

Generalize Ödem ile Prezente Olan Mauriac Sendromu

Mauriac Syndrome Presenting with Generalized Edema: Case Report

Çiğdem BİNAY,^a
Enver ŞİMŞEK^a

^aÇocuk Endokrinoloji BD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Çiğdem BİNAY
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji BD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
cigdembinay@gmail.com

ÖZET Mauriac sendromu (MS), Tip 1 diabetes mellitus (DM)'li hastalarda, kötü glisemik kontrol sonucu gelişen nadir bir komplikasyondur. Bu yazıda, dört yıldır Tip 1 DM tanısı ile takip edilen, kötü metabolik kontrol sonucu generalize ödem ile prezente olan ve MS tanısı alan, 14 yaşında bir kız hasta sunulmaktadır. Fizik muayenesinde boy: 149 cm (-1,7 SDS), vücut ağırlığı: 63 kg (+1,4 SDS), beden kitle indeksi: 28,6 kg/m² (+2,4 SDS) idi. Yüzde, her iki alt ekstremitede ayaklarda, ayak bileklerinde ve pretibial bölgede, gode bırakan ödemleri mevcuttu. Batın distansiyonu vardı ve karaciğer kosta altında 4 cm palpe edildi. Laboratuvar incelemesinde HbA1c düzeyi %16,5 idi. Hastanın diyeti boy yaşına uygun düzenlendi. Regüler insülin 80 Ü/gün, dört dozda ayarlandı. Kan şekeri regülasyonu sağlanan hastanın üç ayda HbA1c düzeyi %8,7'ye geriledi, alt ekstremitede ödemleri tamamen düzeldi. Sonuç olarak, kötü kontrollü diyabet hastalarında, MS'nin generalize ödem ile de prezente olabileceği akılda tutulmalıdır. Diyabetin iyi metabolik kontrolü, günümüzde nadir görülen bu tür komplikasyonların gelişimini engellemektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Tip 1; diyabet komplikasyonları; ödem

ABSTRACT Mauriac syndrome (MS) is a rare complication, resulting from poor glycemic control in patients with Type 1 diabetes mellitus (DM). We present a 4-year follow-up case report for a 14-year-old girl with a diagnosis of Type 1 DM, presented with MS and generalized edema as a result of poor metabolic control. Upon physical examination, she had a height of 149 cm (-1.7 SDS), a weight of 63 kg (+1.4 SDS), and a body mass index of 28.6 (+2.4 SDS). She displayed facial edema and pitting edema of the lower extremities (legs, ankles, and feet), abdominal distension, a palpable liver (4 cm at midclavicular line), and an HbA1c level of 16.5%. For this study, the patient's diet was designed according to her age and height, and she was administered 80 U/day of regular insulin over a course of four doses. After improving metabolic control over a 3-month period, the patient's HbA1c level declined to 8.7%, and her edema was completely resolved. In conclusion, for patients with poorly controlled diabetes, it should be considered that MS may be presented with generalized edema, and appropriate metabolic control of diabetes can help prevent the development of further complications.

Key Words: Diabetes mellitus, Type 1; diabetes complications; edema

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(1):43-8

Mauriac sendromu (MS), kötü kontrollü Tip 1 diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda görülen nadir bir komplikasyondur. Büyüme geriliği, gecikmiş puberte, obezite, cushingoid bulgular, hepatomegali ve hipertransaminazemi ile karakterize olup, metabolik kontrolün düzeltilmesi sonucunda bulgular geri dönüşümlü olabilir.^{1,2} Generalize ödem, alt ekstremitede ödemi ve diyabetik ayak gibi bulgular, daha çok Tip 2

DM'de periferik arter hastalığı veya eşlik eden böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği ve diyabetik nöropatiye bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{3,4} Tip 1 DM'li çocuklarda, insülin tedavisi ile ilişkili olarak ortaya çıkan ödem, ilk kez 1979 yılında Lawrence ve Dunnigan tarafından tanımlanmıştır.⁵ Literatürde insülin ödemi sık olmamakla birlikte, yeni tanı almış Tip 1 DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisi sonrasında ya da kötü kontrollü diyabetlilerde insülin dozlarının arttırılması sonucu glisemik kontrol sağlandıktan sonra ortaya çıkmaktadır.⁶⁻⁸ Genellikle hafif ve ekstremitelerde lokalize olsa da, nadiren seröz boşluklarda asit ve plevral efüzyona yol açtığı bildirilmiştir.⁹ Burada, kötü metabolik kontrollü diyabet sonucunda, generalize ödem ile prezente olan ve MS tanısı alan Tip 1 DM'li bir kız hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Tip 1 DM tanısı ile izlenen 14 yaşında kız hasta, iki hafta önce başlayan her iki ayakta şişlik ve yere basarken ağrı şikâyeti ile polikliniğimize getirildi. Her iki alt ekstremitede gode bırakan ödemlerinin olması ve nabızlarının zayıf alınması nedeni ile ödem etiyojisi araştırılmak üzere yatırıldı. Hikâyesinden dört yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlendiği, Tip 1 DM tanısı aldıktan üç gün sonrasında regüler insülin tedavisi kesilip, insülin lispro ve glarjin tedavilerine başlandığı ve hâlen aynı insülin tedavilerini aldığı, düzenli kontrollere getirilmediği, insülinlerini düzenli yapmadığı ve sık sık ketoasidoz tablosunda acil servise getirildiği öğrenildi. HbA1c düzeyinin son iki yıl içerisinde giderek arttığı gözlemlendi. Ketoasidoz nedeniyle yatırıldığı dönemlerde insülin dozları düzenlenen hastanın, takiplerinde insülinleri düzensiz yaptığı ve diyetine uymadığı öğrenilmesi üzerine, son zamanlarda insülin dozlarında değişiklik yapılmadı. Hastamızın ödemlerinin 0,9-1 Ü/kg/gün dozunda insülin almakta iken ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; boy: 149 cm (-1,7 SDS) (Hedef boyu 162 cm), vücut ağırlığı: 64 kg (+1,5 SDS), beden kitle indeksi (BKİ): 28,6 kg/m² (+2,4 SDS), puberte evresi telarş evre: IV, aksiler kıllanma: II, pubik kıllanma: IV olduğu, menstrasyon kanamasının 14 ay önce başladığı, hâlen düzensiz olduğu, ciltte koltuk altı ve boyunda akantozis nigrikans ol-

duğu, göğüste ve bacak iç yüzünde pembe-mor strialarının olduğu, yüzde periorbital bölgede, her iki alt ekstremitede ayaklarda, ayak bileklerinde ve pretibial bölgede gode bırakan ödemlerinin olduğu, hareket kısıtlılığının ve eritemin olmadığı, batın distansiyonunun olduğu, karaciğerin kosta altında 4 cm palpe edildiği, diğer sistem muayenelerinin doğal olduğu görüldü. Geçmiş dosya bilgileri incelendiğinde, diyabet tanısı aldığı sırada yıllık büyüme hızı 7 cm /yıl iken, son iki yılda yıllık büyüme hızının 1 cm/yıl olduğu saptandı. Hastamızın laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de gösterildi. Batın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer sağ lob uzun boyutu 200 mm (hepatomegali) idi ve karaciğerde grade 1 yağlanma olduğu saptandı. Alt ekstremitte Doppler ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografisi normaldi. Göz muayenesinde retinopati saptanmadı. Elektromiyografi (EMG)'si normal olarak değerlendirildi. Kötü kontrollü diyabeti, büyüme geriliği, cushingoid görünümü ve hepatomegalisi olan hastamız, klinik ve laboratuvar bulguları ile MS tanısı aldı. Hastanın diyeti boy yaşına uygun olarak düzenlendi. Regüler insülin tedavisi 80 Ü/gün (1,25 Ü/kg/gün), dört dozda ayarlandı. Hastamızın ödemleri, regüler insülin tedavisi almakta iken yatışından iki hafta sonra düzelmeye başladı. Daha önceki yatışlarında, dört doz regüler insülin tedavisi sonrasında kısa sürede insülin lispro ve glarjin tedavisine geçilerek taburcu edilen hastanın, bu sefer daha ciddi bir klinik tabloda başvurması nedeniyle, insülin ihtiyacını belirlemek amacıyla daha uzun süre (üç hafta) regüler insülin tedavisi verildi. Takibinde ödemlerinin giderek azalan hasta, 1,2 Ü/kg/gün dozunda insülin lispro ve glarjin tedavileri almakta iken taburcu edildi. Üç ay sonra kontrole geldiğinde, fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 62 kg (+1,2 SDS), boy: 150 cm (-1,46 SDS), BKİ: 27,5 kg/m² (+2,1 SDS) olduğu, karaciğer kosta kavsinde 2 cm palpe edildiği, yüz ve alt ekstremitte ödemlerinin tamamen kaybolduğu, transaminazların normal olduğu, HbA1c düzeyinin %8,7'ye gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

DM, giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonları nedeniyle, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Büyüme geriliği, hepatomegali,

TABLO 1: Laboratuvar değerleri.

	Başvuru	3. ay	6. ay	Referans aralığı
Hemoglobin (g/dL)	12,5	12,2	12	12-15
Beyaz küre (mm ³)	7400	6800	7200	4000-11000
Trombosit (mm ³)	439000	385000	466000	150000-450000
Glukoz (mg/dL)	314	175	139	70-110
Üre (mmol/L)	22	30	28	10-40
Kreatinin (µmol/L)	0,45	0,46	0,57	0,5-1,2
Total kolesterol (mg/dL)	160	165	180	0-200
Trigliserid (mg/dL)	212	210	168	0-200
Aspartat aminotransferaz (U/L)	60	17	20	7-39
Alanin aminotransferaz (U/L)	80	19	22	0-40
Alkalen fosfataz (U/L)	426	352	379	0-270
Gama glutamil transferaz (U/L)	70	52	17	10-71
Total bilirubin (mg/dL)	0,82	0,75	0,28	0,1-1,1
Total protein (g/dL)	6,23	6,32	6,90	6-8,5
Albumin (g/dL)	3,45	3,72	3,81	3,5-5
Serbest T4 (ng/dL)	1,02			0,93-1,7
TSH (mIU/mL)	1,92			0,27-4,2
Kortizol (µg/dL)	15		12	5-24
IGF-1 (ng/mL)	392			217-589
HbA1c (%)	16,5	8,7	8,9	4,8-6
DTG Ig A, Ig G	Negatif			
Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBc IgM, Anti-HCV	Negatif			
ANA, ASMA, LKM			Negatif	
İdrar tetkiki	Glukoz (+++) Keton (++)	Glukoz (-) Keton (-)	Glukoz (-) Keton (-)	
24 saat idrar mikroalbumin	16 mg/gün		12 mg/gün	

TSH: Tiroid stimulan hormon; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1; DTG IgA ve IgG: Doku transglutaminaz IgA ve IgG; Anti-HAV IgM: Hepatit A virüs IgM antikor; HBsAg: Hepatit B virüs yüzey antijeni; Anti-Hbc IgM: Hepatit B kor IgM antikor; Anti-HCV: Hepatit C virüs antikor; ANA: Antinükleer antikor; ASMA: Anti düz kas antikor; LKM: Karaciğer-böbrek mikrozomal antikor.

obezite ve gecikmiş puberte ile karakterize olan MS, ilk kez 1930 yılında Tip 1 DM'li çocuklarda tanımlanmış olup, modern insülin tedavilerinin uygulanmasıyla, günümüzde nadir görülen bir komplikasyondur.¹⁰ MS'de büyüme geriliğinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. İnsülinin karaciğerde büyüme hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. İnsülin eksikliğine ve kötü glisemik kontrole bağlı IGF-1 ve IGF BP3 seviyelerinde azalma, IGFBP-1 düzeyinde artma ve büyüme hormonu hipersekresyonuna neden olmaktadır. MS'de, büyüme geriliğinden büyük oranda büyüme hormonu ve IGF-1 aksındaki bozukluklar sorumlu tutulmuştur.^{11,12} Klinik ve laboratuvar bulguları ile MS tanısı alan hastamız, dört yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlenmekte iken, düzenli

kontrollere gelmemiş ve sık sık ketoasidoz tablosunda acil servise getirilmiştir. HbA1c düzeyinin %16,5 olması, kötü metabolik kontrollü olduğunu desteklemektedir. Hastanın IGF-1 düzeyinin düşük olmaması ise, IGF-1 düzeyinin MS'de normal değerlerin de olabileceğini göstermektedir.

Hepatomegali ve hipertransaminazemi, enfeksiyöz hastalıklar (viral, bakteriyel, parazitik, fungal), depo hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, maligniteler, kolestaz ile seyreden safra yolu hastalıkları ve son olarak da alkolik olmayan karaciğer yağlanması nedeniyle olabilir.¹³ Hastamızda viral hepatit ayırıcı tanısı için bakılan anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV testleri ve otoimmün hastalığı destekleyen klinik ve laboratuvar bulguları negatif bulundu. Hepatomegali ile ilişkili

hematolojik ve onkolojik hastalıklara ait klinik ve laboratuvar bulguları, kolestaz ve konjestif kalp yetmezliği bulguları yok idi. Diyabetik hastalarda hepatomegalinin ve viral hepatit dışı transaminaz yüksekliğinin en önemli nedeni alkolik olmayan karaciğer yağlanmasıdır. Her ne kadar USG ile alkolik olmayan karaciğer yağlanmasına ait bulgu olan Evre I karaciğer yağlanmasını göstersek de, kesin tanı histolojik çalışma ile konulabilir. Bizim hastamızın Tip 1 DM olması, düzensiz insülin kullanılması ve HBA1c düzeyinin çok yüksek olması (%16,5) nedeniyle, hepatomegalinin bir diğer nedeni karaciğerde glikojen depolanması da olabilir. Birçok çalışmada MS'de hepatomegalinin glikojen depolanmasına bağlı olduğu bildirilmiş, patofizyolojisi insülin ve glukoz düzeyindeki dalgalanmalar, yüksek kan glukozunun insülininden bağımsız bir şekilde hepatosit içine alınması ve insülin tedavisi sonrası glukozun glukojene polimerize olması ile açıklanmıştır.^{14,15} Hastamızın obezitesinin olması ve kötü kontrollü diyabetik hasta olması nedeniyle alkolik olmayan karaciğer yağlanması ve glikojen depolanmasının birlikteliği düşünülmektedir. Glukojenik hepatomegali daha selim seyirli olup, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında olduğu gibi persistan hipertransaminazemi, fibrozis ve siroza dönüşüm beklenmez.¹⁶ Literatürde kötü kontrollü diyabete bağlı hepatik glukojenoz tanısı histopatolojik olarak doğrulanan olgularda, glisemik kontrol sağlandıktan sonra klinik bulguların (hepatomegali ve hipertransaminazemi) hızla gerilediği gösterilmiştir.^{17,18} Bizim olgumuzun da klinik seyrinde glisemik kontrol sağlandıktan sonra transaminaz düzeylerinin ve hepatomegalinin düzelmesi, öncelikle karaciğerde glikojen birikimini düşündürmektedir. Yoğun insülin tedavisi ile klinik tablonun düzelmesi nedeniyle, invaziv bir girişim olan karaciğer biyopsisi ile tanının histopatolojik doğrulanması yapılmadı.

Bu yaş grubunda ödem yakınmaları ile gelen hastalarda, etiolojide sodyum absorpsiyonunun ve sıvı basıncının artması, albumin sentez bozukluğu veya kaybına bağlı onkotik basıncın azalması, vasküler hastalıklar, lenfatik obstrüksiyon ve ilaçlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastamızın konjestif kalp yetersizliği bulguları yoktu ve ekokardiyogra-

fisi normal idi. Laboratuvar tetkiklerinde böbrek fonksiyon testleri, serum protein, albumin ve idrar mikroalbumin düzeyleri normal sınırlardaydı. Alt ekstremitelerde Doppler USG normal bulundu. Ödem yapabilecek kardiyovasküler, renal ve vasküler patolojiler dışlandıktan sonra, hastamızdaki ödemin diyabet ile ilişkili olduğu düşünüldü. Diyabet hastalarında diyabetik nefropati, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, tromboflebit, diyabetik nöropati, insülin allerjisi ve yoğun insülin tedavisine bağlı ödem görülebilir.^{3-5,19-21} Diyabetik nöropati özellikle alt ekstremitelerde periferik vasküler sempatik denervasyona neden olarak, vazodilatasyon, kan akımında artış ve venöz basınçta artışa neden olur.²⁰ Hastamızın EMG'sinin normal olması diyabetik nöropatiye bağlı ödemi ekarte ettirdi. İnsülin allerjisi, saf insan insülinlerinin kullanılması sonrasında seyrek olarak ortaya çıkmaktadır. Lokal veya generalize reaksiyonlar görülebilir.²¹ Semptomlar ilk kez insülin kullanmaya başladıktan sonra altı ay içinde görülebilir. Dört yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlenen ve tanı aldığından itibaren aynı insülin tedavilerini kullanan hastamızın, insülin kullanımı sonrasında allerji öyküsü yoktu. Bu nedenle etiolojide insülin allerjisi düşünülmeydi. Literatürde insülin ile ilişkili ödem, yeni tanı almış Tip 1 DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisi sonrasında ya da kötü kontrollü diyabetlilerde insülin dozlarının arttırılması sonucu glisemik kontrol sağlandıktan sonra geliştiği bildirilmiştir. İnsülin ödeminin patofizyolojisinde, insülinin vasküler geçirgenliği ve renal sodyum tutulumunu arttırıcı etkisine, geçici hiperaldosteronizme, antinatriüretik etkiye bağlı olarak ödemin ortaya çıktığı düşünülmektedir.^{22,23} İnsülin ödemi olan hastaların BKİ'lerinin düşük olduğu dikkati çekmektedir.^{6,8} Kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabeti olan hastamızın, fizik muayenesinde obezitesinin olması, düzensiz de olsa dört yıldan fazla insülin kullanım öyküsünün olması, ödemlerin yoğun insülin tedavisi ile kaybolması insülin ödemi ekarte ettirdi. Ödemin MS ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bildiğimiz kadarıyla literatürde MS ile ilişkili ödem bildirilen bir olgu vardır.²⁴ Bu olguda ketoasidoz nedeniyle verilen yoğun insülin tedavisi sonrasında generalize ödem geliştiği ve ta-

kibinde kendiliğinde düzeldiği bildirilmiştir. Daha önce literatürde bildirilen olgulara benzer olarak, bu olgudaki ödemin etyopatogenezinde insülin ödeminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.²⁴ Bizim olgumuz ise uzun süredir insülin kullandı-ğından dolayı bu olguda bildirilen açıklama ile bağdaşmamaktadır. MS ile ilişkili ödemin meka-nizması günümüze kadar kesin olarak açıklanamamıştır.

Tip 1 DM'li hastalarda insülin eksikliği, serbest yağ asitlerinin ve keton cisimciklerinin artışına yol açar. Kronik hiperglisemi ile seyreden hastalarda, serbest yağ asitleri ve keton artmış serbest oksijen radikalleri ile açıklanabilir. Bu teorimiz, yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri kontrolünün daha iyi olmasıyla ödemin kaybolmasını desteklemektedir. Kötü kontrollü diyabette ödemin diğer önemli mekanizmalarından birisi de, kronik hiperglisemi nedeniyle karaciğer ve kas dokusunda artmış olan glikojenin neden olduğu total vücut suyu kitlesindeki artıştır.^{25,26} Mevcut bilgilerin ışığında, hastamızdaki ödemin diyabet hastalığının kronik cisimlerine bağlı arginin ve nitrik oksit düzeylerinin arttığı, vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu, antidiüretik hormon salınımının ve kan akımının arttığı gösterilmiştir.²⁷⁻²⁹ Kötü kontrollü diyabet hastalarında, artan glikasyon ve oksidasyon ürünleri oksidatif strese yol açarak, serbest radikallerin artışına yol açmaktadır. Artmış serbest radikaller diyabetin kronik komplikasyonlarının

temelinde yatmaktadır.³⁰ Bizim hastamızdaki ödemin oluş mekanizmasında kötü kontrole bağlı kronik hiperglisemi ve kötü kontrolü ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Yoğun insülin tedavisi, düzenli egzersiz ve diyet ile ödemin üç ay içerisinde düzelmesi bu görüşümüzü doğrulamaktadır. Hastamızdaki ödemin MS'nin bir bulgusu olmaktan ziyade, MS'ye eşlik eden bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü MS'de etkin glisemik ve metabolik kontrolün sağlanmasıyla, klinik, laboratuvar ve histolojik değişiklikler tamamen düzelmesine rağmen, mikrovasküler komplikasyonlarda (retinopati ve nefropatide) ilerleme olduğu gösterilmiştir.^{31,32} Bu çalışmalar göstermektedir ki, MS'de mikrovasküler komplikasyonlar kolayca gerilemediğinden, hastamızdaki ödemin patogenezinin MS ile ilişkisi kesin olarak açıklanamamıştır.

Sonuç olarak, sunulan olgudan da anlaşılacağı üzere, günümüzde MS hâlen görülebilmektedir. MS'nin altında yatan temel unsur, düzensiz ve yetersiz insülin kullanımınıdır. Yoğun insülin tedavisi ile kan şekerinin sıkı kontrolü MS'deki metabolik kontrolü hızla sağlasa da mikrovasküler komplikasyonlar aynı ölçüde düzeltilememektedir. Yoğun insülin tedavisi ile ödemin düzelmesi, insülin ödemi ekarte ettirmesi yanında, kötü kontrollü diyabette damar geçirgenliğindeki artış ve glikojen depolanmasına paralel olarak total vücut su kitlesindeki artış gibi nedenlerle ödem gelişebileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- Mandell F, Berenberg W. The Mauriac syndrome. *Am J Dis Child* 1974;127(6):900-2.
- Kim MS, Quintos JB. Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;5(Suppl 4):989-93.
- Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003;9(5):406-16.
- Brodovicz KG, McNaughton K, Uemura N, Meininger G, Girman CJ, Yale SH. Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. *Clin Med Res* 2009;7(1-2):21-31.
- Lawrence JR, Dunnigan MG. Diabetic (insulin) oedema. *Br Med J* 1979;2(6187):445.
- Baş VN, Çetinkaya S, Ağladıoğlu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yıldırım N, et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(1):46-8.
- Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raisaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2006;42(10):655-7.
- Júliusson PB, Bjerknes R, Søvik O, Kvistad PH. [Generalized edema following insulin treatment of newly diagnosed diabetes mellitus]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121(8):919-20.
- Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir—an unusual presentation of insulin oedema. *Diabet Med* 2007;24(11): 1282-5.
- Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz Hebd Med Bordeaux* 1930;26: 402-10.
- Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2004;151(Suppl 3):U109-17.
- Şimşek E, Kocabay K. Insulin-like growth factor (IGF-1) in Mauriac syndrome or diabetic dwarfism. *Turk J Med Sci* 2002;32(5):421-4.

13. Aydoğdu S. Hepatomegaly in children. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(1):90-5.
14. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006;30(4):508-13.
15. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenesis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(6):327-33.
16. van den Brand M, Elving LD, Drenth JP, van Krieken JH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. *Neth J Med* 2009;67(11):394-6.
17. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, et al. Hepatic glycogenesis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22(5):325-8.
18. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenesis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000;36(5):449-52.
19. D'Arezzo M, Balestra E, Fanciulli E, Freddi P, Sagripanti S, Mazzucchelli R, et al. [Nephrotic proteinuria with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis]. *G Ital Nefrol* 2009; 26(5):621-4.
20. Chao CY, Zheng YP, Cheing GL. The association between skin blood flow and edema on epidermal thickness in the diabetic foot. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(7):602-9.
21. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med* 2013;30(8):977-85.
22. Rostami P, Sotoudeh A, Nakhaeimoghadam M, Rabbani A, Rezaei N. Insulin edema in a child with diabetes mellitus type 1. *Turk J Pediatr* 2012;54(3):309-11.
23. Kalambokis GN, Tsatsoulis AA, Tsianos EV. The edematogenic properties of insulin. *Am J Kidney Dis* 2004;44(4):575-90.
24. Carcavilla Urquí A, Martín Frías M, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. [Insulin edema and Mauriac syndrome]. *Med Clin (Barc)* 2007;128(10):399.
25. Kreitzman SN. Factors influencing body composition during very-low-calorie diets. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1 Suppl):217S-223S.
26. Kreitzman SN, Coxon AY, Szaz KF. Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain, and distortions in estimates of body composition. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1 Suppl):292S-293S.
27. Sandeman DD, Shore AC, Tooke JE. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med* 1992;327(11):760-4.
28. Avogaro A, Calò L, Piarulli F, Miola M, deKreutzenberg S, Maran A, et al. Effect of acute ketosis on the endothelial function of type 1 diabetic patients: the role of nitric oxide. *Diabetes* 1999;48(2):391-7.
29. O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B, O'Sullivan DJ. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 1983;25(3):260-3.
30. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40(4):405-12.
31. Ellis D, Avner ED, Transue D, Yunis EJ, Drash AL, Becker DJ. Diabetic nephropathy in adolescence: appearance during improved glycaemic control. *Pediatrics* 1983;71(5):824-9.
32. Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB. Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care* 1981; 4(3):360-5.