciler, çevresel faktörler, sosyoekonomik durum, (pasif) sigara içiciliği, evcil hayvan sahibi olma gibi değişkenlerdeki farklılıklarla kısmen açıklanabilir. Bu derlemede yeni verilerin ışığında tip 1 diyabetin otoimmün sürecinin hastaları allerjiye karşı koruyup korumadığı tartışılmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, tip1; allerji ve immünoloji

**ABSTRACT** Type 1 diabetes (T1D) and allergy related diseases such as asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis are inflammatory, immune mediated disorders and are among the most common chronic diseases in childhood. The T helper (TH) lymphocytes are classified into distinct subsets on the basis of the cytokines producing of themselves. Many autoimmune diseases like T1D are thought to arise from excessive TH 1 type immune response. However T helper 2 (TH 2) cells are the most important cells in the pathogenesis of atopic and allergic disorders. There is a balance between two TH 1 and TH 2 pathways and it has been reported that there is an imbalance between distinct TH subtypes which underlie the pathogenesis of allergic diseases and autoimmune disorders. There are different ideas and hypothesizes about togetherness of allergic and autoimmune disorders. It is speculated that if there is stimulation for TH1 pathway it can be expected that reducing risk of occurrence of allergic and atopic disorders. But in some recent studies it is observed that there is no evidence of an inverse relationship between atopic and autoimmune disorders. Despite the fact that TH 1 cells are key players in the pathogenesis of T1D, in some novel articles it is suggested that T1D is also associated with CD4+ TH cells. The differences of the results of the studies about allergy and autoimmunity may partly be explained by variation in variables such as genetic determinants, environmental factors, social-economic status, (passive) smoking, having pets. In this review with the light of new data, it was discussed that autoimmune process of T1D protects patients against allergy or not.

**Key Words:** Diabetes mellitus, type 1; allergy and immunology

**T**ip 1 diyabet (T1D) nedeni tam olarak bilinmeyen, CD8 T hücreler baskın olmak üzere CD4 T hücreler, B hücreler, makrofajların katkısı ile oluşan, insülin salgılayan beta hücrelerinde yıkım ile sonuçlanan kronik otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> Hastalığa yatkınlık yapan etkenler genetik, immünolojik ve çevresel kaynaklı olabilir.<sup>1,2</sup>

T helper lenfositler naif T hücresinden ürettikleri sitokinlere bağlı olarak  $T_H 1$  veya  $T_H 2$  olarak farklılaşırlar.  $T_H 1$  hücreler TNF alfa, gama interferon üretirken,  $T_H 2$  hücreler IL4, IL5, IL9, IL13 gibi sitokinleri salarlar. Bu iki T helper yolağı bir denge içerisinde çalışmaktadır (Şekil 1). T helper 1 hücreler ( $T_H 1$ ), T1D'in de içinde bulunduğu birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol alırlar. Buna karşın  $T_H 2$ 'ler, IgE üretimi, eozinofili ve allerjik hastalıkların oluşumundan sorumludur.<sup>3-5</sup>

Allerjik ve otoimmün hastalıkların işte bu denge içerisinde çalışan iki farklı T helper yolunun farklı kollarını kullanması, her iki hastalık grubu arasında ters bir bağıntı olabileceği şüphesini gündeme getirmiş ve çalışmaların çoğu bu hipotezden yola çıkmıştır.<sup>3</sup>

### ALLERJİ TIP 1 DİYABETTEN KORUYOR MU?: EVET

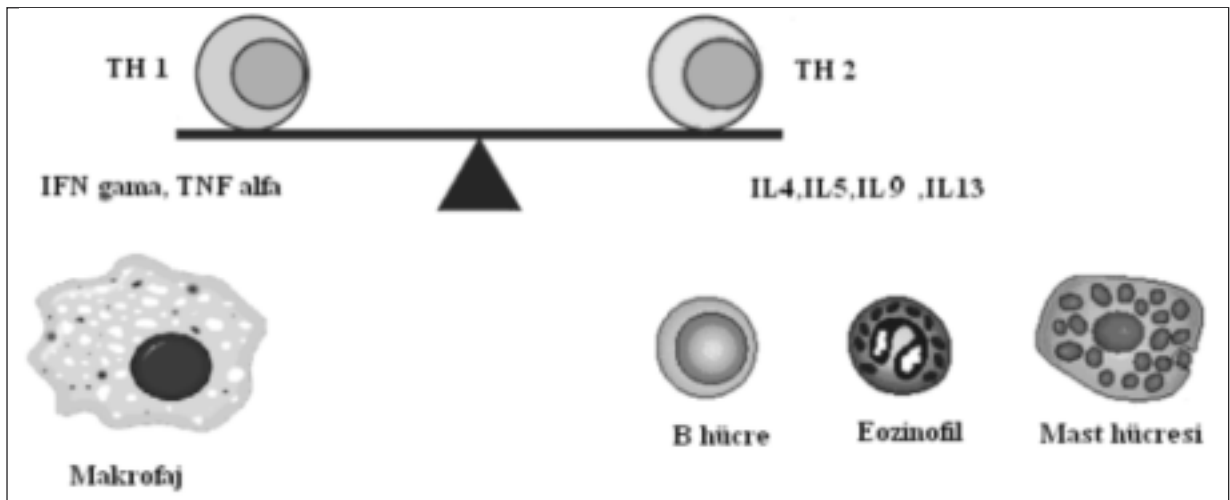
Hermansson ve ark.nın 1971'de atopi ve T1D arasındaki ters bağıntıya dikkat çekmesi birçok çalışmaya ışık tutmuş ve yeni araştırmalara kaynak

olmuştur.<sup>6</sup> Villa ve ark. diyabetlilerde astım ve allerjik rinit prevalansının anlamlı şekilde azalmış olduğunu bulmuşlardır.<sup>7</sup>

Diyabet oluşturulan hayvan modeli çalışmasında immün yanıtın  $T_H 1$ 'den  $T_H 2$ 'ye kaymasının beta hücre harabiyetini önlediği gösterilmiştir.<sup>8</sup> T1D'i olanlarda  $T_H 2$  ürünü olan sitokinlerden IL4'ün salınımında erken azalma olduğu,  $T_H 1$  ürünü olan gama interferon ve IL2'nin salınımında ise geç artış olduğu görülmüş, buradan yola çıkarak da T1D'i olan hastalarda her iki T helper hücre sitokin yanıtlarında farklılıklar bulunduğu dikkat çekilmiştir.<sup>9</sup> Her iki araştırma da atopinin T1D için koruyucu olabileceği hipotezini destekliyor gibi görünmektedir.

Atopinin T1D'den koruduğuna ilişkin yapılan ilk popülasyon bazlı geniş çalışma EURODIAB grubunun yaptığı araştırmadır. Çalışmaya sekiz merkezden 1204 T1D'li çocuk ve 3606 kişilik kontrol grubu alınmış ve yaşamın erken döneminde atopik hastalık varlığının T1D gelişim riskini azalttığı bulunmuştur. T1D'li çocuklarda başta astım olmak üzere atopik egzema ve allerjik rinokonjonktivit prevalansının da azalmış olduğu saptanmış, bu ters bağıntının da en fazla 10-14 yaş arasında olduğuna dikkat çekilmiştir. Ancak 0-4 yaş ve 5-9 yaş grubu hastalarda bu sonuç gözlenmemiştir.<sup>10</sup>

Douek ve ark. T1D'i olan çocukları, hem kardeşleri hem de kontrol grubu ile karşılaştırmış ve



ŞEKİL 1:  $T_H 1$  ve  $T_H 2$  hücreleri denge içerisinde çalışmaktadır.

diyabetli grupta belirgin olarak daha az astım belirtileri bulunduğunu, yine belirtilerin sıklık ve şiddetinin de daha az olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada hastaların kendilerinin ifade ettiği belirtilerde bu fark göze çarparken gerçek astım tanısında gruplar arasında farka rastlanmamıştır. Diyabeti olan çocukların kardeşlerinde astım prevalansının düşük olmasının, genetik ve yaşamın erken dönemindeki çevresel faktörlerle ilgili olabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>11</sup>

555 T1D hastasının anketle değerlendirildiği bir çalışmada astım, allerjik rinit ve egzema belirtileri, aynı yaş grubundan kontrolleri ile karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük prevalansta bulunmuştur. Çalışmada diyabetli hastalardaki değişik atopi prevalanslarının sigarayla karşılaşma, evcil hayvan varlığı veya sosyoekonomik durum gibi diğer nedenlerle ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>12</sup>

Türkiye'den Çakır ve ark., T<sub>H</sub> 1 yolağının defektif olduğu düşünülen hepatit B virusu (HBV) taşıyıcıları ve T1D'i olan çocukları, kontrol grubu ile atopi yönünden karşılaştırmışlardır. Allerjik hastalıklar ve atopi sıklığı HBV taşıyıcılarında yüksek diyabetli grupta ise düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar T<sub>H</sub> 1/ T<sub>H</sub> 2 dengesi hipotezini destekler niteliktedir.<sup>13</sup>

Stene ve ark. populasyon bazlı çalışmalarında atopik egzemanın T1D riskini, anne sütü alma durumu, doğum sırası, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan bağımsız olarak azalttığını belirtmişlerdir. Diğer allerjik hastalıklarla böyle ters bir bağıntının gözlenmemesinin sebebinin atopik egzemanın başlangıç yaşının küçük olması ve genetik nedenlerle ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>14</sup>

Yine yeni çalışmalardan birinde astım daha ön planda olmak üzere allerjik rinit ve egzema yakınmalarına, T1D'li hastalarda daha az rastlanmıştır. Bu çalışmada atopik olan ve olmayan diyabetliler arasında anne sütü alma, evcil hayvan ve sigara maruziyeti açısından da farklılık bulunmamıştır.<sup>15</sup>

Son olarak konu ile ilgili bir meta-analiz çalışmasında T1D'i olan çocuklarda astım prevalansında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu, bu farkın allerjik rinit ve egzema için gözlenmediği sonucu-

na varılmıştır. Araştırmada özeleştirici olarak çalışmaların hepsinde çocukların doğum ağırlığı, anne sütü alma süreleri, aile büyüklükleri, anne yaşları gibi değişkenlerin bilinmemesinin sonuçları etkilemiş olabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>16</sup>

## ALLERJİ TİP 1 DİYABETTEN KORUYOR MU?: HAYIR

Bazı çalışmalar da T1D patogenezinde sadece T<sub>H</sub> 1 değil aynı zamanda T<sub>H</sub> 2 aracılı yolağın da kullanıldığı açıklanmıştır.<sup>17</sup>

Yine bir kısım araştırmacılar otoimmün hastalıkların patogenezinde T<sub>H</sub> 2 sitokinlerinin de rol aldığını göstermişlerdir.<sup>18,19</sup> Farklı çalışmalarda T<sub>H</sub> 2 ve ürünlerinin T1D patogenezinde rol aldığı ve pankreatik mononükleer hücre infiltrasyonunu ve beta hücre yıkımını kolaylaştırdığı bildirilmiştir.<sup>20-22</sup> Bunun yanında iki farklı çalışmada T<sub>H</sub> 1'e kıyasla on katı kadar T<sub>H</sub> 2 verilenlerde ve T<sub>H</sub> 2 yanıtını uyarmak amacı ile anti-IL12 antikoru verilenlerde T1D gelişiminin önlenemediği rapor edilmiştir.<sup>23,24</sup>

Bu çalışmaların sonuçları belki de neden günümüzde hem allerjik hastalıkların hem de T1D'in prevalansında artış olduğuna ışık tutabilir.<sup>25</sup>

T<sub>H</sub> 2 sitokinlerinin etkilerinin direkt veya indirekt çeşitli mekanizmalarla gösterebileceği ileri sürülmüştür. T<sub>H</sub> 2 sitokinleri mikrovasküler yapıda oklüzyonla geniş adacıkların yaşayabilirliğini azaltarak nekroza neden olabilir. T<sub>H</sub> 2 sitokinleri MHC sınıf II ekspresyonunu kolaylaştırarak veya endotele bağlı adresin ekspresyonunu etkileyerek sonuçta makrofaj, B hücre ve eozinofil birikimi ile insülitisi ilerletebilir. Lokal T<sub>H</sub> 2 sitokin üretimi endotel ve diğer hücre tiplerinin sitokin üretiminin artırılması ile anti-beta hücre immünite zincirini yerleşik immün hücrelerin aktivasyonu aracılığı ile güçlendirir ve diğer hücre tipleri ile pankreatik infiltrasyonu kolaylaştırır.<sup>17</sup>

Doğum kohort verileri kullanılarak 60.254 çocuğun 7 yıl izlendiği çalışmada T1D'i olan hastalarda astım sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla bulunmuştur.<sup>26</sup>

Stene ve ark.'nın planladığı bir çalışmanın sonunda, T1D varlığı ile astım belirtileri arasında güç-

lü pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>27</sup> Çalışma sonunda  $T_H$  1 tipi bir hastalık varlığının astım insidansını azaltmadığı, astım gelişiminde T helper yolakları dışında yaşamın erken döneminde geçirilen enfeksiyonların azlığı, intestinal mikrofloranın geç gelişimi gibi çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde önemli rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır.<sup>26</sup>

61 T1D'i olan çocukla 72 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada iki grup, atopik hastalık öyküsü varlığı, fizik muayene bulguları, serum IgE, spesifik IgE düzeyleri ve deri prik testleri ile değerlendirilmiş, sonuçta anlamlı bir farklılık olmadığı vurgulanmıştır.<sup>28</sup>

Hastaların atopi öyküsüne dayanan birçok epidemiyolojik çalışmaya karşın çok yakın bir zamanda Gazit ve ark. T1D'i olan 65 çocuk ve adolesanda total ve spesifik IgE düzeylerine de bakarak yaptıkları araştırmada, atopik hastalıklar ile T1D arasında bir ilişki saptamamışlardır.<sup>29</sup>

Caffarelli ve ark. 63 T1D hastasını, hem anket hem de gıda ve inhaler alerjenlere karşı deri testi ile değerlendirmişlerdir. Sonuçta, anketlerde bildirilen allerjik yakınmalar T1D grubunda daha az sıklıkta iken, gıda ve inhaler alerjenlere karşı IgE duyarlılığı ile diyabet grubu arasında negatif bir ilişkiye rastlanmamıştır.<sup>30</sup>

Türkiye'den Duran ve ark. erişkin T1D'i olan 89 hastada allerjik hastalık değerlendirmesi yapmış olup, diyabetli hastalarda bildirilen astım belirtilerinin prevalansını fazla bulurken, mevcut astım tanısı sıklığı açısından fark bulmamışlardır.<sup>31</sup>

Cardwell ve ark. 175 T1D hastasında atopi sıklığını kardeş sayısı, ev taşıma sıklığı gibi çevresel faktörleri de göz önüne alarak incelemişlerdir. Fazla kardeş sayısının ve taşınma sıklığının, hijyen hipotezini destekler şekilde T1D riskini azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmada atopik hastalık sıklığı açısından kontrol grubuna göre ciddi bir farklılık saptanmamıştır.<sup>32</sup>

Akılda tutulması gereken önemli bir nokta da  $T_H$  1 ve  $T_H$  2 dışında da tanımlanmış T hücre alt gruplarının olduğudur. Bu hücre gruplarından belki de en önemlisi T regülatuar hücrelerdir. Allerji ve T1D ile ilgili çelişkili sonuçların altında yatan nedenlerden biri de bu hücre grupları olabilir.<sup>33</sup>

Populasyon bazlı çalışmalar göstermektedir ki, hem allerjik hastalıklar hem de T1D insidansında artış olmaktadır.<sup>24</sup> Buradan yola çıkarak çevresel faktörlerin, özellikle yaşamın erken döneminde azalmış enfeksiyon sıklığının immün sistem olgunlaşmasını etkileyebileceği ve her iki hastalığa da yatkınlık yapabileceği öne sürülmüştür.<sup>34,35</sup>

$T_H$  2 sitokini olan IL13, allerjik hastalıkların patogeneğinde önemlidir. Bu sitokinin genetik varyantları ile serum IgE düzeyinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, aralarındaki pozitif ilişki gösterilmesine karşın, T1D ve allerjik hastalıklarla ilişkili olabilecek sekiz gende tek gen polimorfizmi çalışılmış ve T1D duyarlılık genleri ile IgE düzeyleri arasında benzer bir ilişkiye rastlanmamıştır.<sup>36</sup>

## SONUÇ

Tip 1 diyabet patogeneğinde  $T_H$  2'lerin rolünün oldukça kompleks olduğu söylenebilir. Gelecekte  $T_H$  2 sitokinlerinin immünoterapi olarak gündeme gelmesi için beta hücre yıkımı ve insülitis üzerindeki etkilerinin tekrar gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

$T_H$  17'ler, Treg hücreler,  $T_H$  2 benzeri doğal öldürücü hücreler gibi daha yeni tanımlanan hücrelerin atopi-T1D ilişkisinde gözden geçirilmesi faydalı olabilir.

Tip 1 diyabet ve atopi ile ilişkili genetik belirleyicilerin tanımlanması patogenezdeki ilişkilerin açıklanmasına yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277):221-9.
2. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6):1553-78.
3. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003;8(3):223-46.
4. Saçkesen C. [Immunopathogenesis of allergic diseases]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(9):1-4.
5. Borish L, Rosenwasser LJ. Cytokines in allergic inflammation. In: Adkinson NF, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske RF, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p.171-2.
6. Hermansson B, Holmgren G, Samuelson G. Juvenile diabetes mellitus and atopy. *Hum Hered* 1971;21(5):504-8.
7. Villa MP, Cacciari E, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zapulla F. Bronchial reactivity in diabetic patients. Relationship to duration of diabetes and degree of glycemic control. *Am J Dis Child* 1988;142(7):726-9.
8. Solimena M, De Camilli P. From Th1 to Th2: diabetes immunotherapy shifts gears. *Nat Med* 1996;2(12):1311-2.
9. Rapoport MJ, Mor A, Vardi P, Ramot Y, Winker R, Hindi A, et al. Decreased secretion of Th2 cytokines precedes up-regulated and delayed secretion of Th1 cytokines in activated peripheral blood mononuclear cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun* 1998;11(6):635-42.
10. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr* 2000;137(4):470-4.
11. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 1999;353(9167):1850.
12. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy* 2002;32(2):254-5.
13. Cakir M, Akcay S, Karakas T, Gedik Y, Okten A, Orhan F. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus, hepatitis B virus carriers, and healthy children: role of T helper 1 (Th1)-type immune response. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(2):166-70.
14. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin Exp Allergy* 2004;34(2):201-6.
15. Tzeng ST, Hsu SG, Fu LS, Chi CS. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(1):74-8.
16. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003;26(9):2568-74.
17. Azar ST, Tamim H, Beyhum HN, Habbal MZ, Almawi WY. Type 1 (insulin-dependent) diabetes is a Th1- and Th2-mediated autoimmune disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(3):306-10.
18. Balasa B, Sarvetnick N. Is pathogenic humoral autoimmunity a Th1 response? Lessons from (for) myasthenia gravis. *Immunol Today* 2000;21(1):19-23.
19. Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, Prummel MF, Wiersinga WM. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2000;121(3):453-7.
20. Lee MS, Mueller R, Wicker LS, Peterson LB, Sarvetnick N. IL-10 is necessary and sufficient for autoimmune diabetes in conjunction with NOD MHC homozygosity. *J Exp Med* 1996;183(6):2663-8.
21. Pakala SV, Kurrer MO, Katz JD. T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 1997;186(2):299-306.
22. Tian J, Lehmann PV, Kaufman DL. Determinant spreading of T helper cell 2 (Th2) responses to pancreatic islet autoantigens. *J Exp Med* 1997;186(12):2039-43.
23. Katz JD, Benoist C, Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science* 1995;268(5214):1185-8.
24. Trembleau S, Penna G, Gregori S, Gately MK, Adorini L. Deviation of pancreas-infiltrating cells to Th2 by interleukin-12 antagonist administration inhibits autoimmune diabetes. *Eur J Immunol* 1997;27(9):2330-9.
25. Black P. Why is the prevalence of allergy and autoimmunity increasing? *Trends Immunol* 2001;22(7):354-5.
26. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):781-3.
27. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001;357(9256):607-8.
28. Strömberg LG, Ludvigsson GJ, Björkstén B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(2):188-92.
29. Gazit V, Tasher D, Hanukoglu A, Landau Z, Ben-Yehuda Y, Somekh E, et al. Atopy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(12):858-61.
30. Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, Chirari G, Spattini A, Vanelli M. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134(4):288-94.
31. Duran C, Ediger D, Ersoy C, Coskun NF, Selimoglu H, Ercan I, et al. Frequency of atopy and allergic disorders among adults with Type 1 diabetes mellitus in the southern Marmara region of Turkey. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(3):211-5.
32. Cardwell CR, Carson DJ, Yarnell J, Shields MD, Patterson CC. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes* 2008;9(3 pt 1):191-6.
33. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 2002;14(6):771-8.
34. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-5.
35. Gibbon C, Smith T, Egger P, Betts P, Phillips D. Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1997;77(5):384-5.
36. Maier LM, Howson JM, Walker N, Spickett GP, Jones RW, Ring SM, et al. Association of IL13 with total IgE: evidence against an inverse association of atopy and diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1306-13.