



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

**YENİ TANI TIP 1 DİYABET HASTALARININ İZLEMİNDE KAS
KİTLE VE KUVVET DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hazal CANBAZ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MESUT PARLAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez çalışmam boyunca bana yol gösteren, mesleki ve sosyal hayatımda değerli tavsiyelerini esirgemeyen desteğini yanımda hissettiğim tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr Mesut PARLAK’a ve Çocuk Endokrinoloji ekibine,

İlgi ve güler yüzünü eksik etmeyen Çocuk Endokrinoloji hemşireleri Sevim UYSAL ve Beyhan TEKİN’e,

Her türlü fedakarlıkla bu zamana kadar ilerlememde en büyük desteği olan anne, baba ve aileme,

Bu zorlu süreçte daima manevi desteği ile yanımda olan Dr. Erhan ÖZDEMİR’e,

Çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tüm zorlukların üstesinden beraber geldiğim, gece gündüz birlikte olduğum canım dostlarım Dr. İrem MUTLUKAN, Dr. Buse KARAMAN, Dr. Hazal HANCI, Dr. Nur ÜMİT’e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Tablolar ve Şekiller Dizini	v
Kısaltmalar Dizini	vi-vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflama	3
2.2. Tip 1 Diyabetes Melitus Epidemiyoloji	5
2.3. Tip 1 Diyabetes Melitus Etyoloji	6
2.4. Tip 1 Diyabetes Melitus Patogenezi	14
2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Doğal Seyri	14
2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	16
2.7. Tip 1 Diyabetes Melitusta Klinik	16
2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavi	18
2.9. Komplikasyonlar	23
2.10. Kas Yapı ve Fizyolojisi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	66
7. ÖZET	68
8.ABSTRACT	69
9.KAYNAKLAR	70

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması	4
2.2. Tip 1 DM Doğal Seyri	15
2.3. Tip 1 DM Tanı Kriterleri	16
2.4. Kan Glukoz Hedef Değerleri	20
2.5. Yaş'a Göre Hedef HbA1c Değerleri	20
2.6. İnsülin Tiplerinin Özellikleri	21
2.7. Diyabetik Retinopati Evreleri	27
2.8. Tip 1 ve Tip 2 Liflerinin Özellikleri	34

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İskelet Kasının Fizyolojisi	30
2.2. Kas Proteinlerinin Organizasyonu	31
2.3. Troponin ve Tropomiyozin Fonksiyonu	32
2.4. Kasılmanın Düzenlenmesi	33

KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AIRE	Otoimmün Regülatuvar
ATP	Adenozin Trifosfat
APS	Otoimmün Poliglandüler Sendrom
BIA	Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DEXA	Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
ERK	Extracellüler Signal Regulated Kinase
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
HLA	Human Leucocyte Antigen
HT	Hipertansiyon
ICA	Adacık Hücre Stoplazmik Antikoru
IDDM	İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ISPAD	İnternational Society of Pediatric And Adolescents Diabetes
İAA	İnsülin İlişkili Otoantikor
İA-2	İnsülinoma 2 İlişkili Otoantikor
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MHC	Major Histokompatibilite Kompleks

MR	Manyetik Rezonans
NIDDM	İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
OGTT	Oral Gukoz Tolerans Testi
PKB	Protein Kinaz B
PTP	Lenfosit Spesifik Tirozin Fosfataz
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
UPS	Ubiquitin Proteasome System
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZnT8	Çinko Taşıyıcısı Antikor

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), pankreas beta hücresinin çeşitli nedenlerle yıkılması veya hedef hücrelerde insüline direnç olması nedeniyle oluşan hipergliseminin görüldüğü kronik, multifaktöriyel ve metabolik bir hastalıktır. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çevresel faktörler veya genetik yatkınlık nedeniyle pankreas beta hücresinde oluşan yıkım sonucu mutlak insülin eksikliği ile gelişirken, hedef dokularda insüline karşı direnç olması ile Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) oluşur (1). Çocuk ve adölesanlarda T1DM daha sık görülür, genellikle semptomatik hiperglisemi ile tanı alırlar (2). Diyabet regülasyonu bozuk olan hastalarda akut komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz) ve kronik komplikasyonlar; (mikrovasküler komplikasyonlar nöropati, nefropati, retinopati ile makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı) gelişir (3). Ayrıca T1DM’li hastalarda anabolizan hormon olan insülinin regülasyonunun sağlanamaması nedeniyle kas gücü, kas kitlesi ve kemik yapımında azalma da görülmüştür. Literatürde; fiziksel aktivite, beslenme, kas hücresi hasar düzeyi, sarkoplazmik kalsiyum miktarı, hipoksi düzeyi, sitokinler, büyüme faktörleri, hormon düzeyleri kas gücü ve kitlesini etkileyen risk faktörleri olarak saptanmıştır (4). Diyabetli erişkinlerde kas gücü ve kitlesinin diyabet olmayan erişkinlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (5). Yine son dönemde yapılan çalışmalarda diyabetik çocuklarda düşük kas gücü, kas kitlesi ve kemik yapımı belirtilmiştir. Ancak literatürde yeni tanı T1DM’li çocuk ve adölesan hastaların takip süresince kas kitle ve kuvvetinin, insülin tedavisi sonrası değişimi ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır.

Çocukluk çağında kas kitlesi değerlendirilmesinde biyoelektiriksel impedans analizi (BIA) non invazif yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. BIA; hidrasyon, fonksiyonel vücut kitlesi, enerji depoları ve prognozu değerlendirmektedir. Vücut kas, yağ, kemik ve sıvı içeriğini elektrofizyolojik yöntemle analiz eden; önemli, kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir (6). Kas gücünü ölçmek için ucuz, taşınabilir, küçük; izokinetik veya el dinamometreleri kullanılmaktadır (5).

Bu çalışmada 36 yeni T1DM tanısı almış hastanın 0, 3 ve 6. aylarda el dinamometresi (GRIP-D dynamometer) ile kas kuvveti; biyoelektiriksel impedans analiz (BIA) (Tanita MA 780MC) ile kas ve yağ kitle miktarı ölçölmesi, bu ölçüm değerlerinin biyokimyasal parametreler ile ilişkisi ve kas kitle ve kuvvetine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflama

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu veya etkisindeki yetersizlik nedeniyle hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. İnsülinin hedef hücrelerde yetersiz etkisi sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluk meydana gelir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından DM; insüline bağımlı (IDDM) (T1DM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) (T2DM) olarak iki gruba ayrılmıştır. Etyopatogenezi konusunda yapılan çalışmalar neticesinde DM'nin farklı formları ortaya çıktıkça bu sınıflama yetersiz kalmış; farklı klinik seyir, patogenezi, prognoz nedeniyle ADA ve WHO tarafından etyolojik olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

Diyabetes mellitus (DM) etyolojik olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1) (1).

Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması
Tip 1 diyabetes mellitus (Beta hücre yıkımı nedenli oluşan insülin eksikliği) ➤ Otoimmün (Tip1a) ➤ İdiyopatik (Tip1b)
Tip 2 diyabetes mellitus (İnsülin direnci ve rölatif insülin eksikliği)
Beta hücre işlevinin genetik bozuklukları ➤ MODY sendromları ○ MODY 1 Kromozom 20, HNF-4a ○ MODY 2 Kromozom 7, glukokinaz ○ MODY 3 Kromozom 12, HNF - 1 a ○ MODY 4 Kromozom 13, IPF – 1 ○ MODY 5 Kromozom 17, HNF - 1β, TCF - 2 ○ MODY 6 Kromozom 2q32, Nöro-D1 / Beta-2 ➤ Mitokondriyal DNA mutasyonları (Wolfram sendromunun bir formunu içerir; Pearson sendromu; Kearns-Sayre) ➤ Wolfram sendromu - DİDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık) ➤ Tiamin duyarlı megaloblastik anemi ve diyabet ➤ Neonatal diyabet
İlaç veya kimyasal ajana bağlı ➤ Tiroid hormonları ➤ Glukokortikoidler (bozulmuş insülin sekresyonu, örneğin kistik fibroz) ➤ L- Asparaginaz ➤ β - Adrenerjik agonistler ➤ Vacor (kemirgen öldürücü) ➤ Fenitoin (Dilantin) ➤ Alfa-İnterferon ➤ Diazoksit ➤ Nikotinik asit ➤ Diğerleri
Ekzokrin pankreas hastalıkları ➤ Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet ➤ Neoplazi ➤ Pankreatit ➤ Hemokromatozis ➤ Travma, pankreatektomi ➤ Transfüzyon ilişkili demir yükü
Enfeksiyonlar ➤ Konjenital kızamıkçık ➤ Sitomegalovirüs ➤ Diğerleri
İnsülin etkisinin genetik bozuklukları ➤ Rabson-Mendenhall sendromu ➤ Laprokonizm ➤ Lipoatrofik diyabet sendromu ➤ A Tipi insülin direnci-akantoz
Endokrinopatiler ➤ Feokromositoma ➤ Cushing ➤ Glukagonoma ➤ Akromegali ➤ Diğerleri (Somatostatinoma, Aldosteronoma)
Eşlik eden diğer genetik sendromlar ➤ Prader-Willi sendromu ➤ Down sendromu ➤ Turner sendromu ➤ Klinefelter sendromu ➤ Diğerleri(Bardet-Biedel, Alström, Werner)
Gestasyonel diyabet

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da bildirildiği üzere her tipteki DM olgu sayısı gün geçtikçe katlanarak artmaktadır. 1980 yılında dünya genelinde 108 milyon DM tanılı hasta varken 2014 yılında bu sayı 422 milyona ulaşmıştır. Küresel diyabet prevalansının 2019 yılında %9,3 (463 milyon olgu) olacağı, 2030 yılında %10,2 (578 milyon), 2045 yılında %10,9'a (700 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir. Kentsel kesimin (%10,8) prevalansı kırsal kesime (%7,2) göre yüksek saptanmıştır (7).

DM insidans oranı; ülkelere, coğrafi konuma, iklime ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir (8). İnsidans oranı Finlandiya, Kanada ve Kuzey Avrupa'da en yüksek; Asya'da ise en düşüktür. İnsidans oranının dünya genelinde farklılığı diyabetin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu gösterir. Dünya genelinde T1DM, tüm diyabet olgularının %5-10'unu kapsarken, çocukluk ve adölesan dönemde hastaların %90'ı T1DM tanısı almıştır (9).

20 yaş altı gençlerde tüm diyabet vakalarının %85'ten fazlasını T1DM oluşturur. Ayrıca son yıllarda çocukluk çağı T1DM insidansı dünya çapında giderek artmaktadır (10). 1990'lı yılların başıyla karşılaştırıldığında, 0-14 yaş arasındakiler için yeni hastalık oranının (insidans) %22,9 (% 95 güven aralığı 22,2-23,6) olduğu ve insidansın günümüzde iki katına çıktığı saptanmıştır. İnsidans oranlarındaki artış özellikle genç yaş gruplarını etkilemektedir (11). Yapılan çalışmalarda kızlarda görülme oranının yüksek olduğu gösterilse de tüm verilere bakıldığında cinsiyet farkı olmadığı gözlenmiştir (12).

Türkiye'de 2013 yılında T1DM insidansı 10.8/100 000 iken 2015 yılında 9.02/100 000 olarak saptanmıştır (13). Ülkemizdeki çocuk ve adölesanlarda diyabet tanı görülme sıklığının, viral enfeksiyonlarla sık karşılaşılan okula başlama dönemi ve insülin karşıtı hormonların üretiminin arttığı pubertal dönemde arttığı gözlenmiştir.

En yüksek oranda T1DM tanısı konan ortalama hasta yaş grubu $10,6 \pm 4,6$ olarak saptanmıştır (13).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etyoloji

T1DM multifaktöriyel bir hastalık olup; sıklıkla otoimmün, genetik ve çevresel etmenler nedeniyle oluşur. Tip 1A, langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün nedenli yıkımı sonucu gelişir. Tip 1B, otoimmün nedenli olmayan adacık hücre yıkımı söz konusudur (14).

Pankreas beta hücrelerinin hasarı ile kısmi veya mutlak insülin eksikliği olan kronik ve immün bir hastalık olan T1DM hastalarının çoğu otoimmün aracılı diyabettir.

2.3.1. Genetik Yatkınlık

Sağlıklı bir bireyde T1DM görülme riski genellikle % 0,4'tür. T1DM genel olarak sporadik gelişse de hastaların yakın akrabalarında T1DM gelişme riski belirgin artmıştır. Kalıtım şekli multifaktöriyel poligenik kalıttır. T1DM'li vakaların yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülür. Monozigotik ikizlerde risk %50 iken, ikiz olmayan kardeşlerde %5 düzeyindedir (15).

Kromozom 6 üzerinde İnsan Lökosit Antijen (HLA) bölgesi, Major Histokompatibilite Kompleksini (MHC) kodlayan genleri içerir. MHC sınıf 2 molekülleri alfa ve beta zincirlerini içerir ve bu zincirler T1DM patogeneğinde antijenlerin bağlandığı bölgeyi oluşturur (16).

HLA moleküllerinin peptit bağlayıcı bölgelerinde farklı amino asitleri kodlayan genetik polimorfizmler T hücrelerine sunulabilen peptitlerin bağlanma afinitesini ve repertuarını etkiler. HLA DR ve DQ alellerinin kombinasyonlarıyla genetik yatkınlık belirlenir. HLA DR ve DQ, T lenfositlere antijen sunan hücre yüzeyi reseptörleridir. En yüksek riskli haplotipler, DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01 ve DRB1*04:05, DQA1*03:01, DQB1*03:02'dir. T1DM'den koruma sağlayan haplotipler DR2 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'tür (17).

Beyaz ırkta HLA-DR3/DR4 heterozigot genotip, homozigot genotip taşıyan bireylere göre T1DM riski daha yüksektir (18). T1DM risk faktörlerinden HLA-DR3, HLA-DR4 tekli pozitifliğinde T1DM gelişme riski 2-3 kat iken her iki haplotipin pozitifliğinde risk 7-10 kat fazladır. HLA DR3 ve HLA DR4 negatif olan

hastalarda T1DM görülmesi başka genlerin de etkili olduğunu kanıtlar. T1DM’li hastaların çoğunda poligenik kalıtım mevcuttur. İnsülin geninin promoter bölgesinin polimorfizmi, lenfosit spesifik tirozin fosfatazin (lyp, PTPN22) yapısındaki bir aminoasit değişikliği, sitotoksik T lenfosit ilişkili Antijen-4 polimorfizmi, ‘Interferon gama inducing factor’ (IGIF) geni ve FOXP3 geni (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X’e bağlı geçen IPEX sendromu) T1DM yatkınlığı oluşturmaktadır. Hem Th1 hem de Th2 sitokinleri T1DM tetiklenmesinde ve devamında etkilidir. İnterlökin-2 ve interferon-gama dahil olmak üzere Th1 sitokinleri, doğrudan aktivasyona bağlı hücre ölümünü (apoptoz) hızlandırarak adacık beta hücre yıkımını tetikler. Th2 sitokinleri ise İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-13 (IL-13) üretimi ile pankreasın otoreaktif hücre infiltrasyonunu artırarak beta hücre yıkımını hızlandırır (19).

2.3.2. Çevresel Yatkınlık

T1DM yatkınlığına en sık genetik faktörler neden olurken belirli gen kombinasyonlarına sahip olmak yeterli değildir. Bu çevresel faktörlerin de önemli bir etken olduğunu gösterir.

Çevresel faktörler otoimmüniteyi tetikleyerek T1DM riskini artırır. Beta hücre hasarına neden olduğu mekanizma net açıklanamamıştır. Çevresel faktörler viral enfeksiyonlar, aşılanma, gıdalar, inek sütü, perinatal faktörler, nitrat, kimyasal maddeler, D vitamini ve strestir (20).

2.3.2.1. Viral Enfeksiyonlar

Diyabete yatkınlık oluşturan çevresel faktörlerden biri de konjenital rubella, koksakivirüs, kızamık, kabakulak, enterovirüs, suçiçeği gibi viral enfeksiyonlardır. Hipotezlerden biri viral enfeksiyonun, makrofajlar tarafından fagosit edilen ve otoreaktif T hücrelerine sunulan beta hücre antijenlerinin salınmasına neden olmasıdır (21). Diğer hipotez ise örneğin enterovirüsün P2-C protein dizisinin glutamik asit dekarboksilaza (GAD) benzerliği nedeniyle viremi sonrası beta hücre apoptozudur (22). T1DM etyolojisinde viral enfeksiyonların rolü kesin olarak yalnızca konjenital rubella sendromunda kanıtlanmıştır. Rubella enfeksiyonu

geçiren hastaların takibinde %40'ında OGTT bozulmuş, %12-20'sinde T1DM gelişmiştir (23). Yapılan bazı çalışmalar enterovirüs semptomları ve mevsimsel paterni ile beta hücre otoimmünitesi arasında paralellik olduğunu göstermiştir. T1DM tanılı çocuklarda koksaki B virüsüne spesifik IgM pozitif saptanmıştır (24). Mekanizma net olmamakla birlikte pankreas beta hücresi ile virüs protein dizisindeki benzerlik nedeniyle oluşan çapraz reaksiyonun otoimmüniteye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.

2.3.2.2. Perinatal Faktörler

Gebelik ile ilişkili faktörler T1DM riskinde artışa neden olur. Anne yaşı, preeklampsi olması, kan grubu uyuşmazlığı nedeniyle oluşan sarılık, yenidoğanın akciğerle ilgili solunum hastalıkları, yüksek doğum ağırlığı, hızlı kilo artışı T1DM için risk faktörleridir. Ancak düşük doğum ağırlığı ve doğum boyu kısalığı T1DM için koruyucu faktör olarak gösterilmiştir (25).

2.3.2.3. İnek Sütü

Anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyuculuğu bilinirken inek sütünde bulunan bir serum albumininin 17 aminoasitlik bir peptidi ile adacık antijeni arasında moleküler benzerlik vardır. Erken dönemde inek sütü verilmesi otoantikorları tetikleyerek T1DM gelişme riskini artırır. Başka bir çalışmada inek sütü ile T1DM ilişkisi saptanmamıştır (24).

2.3.2.4. Tahıllar

Tahıl ürünlerine erken başlanan bebeklerde adacık otoantikor pozitiflik artışı saptanmıştır (26). Çölyak hastalığı tanılı hastalarda gluten diyeti başlandığında T1DM otoantikorlarının negatifleştiği görülmüştür (27). T1DM ile glutenin ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (26).

2.3.2.5. Nitrat

Genetik olarak yatkın olan bireylerde gıda ve sudaki toksinler otoimmüniteyi aktifleştirerek pankreas adacık hücre ölümüne neden olabilir. Yüksek nitrat ve nitrit konsantrasyonlu su ve gıdaları tüketen çocuklarda T1DM gelişim riski yüksektir. (28). T1DM gelişme riskine etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (20).

2.3.2.6. Kimyasallar

İnterferon alfa, takrolimus gibi ilaçlar T1DM gelişimine neden olabilir (29, 30).

2.3.2.7. Stres

Hızlı kilo artışı, travma, fiziksel aktivitenin yeterli yapılmaması, enfeksiyon gibi durumlar insülin ihtiyacını artırır. Katlanmamış protein olan endoplazmik retikulumun artan stresiyle insülin direnci gelişir, beta hücresi apoptoza uğrar (31). Erken yaşlarda ortaya çıkan psikolojik stresin de T1DM gelişiminde kolaylaştırıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (32).

2.3.2.8. D Vitamini

D vitamininin, immün sistemin düzenlenmesinde ve T1DM metabolik yollarında rolü bilinmektedir. D vitamini, vücutta güneş ile aktifleştiği için T1DM'nin mevsimsel patern gösterdiği iddia edilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda D vitamini desteği ile T1DM arasındaki ilişki net gösterilemese de D vitamini desteği önerilmektedir (33).

2.3.2.9. Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri, otoimmünite ve T1DM gelişiminde koruyucu etkidir. Hayvan çalışmalarında omega-3 yağ asitlerinin adacık hücrelerinin otoimmün yıkım ve enflamatuvar yanıtta koruyucu rolü gösterilmiştir (34).

2.3.2.10. Aşı

T1DM yatkınlığı olan (kardeşi T1DM) çocuklar araştırıldığında aşılama ile T1DM arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır (35).

2.3.3. Otoimmünite

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasına, ilerleyici biçimde yıkılmasına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur.

Diyabetli bir çocuğun otopsisinde insülin üreten hücrelere sınırlı enflamasyon (insülitis) saptanması T1DM'nin otoimmün kökenli olabileceğini düşündürmüştür. HLA uyumlu kişilerle nakil olan çocuklarda T1DM hastalığının tekrarlama, azatiyopürin gibi immünsupresif ilaçlarla beta hücrelerinin korunması otoimmün kökenli bir hastalık olduğunu desteklemiştir. HLA antijenlerinin proteine bağlanma şekli ile T1DM yatkınlık veya dirençten bahsedilmiştir. Hücresel ve humoral immünitinin hedefi self antijenler ve onlara karşı otoantikorlar gelişmiştir.

T1DM'de klinik bulgular ortaya çıkmadan önce immünolojik olarak otoantikorlar saptanabilir. Otoantikoru olmayan T1DM'li olgularda antikorları olanlara benzer metabolik değişiklikler görülse de çok sayıda ve farklı antikor varlığında adacık yıkımı fazla olur (36). Antijenlere karşı oluşan otoantikorların bazıları rutin olarak ölçülmektedir (37).

2.3.3.1. Diyabet Otoantikorları

- Adacık hücre sitoplazmik antikorları (ICA)

Adacık hücre antikorları adacık hücrelerinin tüm hücre içi antijenleri ile reaksiyona girerler. Yeni tanı almış T1DM hastalarının %70-80'inde adacık hücre antikoru pozitif saptanır. En iyi bilinen adacık otoantikorları adacık hücresi sitoplazmik otoantikorlarıdır (ICA). T1DM tanısı konan hastaların beta hücre tahribatıyla ICA pozitifliği azalır, %90'ında negatifleşir. T1DM tanılı hastaların akrabalarında ICA genel popülasyona göre 10 kat fazla pozitif saptanmıştır (38).

- Anti glutamik asit dekarboksilaz antikor (anti-GAD)

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi; adacık hücrelerinde, merkezi sinir sisteminde, tiroid, hipofiz ve adrenal bez ile testis ve over dokusunda bulunur. Gama-amino bütirik asit (GABA) sentezinde hız kısıtlayıcıdır, özellikle merkezi sinir sisteminde görevlidir (39). GAD'ın GAD65 (kromozom 2) ve GAD67 (kromozom 10) olmak üzere iki izoformu vardır. GAD otoantikorları genel olarak GAD65'e karşı gelişir. T1DM tanı anı hastalarının %70'inde pozitif saptanır (40).

- İnsülin otoantikorları (IAA)

Beta hücrelerine spesifik tek otoantijen olan insüline karşı gelişen otoantikorlar IAA'dır. T1DM tanılı çocukların %50-70'inde görülen insülin otoantikorumun 5 yaş altı çocuklarda görülme oranı net olmasa da yapılan çalışmalarda yaş ile ters korele olduğu gösterilmiştir (41). İnsülin uygulanma sonrası tüm bireylerde IAA gelişir. Bu nedenle T1DM'de insülin tedavisinden 2 hafta sonra IAA gösterge olarak kullanılmaz (42).

- İnsulinoma-2- ilişkili otoantikor (IA-2)

Beyin, hipofiz, pankreas ve beyin tümör hücrelerinde nöroendokrin proteinine karşı gelişen otoantikordur. Adacık ve beyin dokularında reseptör tipi tirozin fosfataz (PTP) ailesinin yeni bir üyesi olarak üretilmektedir. T1DM tanılı çocukların %50-70'inde, adölesanların %30-50'sinde pozitifdir (43, 44).

- Çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikor (ZnT8A)

Adacık hücrelerinde bir transmembran otoantijeni olan çinko transporter (ZnT8, Slc30A8) antijenine karşı gelişen otoantikor beta hücrelerine spesifiktir. Beta hücre yıkım miktarı ve önleyici tedavilerin başarısını gösterir (45). Yeni tanı almış T1DM hastaların %60-80'inde saptanır. Ayrıca antikor (AntiGAD, IAA-2 ve ICA) negatif T1DM'de %26 oranında saptanabilir.

Otoantikorların saptanması; klinik ayrımı yapılamayan diyabet tipini belirlemede, T1DM tanılı hastaların akrabalarında erken teşhis konulmasında önemlidir. Erken teşhis konularak beta hücre rezervi ve fonksiyonu korunur (46).

T1DM'li hastaların %2-3'ünde otoantikorlar negatif, %10'unda bir otoantikor, %70'inde üç veya dört otoantikoru pozitif olduğu belirlenmiştir (47).

2.3.3.2. Tip 1 DM ve Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

T1DM'de otoimmün yanıt vücuttaki diğer organlara karşı oluşan antikorlar ile birliktelik gösterebilir. Graves hastalığı, hashimato tiroiditi, addison hastalığı, vitiligo hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit hastalığı, myastenia gravis, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (1).

T1DM'li çocuklara en sık hashimato tiroiditi olmak üzere graves hastalığı da eşlik eder. Normal popülasyona göre insidansları 2-4 kat daha fazladır. Tiroidde değişik oranlarda fonksiyon bozuklukları görülür. Hipotiroidi, daha sık görülmektedir. Genellikle T1DM tanısı alınan dönem negatif sonuçlanan antitiroid antikorlar, ilerleyen dönemde pozitifleşir. Bu yüzden 6-12 ayda bir serolojik tarama yapılmalıdır. Ayrıca otoantikor pozitifliği veya guatr teşhisi olan hastalar yılda bir kez tiroid ultrasonografi ile taranmalıdır (48).

T1DM'ye eşlik eden çölyak hastalığı ise genetik olarak yatkın bireylerde glutene karşı toleranssızlıktan kaynaklanan kronik bir otoimmün enteropatidir. Çölyak hastalığı T1DM'li hastalarda 20 kat daha fazla görülür. Erken yaşta diyabet tanısı almak ve kadın olmak çölyak hastalığı riskini artırır (49). Anti-doku transglutaminaz ve anti-endomisyum antikorları, anti-gliadin antikorlarına göre daha sensitif ve spesifiktir. Villus atrofi nedeniyle besin malabsorpsiyonu olur. Bu nedenle, T1DM'li çocuklarda çölyak hastalığı hipoglisemi ile ilişkili olabilir. Büyüme gelişme geriliği, kemik mineral anormallikleri, D vitamini eksikliğine neden olabilir. Tedavisi glutensiz beslenme olan çölyak hastalığının başta gastrointestinal lenfoma olmak üzere malignitelere yatkınlığı vardır (50).

T1DM'li çocuklar arasında genel popülasyona göre daha yüksek prevalansta görülen otoimmün gastrit, asemptomatik ve yaygın bir hastalıktır. Demir ve B12 vitamini eksikliği (pernisiyöz anemi) ile hastalık ilerleyerek atrofik gastrit gelişir. Gastrik kanser ve karsinoid tümörün öncülü olan bu hastalık serum biyomarkırları ile tanıılır. Otoimmün gastrit yatkınlığı spesifik bir HLA haplotipi olan HLA-DQA1 * 0501- DQB1 * 0301 T1 DM'li hastalarda yüksektir (51).

Addison hastalığında meydana gelen adrenal hasar, yüksek serum adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve renin seviyeleri eşliğinde glukokortikosteroid, mineralokortikoid ve androjenlerin üretiminin bozulmasına neden olur. Otoimmün adrenal yetmezlik için adrenal kortekse karşı oluşan adrenal hücre antikoru (ACA) spesifiktir. T1DM ve addison hastalığı ortak genetik altyapı HLA sınıf II sistemi ile (haplotip DRB1 * 0404 / DQ8 ve DRB1 * 0301 / DQ2) ilişkilidir (52).

T1DM'ye eşlik eden diğer otoimmün hastalık vitiligodur. Epidermal melanositlerin kaybı ile cildin renginde bozulma olmasına vitiligo hastalığı denir. Vitiligo hastalarının % 16-20'sinde diyabet gelişebilir (53). Vitiligo hastalığının tedavisi topikal kortikosteroid, D vitamini, fototerapidir.

T1DM'nin de eşlik ettiği otoimmün hastalık birlikteliği poliendokrin sendrom adlı otoimmün hastalık grubunu oluşturur.

Otoimmün Poliglandüler sendrom Tip 1 (APS tip 1): Bağışıklık regülasyonunda rol oynayan 21. kromozomda bulunan tek bir otoimmün regülatuar gen (AIRE) mutasyonu neden olur. Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokutanöz kandidiyazisten oluşur. T1DM, otoimmün hepatit hastalığı, primer hipotiroidizm, vitiligo hastalığı, pernisiyöz anemi de görülebilir.

Otoimmün Poliglandüler sendrom Tip 2 (APS tip 2): (Schmidt's sendromu) Addison hastalığı ile T1DM veya otoimmün tiroid hastalığının ortaya çıkma halidir. IgA eksikliği, hipogonadizm, hipopituitarizm, parkinson hastalığı, miyastenia gravis, çölyak hastalığı, vitiligo hastalığı, alopesi, pernisiyöz anemi, malabsorpsiyon da görülebilir (54).

Otoimmün Poliglandüler sendrom Tip 3 (APS tip 3): APS tip 2 grubuna göre tek fark adrenal yetmezlik eşlik etmemektedir. Dört alt grubu tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı, T1DM, lenfositik hipofizit, primer ovaryan yetersizliği içerir.

IPEX Sendromu: Bu sendromda Foxp3 geninde mutasyon tanımlanmıştır. CD4+/CD25+ regülatör T hücrelerin yokluğu otoimmüniteye neden olur. Lenfositler birçok organda tutulum gösterir. İnsülitis ve beta hücre yıkımı, lenfositik intestinal enflamasyon, villuslarda düzleşme ve malabsorbsiyon görülür. T1DM çocuklarda ciddi enteritlerin eşlik ettiği klinik tabloya neden olur. Kemik iliği transplantasyonu terapötik etki gösterir.

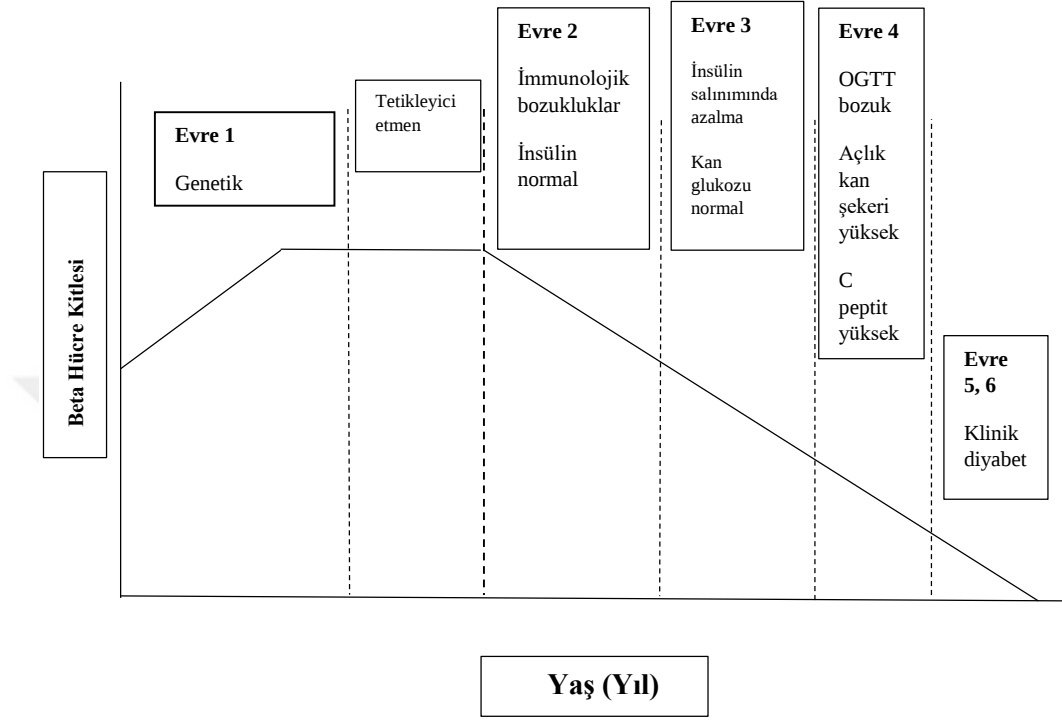
2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Çevresel faktörlerin tetiklemesiyle otoimmün yıkım süreci başlar. Otoreaktif T lenfositleri proinflamatuvar sitokin (IL-1, TNF- α ve INF- γ) ile inflamatuvar reaksiyonunu tetikler ve kaspaz kaskadı aktiflenir. Diğer bir hipotez ise FAS\FAS ligand etkileşimi veya otoreaktif T hücrelerinin perforasyonu nedeniyle apoptozun tetiklenmesidir. Langerhans adacıklarındaki kronik atrofik inflamasyon; T lenfositleri, makrofajlar, B lenfositleri ve dendritik hücrelerden oluşur. Bu tanı öncesi dönem (latent dönem), hastaların asemptomatik ve öglisemik seyrettiği aylar, yıllar boyu devam eden bir süreçtir. Otoantikor pozitifliğinin olduğu latent dönemde beta hücrelerinin çoğunda yıkım veya disfonksiyon meydana gelir (55). Pankreas beta hücrelerinin yaklaşık %80-90'ı yıkıldığında klinik semptomlar belirir (9). Yatkın bireylerde inflamasyonun tetiklenmesiyle beta hücrelerinde lenfositik infiltrasyon oluşur buna 'insülitis' denilmektedir.

2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Doğal Seyri

T1DM evrelere ayrılabilir. Evre 1'de beta hücresinin kitle ve fonksiyonu normaldir. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda, çevresel faktörlerin tetiklemesiyle adacık inflamasyonu görülür (insülitis). Evre 2'de adacık otoantikorları oluşmuştur. Evre 3'te beta hücre fonksiyonunda bozulma ve insülin salınımında azalma görülür. Kan glukozu normaldir. Otoantikorları pozitif olan çocukların bir kısmı glukoz intoleransı gösterir, 4. Evreye ilerlemiştir. Evre 5'te klinik tanısı konmuş diyabet hastalığı mevcuttur (Tablo 2.2) (56).

Tablo 2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Doğal Seyri



Prediyabet

Glukoz değeri normalin üzerinde olup diyabetes mellitus tanısı için kriterleri karşılamayan bir grup belirlenmiştir. Açlık kan şekeri 100 mg/dl - 125 mg/dl (5,6 mmol/l - 6,9 mmol/l) ise bozulmuş açlık glukozu; tokluk kan şekeri 140 mg/dl - 199mg/dl (7,8 mmol/l - 11,1 mmol/l) arasında ise bozulmuş glukoz toleransı denir. Bu grup 'prediyabet' olarak değerlendirilmiştir (1).

Açlık kan glukozu;

AKG < 100mg/dl ise normal

AKG = 100-125 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu

AKG > 125 mg/dl diyabet tanısı için doğrulamak gerekir

Oral glukoz yükleme testi sonrası;

Yüklemeden 2 saat sonra glukoz < 140 mg/dl normal

Yüklemeden 2 saat sonra glukoz 140-200 mg/dl bozulmuş glukoz toleransı

Yüklemeden 2 saat sonra glukoz $> 200\text{mg/dl}$ diyabet tanısı için doğrulamak gerekir ISPAD kriterlerine göre DM tanı ölçütleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bu kriterlerden birinin pozitif olması DM tanısı için yeterlidir.

2.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

T1DM tanı kriterleri ISPAD'a göre belirtilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Diyabet Tanı Kriterleri

HbA1c $\geq \% 6,5$ %6,5'in altındaki bir değer, glikoz testleri kullanılarak teşhis edilen diyabeti dışlamaz. Çocuklarda T1DM teşhisinde tek başına HbA1c'nin rolü belirsizdir.
Açlık plazma glukozu $\geq 126\text{ mg/dl}$ (En az 8 saatlik açlık sonrası) Kesin hipergliseminin yokluğunda, bu kriterlere dayalı diyabet tanısı tekrar testlerle doğrulanmalıdır
Oral Glukoz Tolerans Testinin (OGTT) 2. saatinde plazma glukozu $\geq 200\text{ mg/dl}$ (Test, suda çözünmüş 75 g susuz glukoz eşdeğeri veya maksimum 75 g'a kadar vücut ağırlığının 1,75 g/kg'ını içeren bir glukoz yükü kullanılarak yapılmalıdır) Kesin hipergliseminin yokluğunda, bu kriterlere dayalı diyabet tanısı tekrar testlerle doğrulanmalıdır %6,5'in altındaki bir değer, glukoz testleri kullanılarak teşhis edilen diyabeti dışlamaz. Çocuklarda T1DM teşhisinde tek başına HbA1c'nin rolü belirsizdir.
Rastgele plazma glukozu $\geq 200\text{ mg/dl}$ olan klasik diyabet veya hiperglisemik kriz semptomları

2.7. Tip 1 Diyabetes Mellitusta Klinik

T1DM tanılı çocuklarda en yaygın semptomlar; poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır. Yeni tanı almış olguların %70'inde poliüri ve polidipsi birlikteliği, %34'ünde kilo kaybı görülebilir (56).

Ayrıca noktüri, polifaji, yorgunluk, letarji ve görme bozuklukları da görülebilmektedir. Semptomlar 13 ile 17 günlük bir süreçte oluşur (57). Başvuru sırasında hiperglisemi, ketoz veya diyabetik ketoasidoz mevcut olabilir. Diyabetik

ketoasidoz olan çocuklarda hızlı nefes alma ve kusma gibi semptomlar da eşlik edebilmektedir.

2.7.1. Klinik Bulguları

Poliüri

Küçük çocukta bez ağırlığında veya değiştirilen bez sayısında artış, bez bölgesinde tekrarlayan mantar enfeksiyonları, büyük çocukta geceleri idrar yapma, idrar kaçırma (enürezis nokturna), poliüriye işaret eder. Glukozüri, serum glukoz düzeyinin 180 mg/dl'ye (10 mmol/l) ulaşmasıyla idrarla glukoz atılımı olup osmotik diürez nedenli poliüriye sebep olur (2).

Polidipsi

Hiperglisemiye bağlı osmotik diürez, oluşan hipovolemi ve dehidratasyona bağlı susuzluk hissi nedenli sık su içme isteği olur (56).

Kilo Kaybı

Anabolizan hormon olan insülin eksikliği veya yokluğunda vücutta katabolizma başlar. Kilo kaybı kronik glukozüri, dokuların glukoz tüketiminde azalma, ketogenez için yağ yıkımı, glukoneogenez için aminoasitlerin yıkımı nedenli meydana gelir. Aşırı yeme isteği oluşsa da kalori yetersiz kalır, kilo kaybı ve cilt altı yağ dokusunda incelme olur (2).

Yeni başlayan T1DM'nin 3 formu vardır. Sessiz, klasik yeni başlangıç ve diyabetik ketoasidozdur (DKA).

2.7.2. Klinik Tanı Tipler

Sessiz T1DM: Semptomlar ortaya çıkmadan ailedeki diyabet öyküsü nedenli tarama amaçlı veya herhangi bir sebep nedenli başvuruda saptanır.

Klasik Yeni Başlangıç: Poliüri, polidipsi, polifaji, görme problemleri ve kilo kaybı ile seyreden klasik başlangıçlı T1DM, metabolik asidozu önleyecek kadar beta hücre fonksiyonuna sahiptir. Bu nedenle DKA'dan ayrılır. Normale göre fazla bez değişimi, sık moniliyazis öyküsü poliüriye işaret eder (2).

Diyabetik Ketoasidoz (DKA): Mutlak veya göreceli insülin eksikliği nedenli hiperglisemi ve metabolik dekompanzasyon sonucu oluşan asidozun oluşturduğu klinikidir. DKA kriterleri ketonemi (total serum ketonları $>3\text{mmol/l}$) ve ketonüri, kan şekeri $>200\text{ mg/dl}$ (11 mmol/l), venöz kan pH <7.3 veya bikarbonat $<15\text{ mmol/l}$ şeklindedir. DKA hafif (pH <7.3 veya $\text{HCO}_3^- <15$), orta (pH <7.2 veya $\text{HCO}_3^- <10$) ve ağır (pH <7.1 veya $\text{HCO}_3^- <5$) hastalık şiddeti olarak da gruplandırılır (58). Ülkeden ülkeye sıklığı değişen DKA tablosu yeni tanı hastaların %15-67'sinde görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hastaların yaklaşık üçte ikisi bu klinikle tanı alır (59).

2.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavi

Amaç insülin açığını yerine koymak ve iyi glisemik kontrol sağlayabilmektir. İnsülin tedavisi fizyolojik insülin salınımını taklit edecek şekilde düzenlenmelidir. Tedavi akut ve kronik komplikasyonları önlemeli, büyüme ve gelişmeyi yaş ve cinsiyete uygun sağlamalıdır.

2.8.1. Genel Prensipler

T1DM yönetiminde çocuklar ailelerle birlikte değerlendirilmeli ve fiziksel, duygusal olarak yoğun bir eğitim uygulanmalıdır. Pediatrik endokrinolog, diyetisyen, deneyimli hemşire ve çocuk ruh sağlığı uzmanı, sosyal hizmet uzmanı ile birlikte ekip şeklinde diyabet yönetimi ve izlemi yapılmalıdır. Diyabet eğitiminde; insülin tedavisinin dozu, uygulama şekli, ketoasidozun önlenmesi, kan şekeri takibinin uygulanışı, hiperglisemi-hipogliseminin önlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması yönünde aileleri ve hastayı bilgilendirme amaçlanır. Böylece hastanın yaşına uygun büyüme ve gelişmesinin sağlanması ve diyabet

komplikeasyonlarının önlenmesi hedeflenir. (2, 60). Diyabet tanısı konulan hasta çocukta başlayan süreç 2 döneme ayrılır.

2.8.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanı dönemi (Başlangıç Dönemi)

T1DM tanısı konulan çocuk hasta ve aileye hastane yatışlarında kan şekeri ölçümü, insülin uygulaması ve dozları, kan şekeri çizelgesi tutma, hipoglisemi tedavi eğitimi verilir. Hastanedeki izlemde hastanın insülin doz miktarları ve uygulanacak protokol de planlanır.

2.8.3. Uzun Süreli İzlem

Hastanın taburculuğundan sonraki uzun süreli izlemi kapsar. Amaç; glisemi kontrolünü sağlayacak insülin şeması takibi ve diyabetin neden olduğu akut ve kronik komplikeasyonların önlenmesidir. Hastanın düzenli takibi yapılarak diyabete eşlik edecek olan otoimmün hastalıklara erken tanı konulur, yaşa göre normal büyüme gelişme sağlanır, emosyonel bozukluğu ekip desteğiyle önlenir. Uzun süreli izlem, ekip şeklinde multidisipliner yönetilir (60).

2.8.4. Glisemik Kontrol

Glukoz düşüklüğü veya yüksekliği nedenli oluşan komplikeasyonlar dikkate alınarak diyabet yönetim kuralları ve ideal serum glukoz düzey referans aralığı belirlenmiştir. Diyabetli çocuk hastaların erişkin diyabet hastalarından en önemli farkı hipoglisemi komplikeasyonunun mortalite ve morbidite açısından daha önemli olmasıdır. Diyabet yönetiminin uzun süreli izleminde başarı sağlanamazsa mikrovasküler ve makrovasküler komplikeasyonlar diyabete eşlik eder ve sıklıkla özellikle adölesan dönemde kalıcı yan etkiler meydana gelir (61). Glisemik kontrolün en iyi belirleyicisi HbA1c'dir. Yapılan çalışmalarda diyabet yönetimi iyi olan erişkin veya çocuk hastalarda HbA1c düzeyi düşük, mikrovasküler komplikeasyonların ise az oranda olduğu saptanmıştır. Yeterli başarı sağlanamayan diyabet sürecindeki ergenlerde, 6-10 yıl içerisinde, mikrovasküler ve makrovasküler komplikeasyonlar ve kalıcı yan etkilerin gözlemlendiği kanıtlanmıştır (62). Ancak serum glukoz düzey normalliğini sağlamak ve komplikeasyonları önlemek için düzenlenen yoğun insülin tedavisi ile hastalarda hipogliseminin sıklığı

da artabilmektedir. Hipoglisemi, küçük çocuklarda kalıcı etkiler bıraktığı için önem arz eder. T1DM’de yoğun insülin tedavisi yerine insülin doz veya zamanlarında değişiklikler yaparak, diyet alışkanlıklarında düzenlemeler yaparak sağlanmalıdır (63).

ISPAD ve ADA’ya göre kan glukoz değerleri Tablo 2.4’te belirtilmiştir (64).

Tablo 2.4. Kan Glukoz Hedef Değerleri

Kan Glukoz Hedef Değerleri	ISPAD	ADA
Açlık kan şekeri	70-130 mg/dl	90-130 mg/dl
Tokluk kan şekeri	90-180 mg/dl	
Yatmadan önce	80-140 mg/dl	90-150 mg/dl

Ortalama HbA1c < %7,5 iyi metabolik kontrol, %7,6 - 9 orta metabolik kontrol, > %9,1 kötü metabolik kontrol olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2.5. Yaşa Göre Hedef HbA1c Değerleri

HbA1c Değerleri	
< 6 yaş	< %8,5
6-12 yaş	%8
13-19 yaş	%7,5
19 yaş	%7

2.8.5. Kan Şekeri İzlemi

Glisemik kontrolde tercih edilen hastanın kan şekeri takibini sık ve düzenli olarak yapması ve insülin dozlarını kendisinin düzenleyebilmesidir. ADA tarafından belirlendiği üzere günde en az dört kez kan şekeri ölçümü gerekmektedir. Çocuklarda kan şekeri glukometre veya sürekli kan şeker ölçüm sistemleri ile ölçülebilir. Sık kan şekeri takibi yaparak, insülini uygun dozlarda revize edip uygulayarak ve ufak beslenme değişiklikleri yaparak iyi metabolik bir kontrol sağlanır (65).

2.8.6. İnsülin Tedavisi

T1DM tedavisinde kullanılan insülin ile fizyolojik insülin salınımına benzer şekilde uygulanıp kan şekerinin ideal düzeyde tutulmasını amaçlanır.

Bazal insülin yemekler arasında kalan süre ve gece boyunca karaciğerde yapılan glukozu düzenler. Yemek yendiğinde alınan karbonhidratların dolaşıma geçmesi ile artan glukoz düzeyini ise bolus insülin düzenler.

Etki sürelerine göre insülinler kısa etkili (regüler), hızlı etkili (lispro, aspart, glulizin), orta etkili nötral protein hagedom (NPH) ve uzun etkili (glarjin, detemir) ve çok uzun etkili insülin olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.6. İnsülin tiplerinin özellikleri gösterilmiştir (65).

İnsülin tipleri	Etkinin Başlama Süresi (dk, saat)	Maksimum etki süresi (saat)	Etki Süresi (saat)
Hızlı etkili (Aspart, Lispro, Glulisin)	15 dk	1	2-3
Kısa etkili (Regüler)	30 dk- 1 saat	2-4	4-6
Orta etkili (NPH)	30 dk- 1 saat	4-6	8-16
Uzun etkili (Detemir, Glarjin)	30 dk- 1 saat	Pik yok	23-26 12-24
Çok uzun etkili			

(dk: dakika)

T1DM tedavisinde konvansiyonel tedavi ile “bazal ve bolus insülin tedavisi” olarak iki tip tedavi yöntemi kullanılabilmektedir. İnsülin dozu balayı döneminde $<0,5$ Ü/kg/gün iken prepubertal dönemde $0,7-1$ Ü/kg/gün, puberte sonrası ise genellikle $1-1,5$ Ü/kg/gün olarak uygulanır (66).

2.8.6.1. Konvansiyonel Tedavi

Konvansiyonel tedavide doz değişikliği yapılmaksızın günde iki kez NPH insülin ile birlikte iki veya üç defa hızlı etkili (lispro, aspart) ya da bir veya iki kez kısa etkili (regüler) insülin uygulanır. Uygulanan insülin çeşitlerinde pik dönemleri olduğu için hipoglisemi görülme olasılığı çok yüksektir. Oluşacak komplikasyonları kompanze edebilmek için hastanın ara öğünleri mutlaka olmalı, düzenli beslenmeli, hergün fiziksel aktivite aynı oranda yapılmalıdır (66).

2.8.6.2. Yoğun insülin Tedavisi

Kan şekere regülasyonu çoklu insülin enjeksiyon tedavisi veya insülin pompa tedavisi ile sağlanır.

Bazal ve Bolus insülin tedavisi

Vücutta bazal bir insülin düzeyi oluşturan uzun etkili insülin, lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek açlık kan şekerinin normal aralıklarda olmasında etkilidir. Günlük insülin düzeyinin %40-60'ını ise bazal insülin karşılar. Tokluk kan şekerinin normal aralıklarda olmasını sağlamak için kısa veya hızlı etkili insülinler öğün öncesi uygulanır. Bolus insülin tedavisi olarak kısa etkili (regüler) veya hızlı etkili (aspart, glulisin, lispro) insülin günde 2 veya 3 kez ana öğün saatlerinde verilir. Bazal insülin tedavisi olarak ise uzun etkili insülinler yalnızca sabah veya akşam ya da sabah ve akşam iki dozda uygulanır. Fizyolojik insülini en iyi taklit eden tedavi şekli bazal ve bolus insülin (yoğun insülin) tedavisidir. Uzun süreçte diyabet komplikasyonları hastalarda daha az görülürken, kan şekeri normalliği için yoğun insülin tedavi şekli daha etkilidir (66).

İnsülin Pompası

Çocuklarda her yaş grubunda kullanılabilir. İnsülin pompa tedavisinde vücuda yerleştirilen kateter ile subkutan dokuya hızlı etkili insülinin iletilmesi sağlanır. Vücutta bazal insülin düzeyi sağlar. Öğün zamanlarında bolus dozlar iletilir. Yapılan çalışmalarda hızlı etkili insülin ile pompa tedavisi diğer tedavi şekillerine göre vücut insülinini daha iyi taklit ettiği için uzun süreli izlemde görülen diyabet komplikasyonlarına ve hipoglisemiye daha az rastlanmıştır. HbA1c, pompa tedavi şeklinin uygulandığı hastalarda en düşük değerlerde ölçülmüştür (67). Buna karşılık insülin pompa tedavisinin dezavantajları; diyabetik ketoasidoz, kateter enfeksiyonu ve tedavi maliyetinin yüksek olmasıdır (68).

2.8.7. Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Beslenme

T1DM tanılı her çocuk hastanın tedavisinde beslenme önemlidir. Diyabet sonuçlarını iyileştirebilmek, komplikasyon riskini azaltmak, çocukları ideal ağırlık ve boya ulaştırabilmek için diyet önerileri verilir. Günlük alınması gereken kaloringin %50-55'i karbonhidrat, %15-20 protein, <%35 yağ olmalıdır. İnsülin dozunun öğünlerdeki karbonhidrat alımıyla eşleştirilmesiyle (karbonhidrat insülin oranı) karbonhidrat alımında esneklik sağlanır. Öğünde alınan karbonhidrat miktarının hesaplanması (karbonhidrat sayımı), yemek içeriği ve yemek saatlerinin rutinleşmesi de glisemik kontrolü iyileştirir (69).

2.8.8. Tip1 Diyabetes Mellitus ve Egzersiz

Egzersiz, T1DM yönetiminin önemli etkenlerinden biridir. Egzersiz insülin duyarlılığını artırır, kan şekerini düşürür. Egzersizin yoğunluğu, süresi ve çeşidi hipoglisemi şiddetini değiştiren faktörlerdir. Yemek egzersizden 3-4 saat önce yenmeli, insülin dozu gerekliyse egzersiz öncesi ve sonrası uygulanacağı zaman azaltılmalı ya da ek karbonhidrat alımı/ara öğün yapılmalıdır.

2.9. Komplikasyonlar

T1DM'de komplikasyonlar akut, kronik ve diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Kronik (uzun vadede) oluşan komplikasyonlar ise makrovasküler (kardiyovasküler bozukluk, hipertansiyon) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Diğer komplikasyonlar ise; gastroparezis, necrobiosis lipoidika, sınırlı eklem mobilitesi, paronişi, kemik metabolizma bozuklukları ve mortalitedir (70-72). Yoğun insülin tedavisi ve iyi glisemik kontrol ile bu komplikasyonların başlaması gecikir veya ilerlemesi yavaşlar. Prepubertal dönemde başlanan sıkı glisemik kontrolün diyabet komplikasyonlarını azalttığı ile ilgili çalışmalar olsa da erken dönemde de komplikasyonlar başlayabilmektedir. Ergenlik döneminde büyüme ve gelişme hızlanır, hormonal değişimler meydana gelir. Glisemik kontrolün bozulduğu bir dönemdir. O nedenle kısa ve uzun vadede glisemik kontrol önemlidir (73).

2.9.1. Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi

T1DM'nin çocuklarda görülen en sık komplikasyonu hipoglisemidir. Kan şekerinin 70mg/dl'nin (3,9 mmol/L) altına düşmesi hipoglisemi olarak tanımlanır. Hipoglisemi risk faktörleri; ana veya ara öğün yememek, az yemek yemek, fazla insülin dozu yapılması, kas içi insülin yapmak, fazla egzersiz yapmak, düşük HbA1c olması, hasta yaşının küçük olması, alkol almak, ailenin sosyoekonomik durumudur. Hipoglisemiye cevap olarak insülin karşıtı düzenleyici hormonlar (epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu) artar. Ancak zamanla hipoglisemide glukagon ve epinefrin cevabı bozulur. Persistan hipoglisemi riski artar. Hipoglisemik hastada otonomik (adrenerjik) ve nörolojik disfonksiyon (nöroglikopenik) semptomlar eşlik eder. Otonomik semptomlar terleme, titreme, çarpıntı, solukluk; nöroglikopenik semptomlar ise baş ağrısı, bulanık görme, iştihada güçlük, baş dönmesi, bilinç kaybı, nöbet, ölümdür (74).

Hafif-orta düzeyde Hipoglisemi

Şiddetli olmayan hipoglisemide hafif adrenerjik semptomlar ve kısmen nöroglikopenik semptomlar görülür. Oral glukoz solüsyonu 0-6 yaş arası 5 gram

(gr), 6-12 yaş arası 10 gr, >12 yaş 15 gr verilen hastalar bu amaçla glukoz tabletleri de kullanabilir.

Ağır Hipoglisemi

Hastanın kan şekeri hipoglisemik düzeyde ve nöbet gibi nöroglükopenik bir semptom gösteriyorsa şiddetli hipoglisemi kliniğinden bahsedilir. Acil tedavi gereklidir. Hastanın bilinci açık, oral alabilecek durumdaysa oral glukoz solüsyonları ile tedavi edilir. Bilinci kapalı, oral tedaviyi tolere edemeyecek hastalara glukagon intramüsküler, subkutan olarak <12 yaş 0,5 mg, >12 yaş 1 mg veya 10-30 mcg/kg uygulanır. Hospitalize hastada ise 200-500 mg/kg dozda %10'luk dekstroz birkaç dakikada yavaş şekilde uygulanmalıdır (74).

Hiperglisemi

T1DM çocuklarda kan şekerinin açlıkta ve toklukta sırasıyla 126 mg/dl, 200 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanır. Hiperglisemide risk faktörleri; ana veya ara öğünde fazla yemek yemek, eksik insülin dozu yapılması, insülin doz atlanması, egzersiz yapmamak, insülinin bozuk olması ve ailenin sosyoekonomik durumudur. İnsülin doz ve diyet ayarı ile düzeltilebilir.

Somogy ve Dawn Fenomeni

Sabah açlık kan şekeri yüksek seyrediyorsa iki fenomen akla gelmelidir. Gece uygulanan insülin dozu yüksek olduğu için oluşan hipoglisemiye rebound olarak insülin karşıtı hormonların artmasıyla sabah hiperglisemi görülmesine 'somogy fenomeni' denir. İnsülin dozunu azaltmak somogy fenomeni tedavisidir. Gece hipoglisemi olmaksızın sabah erken saatte açlık kan şekerinin yüksek olmasına ise 'dawn fenomeni' denir. İnsülin dozunu artırmak ise dawn fenomen tedavisidir. Dawn ve somogy fenomenlerini birbirinden ayırt etmek ve tedaviyi düzenleyebilmek için hastanın gece üçte kan şekeri ölçülmelidir. İnsülin pompa tedavisi fizyolojik insüline en yakın tedavi olduğu için iki fenomenin de görülme olasılığı düşüktür (75).

2.9.2. Kronik Komplikasyonlar

2.9.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

T1DM’li hastaların %15-40’ını etkileyen en sık görülen mikrovasküler komplikasyon diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu mikroalbüminüridir. Mikroalbüminüri 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk albümin atılmasıdır. Mikroalbüminüri iyi tedavi edilmez ise aşık proteinüriye (makroalbüminüri, 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg/gün veya >200 µg/dk) ilerleyebilir. Mikroalbüminüri ilerledikçe semptomlar belirmeye başlar ve hipertansiyon gelişir. Diyabetik nefropati için risk faktörleri diyabet süresi, iyi olmayan glisemik kontrol, HbA1c, sigara, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, yaş, vücut kitle indeksi ve hipertansiyondur. Yoğun insülin tedavisi ile sağlanan ideal glisemik kontrol ve tansiyonun kontrol altında tutulması için başlanan ACE inhibitörleri mikroalbüminüriden diyabetik nefropatiye ilerlemeyi önler veya geciktirir. ACE inhibitörleri proteinüriyi azaltır, son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini geciktirir (76, 77). ADA tarafından önerilen, 10 yaş üzerinde ve 5 yıldır diyabet tanılı hasta çocuklarda yılda bir kez mikroalbümiüri taranmasıdır (61).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati aşamalı ilerleyen bir diyabet komplikasyonudur. Genellikle 5-10 yıllık diyabet sürecinden sonra gelişen retinopati puberte sonrası sık karşılaşılsa da prepubertal dönemde de görülebilmektedir (61). Diyabet süresi, hipertansiyon, kötü kontrollü glukoz seyri, proteinüri retinopati gelişme riskini artırır. Nonproliferatif, preproliferatif ve proliferatif retinopati olmak üzere 3 evreden oluşur. Evrelerin özellikleri tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Diyabetik Retinopati Evreleri (78)

Evre	Özellikler
R1 (nonproliferatif)	Mikroanevrizma, retinal venül dilatasyonu, kapillerden kaçak, hemoraji
R2 (preproliferatif)	Çoklu kanama alanları, eksuda ve aralarında oluşan tıkaçlar
R3 (proliferatif)	Yeni damarlar, preretinal-vitreus kanaması, retina dekolmanı, retinal iskemi, fibroz proliferasyonu

Nonproliferatif ve preproliferatif retinopati evreleri görmeyi tehdit etmemektedir. İyi glisemik kontrol ile gerileyebilmektedir. Retinopati taramasıyla ilgili farklı görüşler vardır. Uluslararası Pediatrik Diyabet Derneği 10 yaş üzeri ya da 3-5 yıldır tanılı hastalarda göz taraması yapılmasını önermektedir (79).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetes mellitusun uzun süreli bir komplikasyonudur. Semptomatik nöropati çocuk ve adolesanlarda sık değildir. Nöropati, otonomik ve periferik nöropatiyi kapsar. Otonomik nöropati; kalp hızında değişiklik, karanlıkta pupil adaptasyonunda bozukluk, vibrasyon duyusunda azalma, postural kan basıncı değişikliğini kapsar. Periferik nöropati ise motor ve duysal iletim bozukluklarıdır. (80, 81). Periferik nöropatinin erken bulgusu distal duyu kaybıdır. Simetrik eldiven çorap dağılımı gösterir. Yapılan çalışmalarda subklinik motor nöropati prevalansının duyu nöropatisinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82).

2.9.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Komplikasyonlar (KVK)

T1DM’de mortalite ve morbiditeyi artıran önemli komplikasyonlardan biridir. Çocuklarda erişkinlere göre nadir görülse de kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patolojisi ve risk faktörleri erken dönemde oluşur. En önemli risk faktörleri

dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabetik böbrek hastalığıdır. Son dönemde çocuk hastalarda hareketlilik azaldığı için insülin direnci ve obezite görülme sıklığı artmıştır (83). Kan basıncı yılda en az bir kez ölçülmelidir. Açlık lipitleri 12 yaş üstü DM tanısı alan her hastada bakılmalı, sonuçlar normal ise her 5 yılda bir rutin tekrarlanmalıdır (84). Kardiyovasküler hastalıklar, aterosklerozun neden olduğu periferik vasküler hastalıklar mortaliteyi artırır. Aterosklerozun önemli bir risk faktörü dislipidemidir. Kardiyovasküler hastalıklar ile LDL kolesterol düzeyinin, LDL kolesterol ile de karotis intima-media kalınlığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik hiperglisemi; LDL oksidasyonuna, endotel disfonksiyonuna, karotis intima-media kalınlığı artışına bu nedenle ateroskleroza neden olur (85). Ailede bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa (ailede total kolesterol > 240mg/dl, 55 yaş öncesi kalp damar hastalığı geçiren aile bireyi olması) 2 yaşından itibaren, öykü yoksa puberte döneminde LDL kolesterol düzeyi değerlendirilir. LDL kolesterol sınırda (100–129 mg/dl) veya anormal (LDL $\geq$ 130 mg/dl) ise düzey tekrarlanır. LDL < 100 mg/dl ise 5 yılda bir düzenli değerlendirilir.

ADA diyabetli çocuklar için hedef lipid değerlerini LDL < 100mg/dl, HDL >35 mg/dl, trigliserid <150 mg/dl olarak önermektedir. Hiperlipidemi tedavisi diyet, egzersiz ve iyi bir glisemik kontrolü içerir. Ancak 10 yaş üzeri T1DM'li çocuklarda LDL >160 mg/dl ise ya da 130-159 mg/dl aralığında ve bir veya daha fazla KVH risk varsa lipid düşürücü ajanlarla tedavi yapılabilir. İlk seçenek HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Amaç LDL düzeyini 100 mg/dl'nin altına düşürmektir (56). Farmakoterapi olarak safra asidi sekestranları kolestiramin ve kolestipol da kullanılabilir. Statinin tek başına düşüremediği LDL düzeylerinde ezetimib eklenmektedir (61).

Hipertansiyon (HT)

T1DM'li adolesanlarda kan basıncı değerleri daha yüksek saptanabilir. Etnik özellik, obezite, kötü glisemik kontrol HT için risk faktörleridir. Kan basıncı yüksekliğini bir süre sonra mikroalbuminüri takip eder. HT tedavisinde prehipertansif çocuklarda diyet ve egzersiz uygulanırken, hipertansif aralıkta olan çocuklara ACE inhibitör tedavisi uygulanmalıdır. Tedavide hedef kan basıncını 90 persantil altına indirmektir (86).

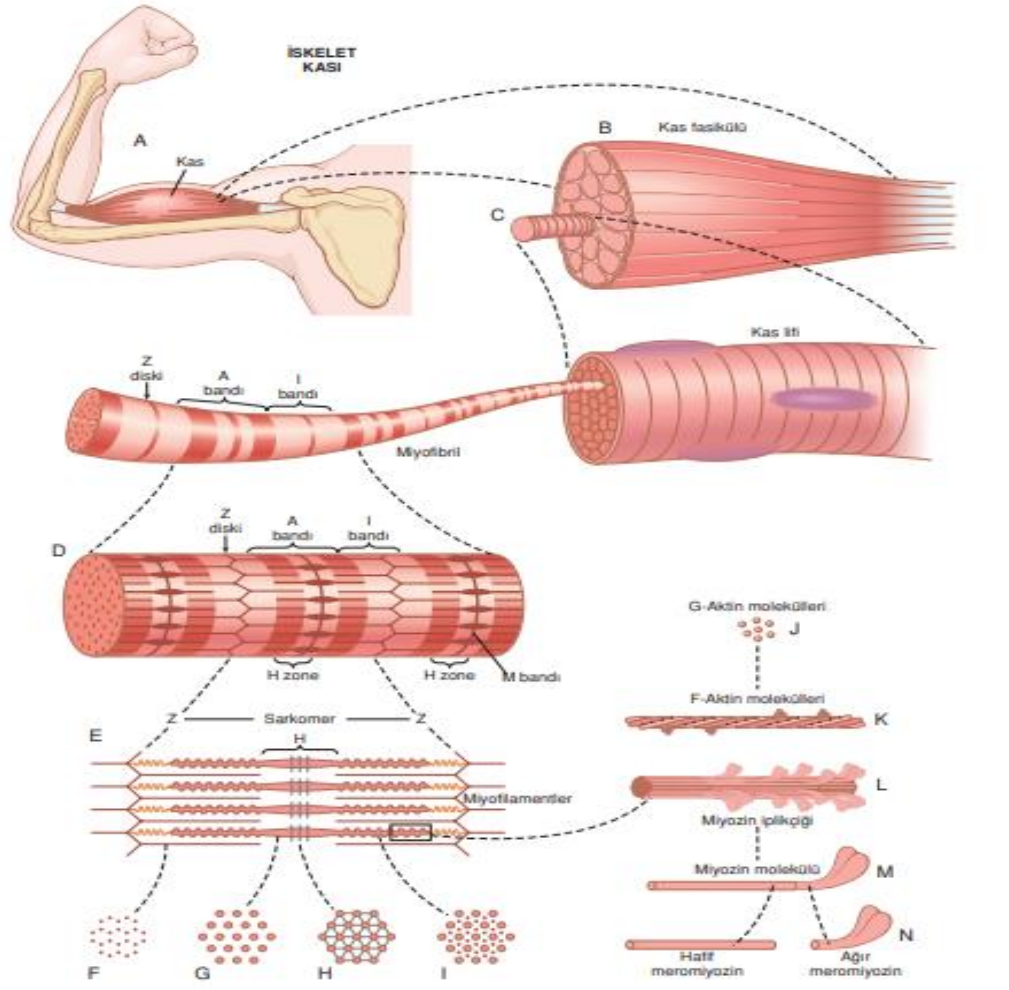
2.10. Kas Yapı ve Fizyolojisi

İnsan vücut ağırlığının % 40'ını, vücut proteinlerinin ise yaklaşık % 50-75'ini kas iskelet sistemi oluşturur. Kas iskelet sistemi; postür, güç-kuvvet üretmek ve iş yapmak için kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürür. Protein sentezi için gerekli aminoasitlerin önemli durak noktalarından biridir. Ayrıca açlık durumunda kan glukoz dengesini korumak için aminoasit salınımı yapılır (87).

2.10.1. Kas Lifinin Yapısı

İskelet kasları 10-80 mikrometre arasında değişen çok sayıda kas lifinden, her kas lifi ise birkaç yüz ile birkaç bin arasında değişen miyofibrilden oluşmaktadır. Her miyofibrilde 1500 miyozin filamenti ile 3000 aktin filamenti mevcuttur. Aktin ve miyozin kas kasılmasından sorumlu proteinlerdir. Bu filamentlerin kısmen iç içe girmesi sebebiyle miyofibrilde açık ve koyu bantlar oluşturmaktadır. Polarize ışığa izotrop olan açık bantlar (I bandı) yalnızca aktinden oluşmaktadır. Polarize ışığa anizotropik olan koyu bantlar (A bandı) ise aktin ve miyozin uçlarını içermektedir. Aktin ile miyozin filamentlerini birarada tutan, iskelet görevi gören yapıya 'titin' denilmektedir. Ayrıca aktin miyofilamentleri uç kısımlarından birbirine 'Z çizgisi' denen bağlayıcı proteinler ile bağlanır. İki Z çizgisi arasında kalan bölüme 'sarkomer' denilmektedir. Sarkomer kasılma işini yapan en küçük birimdir (88).

İskelet kasının fizyolojisi **şekil 2.1**'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. İskelet Kasının Organizasyonu (88)

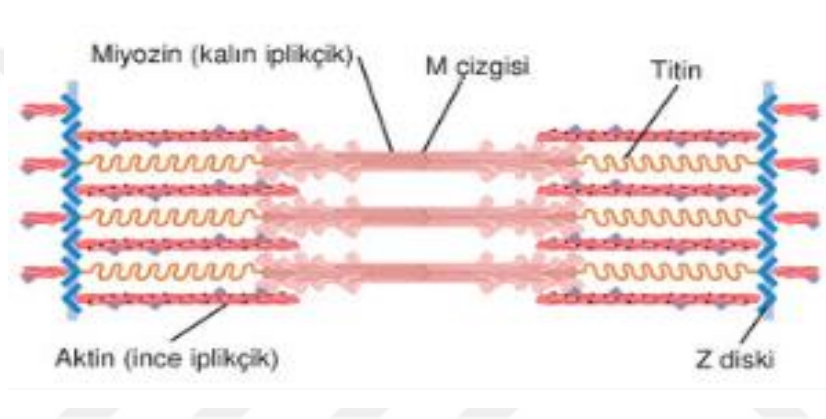
Kas lifi hücre membranı sarkolemma olarak adlandırılır. Miyofilamentlerin aralarındaki intrasellüler sıvıyla dolu olan kısma ise sarkoplazma denilmektedir. Sarkoplazmada çok sayıda mitokondri bulunmaktadır. Mitokondri tarafından üretilen adenozin trifosfat (ATP) miyofibrillere enerji sağlamaktadır. Sarkoplazmadaki endoplazmik retikuluma sarkoplazmik retikulum denir. Kas kasılmasında oluşan aksiyon potansiyeli, kas lifi membranı depolarizasyonu ile sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının açığa çıkmasını sağlar. Kalsiyum iyonları aktin ve miyozin arasındaki çekici güçleri başlatır.

Miyofibrillerden kalsiyum sarkoplazmik retikulumuna membran pompası ile geri pompalanması ile kasılma sona erer (88).

2.10.2. Kas Lifinin Kasılma Fizyolojisi

Kasılma için esas olarak ATP'nin fosfat bağlarından açığa çıkan enerji gerekmektedir. Kas lifi kasıldığında aktin filament uçları birbirine yaklaşır ve miyozinin üzerini örter.

Proteinlerin organizasyonu şekil 2.2 de gösterilmiştir (**Şekil 2.2**) (88).

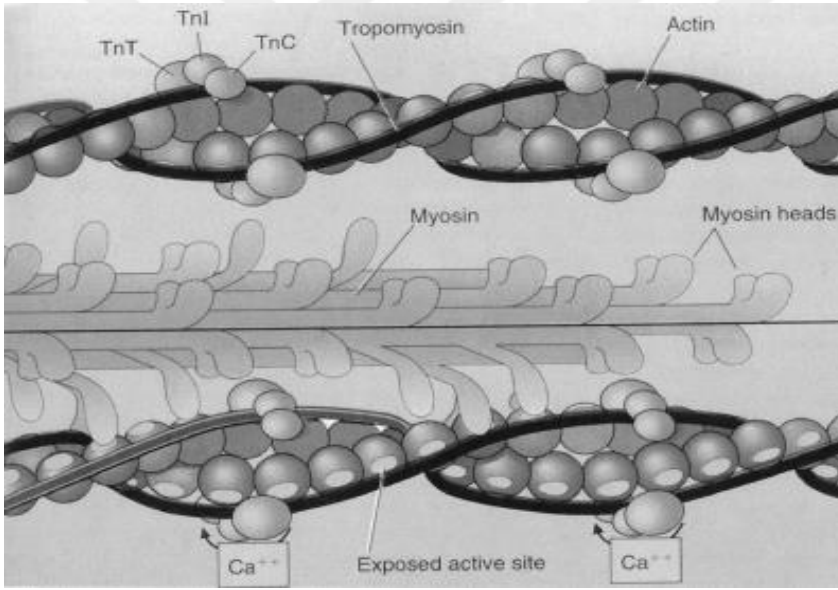


Miyozin (kalın) filamenti; molekül ağırlığı 200.000 olan iki ağır zincir, molekül ağırlığı 20.000 olan dört hafif zincirden oluşmaktadır. İki ağır zincir spiral olarak sarılıdır, bu kısma kuyruk denir. Bu zincirlerin bir ucu kıvrılarak iki ayrı miyozin başı oluşturur. Miyozin başı ATPaz enzimi olarak görev almaktadır. Her miyozin başında ayrıca iki hafif zincir mevcuttur. Hafif zincirler, başın fonksiyonunu kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Kuyrukların bir araya gelmesiyle gövde oluşur. İki miyozin filament gövdesini birbirine bağlayan protein M çizgisini oluşturur.

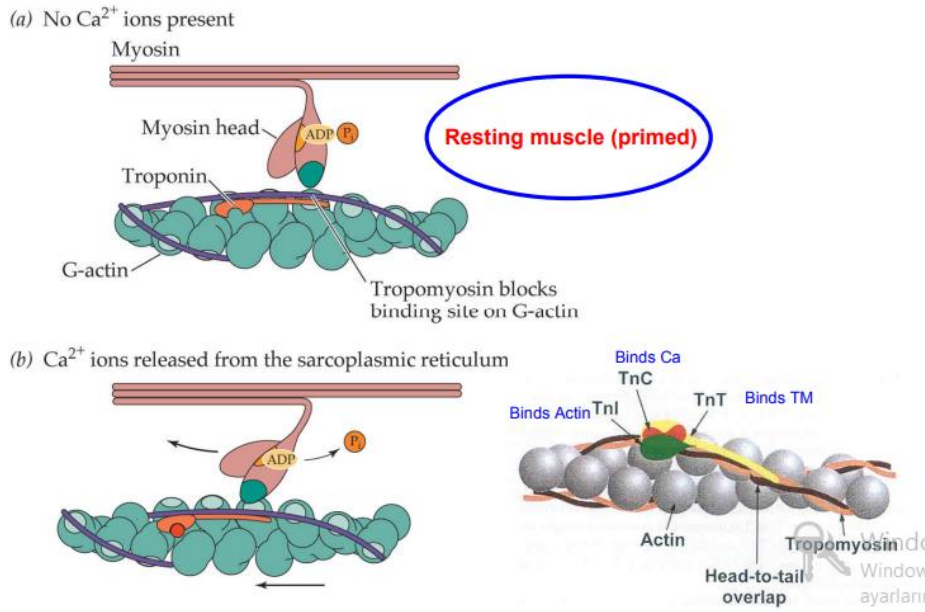
Aktin (ince) filamenti; troponin, tropomiyozin ve aktin proteinlerinden oluşur. Aktin filamentinin iskeleti, her bir döngüsü 13 adet G-aktin moleküllerinden oluşan F-aktin çift sarmalıdır. G-aktin filamentine ADP molekülleri tutunmaktadır. Bu bölgeler aktinin miyozinle etkileştiği aktif bölge olarak adlandırılmaktadır. Tropomiyozin, dinlenme halinde aktin filamentindeki aktif bölgeleri kapatır ve miyozin ile etkileşimi engeller. Troponin ise aktin için (troponin I), tropomiyozin

için (troponin T), kalsiyum için (troponin C) yüksek afiniteye sahip proteindir. Dolayısıyla troponin- tropomiyozin kompleksi aktin filamentindeki aktif bölgeleri inhibe eder.

Kasılmanın başlamasında; troponin C, her biri dört adet kalsiyuma bağlanarak tropomiyozini hareket ettirerek aktin filamentindeki aktif bölgelerini açığa çıkarır. Miyozin filamentinin çapraz kprbaşları aktif bölgelere çekilir. Aktin ile arasındaki bu etkileşime “boyunca yürüme teorisi” denilmektedir. Miyozin başının eğilmesiyle g vurumu gerçekleşir ardından normal düşey doğrultusuna dönerek yeni aktif bölgeye geçer. Kasılma ncesi ATP, ADP ve fosfat iyonlarına parçalanır. G vurumu ile ADP ve fosfat salınır, yeni ATP bağlanır. Miyozin başı aktinden ayrılır (88).



şekil 2.3. Troponin ve Tropomiyozin Fonksiyonu (89)



Şekil 2.4. Kasılmanın Düzenlenmesi (90)

ATP'den elde edilen enerji ile kas bir yüke karşı kasıldığında iş meydana gelir. ATP oluşturmak için ADP çeşitli yollarla refosforile olur. Fosfokreatinin yıkılması ile açığa çıkan enerji 5-8 saniye kas kasılmasını sağlar. İkinci önemli enerji kaynağı kas hücrelerinde depolanmış glikojenin glikolizidir. Oksijen yokluğunda da kas kasılmasını sağlayan glikoliz aynı zamanda oksijenle reaksiyondan elde edilene göre iki buçuk kat daha hızlı ATP oluşturmaktadır. Üçüncü enerji kaynağı ise hücresel besin (karbonhidrat, yağ, protein) ve glikoliz son ürünleri ile oksijenin birleşmesiyle ATP üretilmesidir (88).

2.10.3. İskelet Kas Lifi Tipleri

İskelet kası farklı metabolik ve fonksiyon gösteren kas liflerinin bir araya gelmesi ile oluşur. Kasların hepsi aerobik ve anaerobik metabolizma özelliği gösterir. Aerobik metabolizma tip 1 kas lifi, anaerobik metabolizma tip 2 kas lifinde görülür. Tip 1 ve 2 kas lifi oranları kas grupları ve yapılan sportif aktiviteye göre farklılık gösterir. Liflerin sayısı doğuştan genetik olarak belirlenir ve sayıda değişim olmaz ancak aktiviteye göre metabolik kapasiteleri yükselir (89).

Tablo 2.8. Tip 1 ve Tip 2 Liflerinin Özellikleri (91, 92)

Tip 1 (Yavaş lifler, kırmızı kas)	Tip 2 (Hızlı lifler, beyaz kas)
İncedir	Kalındır
Yavaş kasılır (17 mm/s)	Hızlı kasılır (42 mm/s)
Yorgunluğa dirençlidir, uzun süre çalışabilir	Kalsiyum salınımı hızlı gerektiğinden sarkoplazmik retikulum gelişmiştir
Enerjisini daha çok aerobik metabolizmayla sağlar, kan damarları iyi gelişmiştir	Çabuk enerji elde etmek için anaerobik metabolizmayı kullanır, enerjisini glikolizden kullanır, glikojen deposu fazladır
Fazlaca miyoglobin taşır, rengi de bu yüzden kırmızıdır	Oksidatif mekanizma çok önemli olmadığından kan damarları iyi gelişmemiştir
Bol miktarda mitokondri içerir	Daha az mitokondriye sahip olduğu için beyaz renktedir

2.10.4. Kasılma Çeşitleri

Kasın ağırlık karşısında uyguladığı kuvvet gerim, nesnenin kasa uyguladığı kuvvet yük olarak tanımlanır. Bu tanımlamalar ışığında kas lif boyunun kısılıp kısılmayacağı gerim ve yük değerine göre değişir.

- İzometrik kasılma:** Kaslar yük ve kuvvetin üstesinden gelemez sabit şekilde yüke destek olur. Eklem hareketi oluşmaz. Kas gerimine rağmen boyu kısılmaz.
- İzotonik kasılma:** Kaslar vücut uzuvlarının direncinin üstesinden gelebilir. Eklem hareketi olur ve kas gerimi ile boyu kısalır. Üretilen net kas momenti eklem açısı değişimi ile aynı yöndedir.
- Eksantrik kasılma:** Kas yük ve kuvvetin üstesinden gelemez. Yeterli gerginlik üretemez ve kısılacağı yerde uzar. Net kas momenti eklem açısı değişiminin tersi yönündedir (93).

2.10.5. İskelet Kas Gelişiminde Etkili Faktörler

İskelet kas gelişiminde başta genetik faktörler olmak üzere, fiziksel aktivite ve beslenme gibi çevresel etmenler ve bunların etkileşimi önemli rol oynar. Fiziksel aktivite, beslenme, kas hücre hasar düzeyi, sarkoplazmik kalsiyum, hipoksi, sitokinler, büyüme faktörleri, hormon düzeylerinin kas protein sentezini etkilediği saptanmıştır (94). Hormonal açıdan büyüme hormonu/insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sistemi, tiroid hormonu, seks steroidleri, glukokortikoid ve insülin etkinliği bilinmektedir (95). İnsülin, iskelet kasında glukoz alımını, glikojenezi, glukoz oksidasyonunu ve protein sentezini başlıca protein kinaz B (PKB/Akt) ve mitojen-activated protein kinase (MAPK) – extracellular-signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) yolağı ile sağlanır (96). İnsülinin anabolizan etkisi kaslarda aminoasit alımını ve protein sentezini uyarırken protein yıkımını inhibe ederek gerçekleşir. Sağlıklı genç bireylere uygulanan insülin ile fizyolojik düzeyde hiperinsülineminin kasta kan ve aminoasit akışını artırdığı, protein sentezini desteklediği bildirilmiştir (97). İnsülinin sıçan çalışmalarında otofaji ve ubiquitin proteasome system (UPS) yolağını inhibe ederek protein yıkımını engellediği saptanmıştır (98). Ayrıca kültür ortamında embriyonik civciv iskelet kasında insülinin protein sentezini tetiklediği gösterilmiştir (99). İnsülin eksikliğinde glukoneogenez başlar, katabolizma süreci ile protein yıkımı görülür (95).

2.10.6. Tip 1 Diyabetes Mellitus Kas Üzerine Etkisi

İnsülin eksikliğinin neden olduğu T1DM’li hastalarda protein yıkımında artış iskelet kas kitlesinde kayba ve negatif azot dengesine yol açar. İnsülin uygulanması bu hastalarda protein yıkımını azaltırken sentezini de artırır. İnsülinopenik fare modelleri ile yapılan çalışmalarda; insülin tedavi uygulanma sonrası iskelet kaslarında UPS aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir. T1DM’de insülin eksikliğinin kaslarda atrofiye neden olduğu ve insülin tedavisi ile bunun önlenilebileceği düşünülse de fare modellerinde protein yapımındaki artış IGF-1 gibi diğer sinyal yollarıyla açıklanmaya çalışılmıştır. IGF-1 de iskelet kasları üzerinde anabolizan etkiye sahiptir ve T1DM’li olgularda serum düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. T1DM’li olgularda açlık, asidoz ve insülinopeni durumlarında artmış glukokortikoidlerin de kaslarda protein yıkımı ile bağlantılı olabileceği

düşünülmüştür. Ayrıca glukokortikoidler UPS artışına da neden olmaktadır. T1DM’li çocuklarda artışı görülen IL-6’nın da kaslarda açlığa ve kas kaybına neden oldukları bilinmektedir. İskelet kaslarındaki bu kaybın patolojisi IL-6/STAT3 yolağı ile açıklanmıştır (98).

İskelet kas gelişimi ve hipertrofisinde kalsinörin enzimi aktive edici fonksiyon gösterir (100). İnsülin ve IGF-1 tedavisi, hücre içi kalsiyumu aktifleştirerek kalsinörin aracılığıyla protein sentezini artıran transkripsiyon faktörlerini indüklemektedir (101). İnsülin eksikliğinde hiperglisemi nedeniyle stoplazmadan hücre zarına protein translokasyonu azalır, glukoz alımı azalır, glikojen sentezi azalır. Dolayısıyla oksidatif ve nonoksidatif yıkım azalır. ATP üretiminin azalması nedeniyle stres oluşur ve kalsiyum kullanımı azalır. Bazı çalışmalarda ise azalan yağ oksidasyonu ile artan ROS antioksidanları sarkoplazmik retikulum stresi artar, mitokondride ise kalsiyum aşırı birikir. Kas atrofi meydana gelir (102).

Güncel çalışmalar kas kitle ve gücü ile kemik kitle ve kemik mineral dansitesi arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Mekanostat modeline göre kemik stabilizasyonu kas gücü ve kemik uzunluğu ile orantılıdır. Diyabetli hastalarda azalan kas kitlesi ile kemik mineral dansitesinin de azalmasıyla ilerde osteoporoz riskinin arttığı saptanmıştır (103). T1DM’li çocuklarda kemik yapımının da azaldığı görülmüştür. Azalan osteokalsin ve mineral birikimiyle osteoblastogenez, osteoblast farklılaşma aktivasyonu azalır. Osteoblast ölümü artar, osteoklast aktivasyonu değişmez. Çalışmalarda Wnt/katenin yolağı ve Runx2 inhibisyonunun kemik yapımının azalmasına yol açtığı düşünülse de mekanizma net açıklanmamıştır (104). Kötü kontrol T1DM’li pediatrik hastalarda, kas gücü ve kitlesinin azalmasıyla birlikte sarkopeni, osteoporoz, düşük kemik yapımı, kardiyovasküler hastalık ve metabolik hastalıklarla ilişkisine dair araştırmalar son dönemde önem kazanmıştır. 2014 yılında yapılan çalışmada 63 T1DM’li ve 63 kontrol grubu çocukta biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile vücut bileşenleri ölçülmüştür. Reaktans (hücre zarının oluşturduğu direnç) ile doğru, rezistans (hücre içi/dışı sıvının gösterdiği direnç) ile ters orantılı olan faz açısı diyabetik çocuklarda düşük saptanmıştır. HbA1c’nin faz açısı ve kas kuvveti ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda BIA ve el dinamometresi ile T1DM’

li çocuk hastaların kas gücü, kitlesi değerlendirilmiştir. Kas gücü ve kitlesi, HbA1c ve vücut yağ kitlesi ile negatif korelasyon göstermiştir (105).

2.10.7. Vücut Kas Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi

Pediyatrik hastalarda kas kitle miktar ve dağılımının değerlendirilmesinde dual energy x-ray (DEXA), biyoelektriksel impedans analiz (BIA), ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılmaktadır.

Biyoelektriksel İmpedans Analizi

Biyoelektriksel impedans analizi (BIA) kolay uygulanabilir, güvenli, invazif olmayan, düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle vücut kompozisyonlarını değerlendirmede yaygın kullanılan bir yöntemdir. BIA ile yağ ve yağsız doku kitlesi arasındaki elektriksel geçirgenlik farkı hesaplanarak vücut bileşenleri (yağ, kas, kemik ve sıvı içeriği) ve faz açısı değerlendirilir. Faz açısı; hücre yapısındaki sağlamlılığı ve hücrelerin enerji depolamadaki kapasitesini ortaya koyar. Rezistans ile negatif, reaktans ile pozitif korelasyon gösterir. Rezistans; elektriksel potansiyelin akıma oranıdır. Düşük rezistans, yüksek yağsız vücut kitlesi ile düşük yağ kitlesini gösterir. Reaktans ise hücre zarının oluşturduğu direnç ve enerji depolama kapasitesidir. Yüksek reaktans, hücre çeperinin yüksek enerji depolama kapasitesini yani sağlıklı bir hücreyi gösterir (106).

BIA değerlendirmeleri beslenme ve fonksiyonel durumu yansıtır. Ayrıca ideal kas kitlesi, ideal yağ kitlesi, vücut bileşenlerinin bölgesel dağılımı, bazal metabolizma hızı değerlendirmelerinin yanında fiziksel aktivite, hastalık ve tedavinin etkilerini de gösterebilmektedir. Kas dokusu, insülin duyarlılık sisteminin esas düzenleyicisidir. T1DM hastalarında azalan kas kitlesi ve kas gücüyle birlikte insülin yolağındaki etkilenme artmaktadır. Artan mortalite ve gelişen komplikasyonlar nedeniyle T1DM hastalarında ideal kas kitlesi ve yeterli kas fonksiyonu son dönemde önem kazanmıştır. İnvazif olmaması, ucuz, güvenilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle tedavisini düzenli kullanan hastalarda kas kitle değişim sürecini göstermek için kullanılabilmektedir (107).

Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri (DEXA)

DEXA yönteminde röntgen ışınları kullanılır. Hızlı ve radyasyona maruziyeti az olması avantaj olan DEXA, vücut kemik mineralizasyon ölçümü için altın standarttır. Yumuşak doku kompozisyonlarını ölçen DEXA yöntemi çeşitli klinik çalışmalarda vücut kompozisyon analizi için kullanılmıştır (108).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)

BT radyasyon içeren vücut kemik ve yağ kitlesini gösteren bir yöntemdir. Radyasyon içermesi nedeniyle kemik ve yağ kitle ölçümü için rutin kullanılması önerilmemektedir. MR, daha pahalı ve uzun süren bir yöntemdir. BT'den radyasyon içermemesi nedeniyle daha avantajlıdır. Radyo dalgaları ile taranan bir yöntemdir. MR; vücut yağ kitle, yağ dışı kitle, iskelet kas kitlesi ve organ spesifik kitlesini değerlendirir (109, 110).

Ultrasonografi

Ultrasonografi tarafından gönderilen ışın dokulardan yankılanarak elektrik sinyaline dönüştürülür, iki boyutlu görüntü elde edilir. Kas ve yağ dokusunda benzer akustik empedans olduğu için yorumlanması zor olabilmektedir. Ucuz, taşınabilir ve noninvazif olması kas kitle ölçümü için kullanılabilir (109).

2.10.8. Vücut Kas Gücü Ölçüm Yöntemleri

İstemli kas kontraksiyona bağlı oluşan maksimal kas kuvvetine kas gücü denir.

- Manuel Kas Testi

Klinik uygulamada pratik olduğu için sık kullanılan kas gücü ile ilgili kabaca bilgi veren bir yöntemdir. Hasta uygun pozisyona getirilir ve hareketi yapması söylenir. Hekim el ile verdiği dirence karşı hastanın uyguladığı direnci şiddetine göre derecelendirir. Bu yöntem hastalık, hasar, kullanmama ile ilgili bilgi vermektedir.

- Oxford Skalası

Hızlı uygulanabildiği için tercih edilen fakat objektif sonuçlar sunmayan bir yöntemdir. Hastanın yerçekimine karşı uyguladığı dirençli hareketler derecelendirilir. (0=Hiç kontraksiyon yok, 5=Normal fonksiyonel hareket var)

- İzotonik Yöntem

Belli bir ağırlıkla eklem hareket açıklığı sağlanmaktadır. Ağırlığın maksimum direnç gösterdiği eklem açıklığında kas gerilimi maksimum olmaktadır. Konsantrik ve ekzantrik kasılma izotonik yöntemi oluşturur. Maksimum kas geriliminin yalnızca belli bir pozisyonda elde edilmesinin yanında test hızının sabitlenememesi ve aksesuar yardımcı kasların ekarte edilememesi izotonik yöntemin dezavantajlarıdır (111).

- İzokinetik Yöntem

Sabit oluşturulan hıza karşı eklem hareket açıklığı boyunca maksimum kas gücü oluşmaktadır. Dinamik bir yöntemdir. İzokinetik aletler rehabilitasyon ve kas antremanı amaçlı da kullanılmaktadır (112).

- İzometrik Yöntem

Kasın maksimum statik kuvvetini ölçmektedir. Kasın kısılmadan kasılmasıdır. Kablolu tensiometre, pençe kuvveti, sırt- bacak kuvveti ölçüm yöntemi ve dinamometre ile uygulanmaktadır. Eklem hareketinin spesifik noktasında ölçüm yapılması ve kas kasılma hızının ölçülememesi dezavantajdır (111). Özellikle çocuklarda ve ergenlerde kas fonksiyonunun değerlendirilmesinde zorlanılmaktadır. En yaygın kullanılan teknik, düşük maliyetli ve ucuz olması nedeniyle el dinamometresidir (113). Kas gücünü değerlendirirken, farklı kavrama stilleri (güç kavrama, sıkıştırma tutuşu, anahtar tutuşu) ile el-bilek güç ve işlevleri değerlendirilmektedir. Bu stillerden güç kavrama, eli diğer tüm parmakların karşısına başparmağı getirerek kapatma ile gerçekleştirilmektedir. Güç kavrama stili dinamometre kullanılarak maksimum kuvveti ölçmeyi sağlar. Üst ekstremitenin fonksiyonel bütünlüğünü objektif olarak yansıtmaktadır. Ayrıca

kavrama gücü; genel sağlık, beslenme durumu, güç ve vücuttaki protein rezerv miktarının önemli bir göstergesidir (114).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 19.02.2020 tarihli toplantısında onay alındı (Karar no: KAEK-157).

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırmada olgular prospektif olarak değerlendirildi.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Hangi Zaman Aralığında Yapıldığı

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 19/02/2020 - 20/07/2021 tarihleri arasında başvuru ile yeni tanı Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanısı alan 36 olgu incelendi.

3.4. Araştırmaya Katılan Bireyler ve Dahil Edilme-Çıkarılma Kriterleri

19/02/2020 – 20/07/2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğinde yeni tanı T1DM tanısı alan 5-18 yaş arası, takip sürecinde düzenli insülin tedavisi alan, tanı aldığı hafta, 3.ay ve 6.ay kontrolünde dinamometre ile kas gücü, biyoelektriksel impedans analizi (BIA) ile kas kitlesi ölçülen 36 olgu değerlendirildi. Ayrıca üç dönemde de biyokimyasal parametrelerin kas kitlesi ve kas gücü ile ilişkisi değerlendirildi.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk kliniğine başvuran, herhangi bir kronik hastalığı, nöropatisi veya ortopedik bozukluk öyküsü olmayan, ilaç kullanmayan, kan glukoz değerleri normal sınırlarda olan yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 43 sağlıklı gönüllü çocuk olgu değerlendirildi. Çalışma başlangıcında T1DM tanılı olgular ile biyokimyasal parametreler, kas kitlesi ve kas gücü verileri karşılaştırıldı.

3.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus grubu dahil edilme kriterleri:

- Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olması
- Çalışmaya gönüllü katılma

- 6 ay boyunca insülin kullanımı olması
- Zihinsel ve mental yeterliğinin olması

3.4.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus grubundan çıkarılma kriterleri:

- Üst ekstremitte cerrahisi geçirme
- Herhangi bir kronik hastalığı olma
- Nöropatisi olması
- Ortopedik sorun olması
- Dinamometreyi kavrama gücüne sahip olmayan pediatrik hastalar
- Çalışmaya ailenin veya hastanın katılmak istememesi

3.4.3. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- Kronik hastalığın olmaması
- Herhangi bir ilaç kullanmama
- Nöropatisi veya ortopedik sorun olmaması
- Kan glukoz değerlerinin normal sınırlarda olması
- Çalışmaya gönüllü katılmış olması
- Zihinsel ve mental yeterliliğinin olması

3.4.4. Kontrol grubu çıkarılma kriterleri:

- 5-18 yaş aralığında olmaması
- Herhangi bir kronik hastalığı olması
- Nöropatisi veya ortopedik sorun olması
- Çalışmaya katılmayı reddetmiş olması
- Kan glukoz değerlerinin normal sınırlarda olmaması

3.4.5. Antropometrik ölçümler

- Boy
- Ağırlık

- VKİ hesaplama formül
- VKİ sds hesaplama yöntemi (115, 116)

3.5. Araştırmaya Katılmış Olan Bireylere Uygulanmış Olan Testler:

3.5.1. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BIA)

Olguların biyoelektriksel impedans ölçümü, biyoelektriksel impedans aleti (TANITA-MC780MA) ile yapılmış olup ölçümler Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji kliniğinde yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde vücut kitle indeksi (VKİ), kas kitlesi ve yağ kitlesi değerlendirilmiştir.

3.5.2. Dinamometre

Olguların kas kuvveti ölçümü, dinamometre aleti (GRIP-D dynamometer) ile yapılmış olup ölçümler Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.5.3. Laboratuvar Testleri

Hasta grubunun BIA ve dinamometre ölçümlerinin yapıldığı dönemlerde ve kontrol grubunun poliklinik başvurusunda tetkik amaçlı alınan hemogram (Sysmex XN-1500), alanin aminotransferaz (ALT) (ADVIA 2400 ‘Siemens’), tiroid stimüle hormon (TSH) ve serbest T4 (ADVIA centaur XP Immunoassay System ‘Siemens’), kalsiyum, fosfor ve glukoz (ADVIA 2400 ‘Siemens’) parametreleri incelenmiştir.

3.6. İstatistik

İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher’s Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun skorları arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student t testi kullanılmıştır. Zaman x grup

etkileşimin belirlenmesinde Mixed - design Repeated measures ANOVA testi kullanılmıştır. İki den fazla zamanda ölçülen ve normal dağılım varsayımını sağlamayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman test kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. $P \leq 0,05$ sağlayan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı 36 hasta ve 43 kontrol grubu olmak üzere toplam 79 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $9,99 \pm 3,02$ yıl, kontrol grubunun $10,32 \pm 2,7$ yıl olarak bulunmuş ve iki grubun yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,613$). Hasta grubundaki erkek yüzdesi (%52,8) ile kontrol grubundaki erkek yüzdesi (%48,8) istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,727$). Hasta grubunda pubertal hasta yüzdesi %47,2, kontrol grubunda %53,5 olarak belirlenmiş ve bu oranlar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,579$). İki grubun başlangıç (0.ay) boy ($p=0,695$), ağırlık ($p=0,821$), VKİ ($p=0,705$), VKİ sds ($p=0,894$), yağ kitlesi ($p=0,327$) ve kas kitlesi ($p=0,738$) ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hastaların boy sds ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,012$). Hasta grubunun başlangıç dinamometre ölçüm değerleri kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir ($p=0,001$). İki grubun ALT ($p=0,085$), TSH ($p=0,867$), serbest T4 ($p=0,668$) ve hemoglobin ($p=0,080$) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubunun başlangıç glukoz değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunun kalsiyum (etki büyüklüğü (d) =1,2; $p<0,001$) ve fosfor (etki büyüklüğü (d) =1,40; $p<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 4.1’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=36)	Kontrol (n=43)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)	9,99±3,02	10,32±2,7	0,613
Cinsiyet			
Kız	17 (47,2)	22 (51,2)	0,727
Erkek	19 (52,8)	21 (48,8)	
Prepubertal/Pubertal			
Prepubertal	19 (52,8)	20 (46,5)	0,579
Pubertal	17 (47,2)	23 (53,5)	
Boy (0.ay) (cm)	141,69±20,43	140,03±17,1	0,695
Boy sds (0.ay)	0,5±1,45	-0,3±1,27	0,012
Ağırlık (0.ay) (kg)	35,85 (14-82,9)	34,1 (18,2-78,7)	0,821
VKİ (0.ay) (kg/m ²)	16,75 (13,2-25,4)	17,3 (13,5-27,7)	0,705
VKİ sds (0.ay)	-0,38 (-1,92-1,96)	-0,52 (-1,92-1,91)	0,894
Yağ kitlesi ölçüm (kg) (0.ay)	6,65 (2-20,2)	7,1 (3-26,1)	0,327
Kas kitlesi ölçüm (kg) (0.ay)	23,8 (10,9-55,5)	22,3 (13,4-51,6)	0,738
Dinamometre (newton) (0.ay)	10,4 (5-25,5)	15,8 (6,2-31,9)	0,001
Glukoz (mg/dl) (0.ay)	267,5 (203-299)	90 (53-112)	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,35±0,55	9,93±0,39	<0,001
Fosfor (mg/dl)	3,79±0,92	4,92±0,68	<0,001
ALT (U/L)	13 (7-52)	15 (9-51)	0,085
TSH (Uiu/mL)	2,16 (0,71-4,62)	2,24 (0,65-4,93)	0,867
Serbest T4 (ng/dl)	1,14 (0,8-3,7)	1,22 (0,82-1,4)	0,668
Hemoglobin (g/dl)	13,58±1,24	13,13±1,01	0,080

Bulgular ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

T1DM tanılı hastaların (n=36) takip bulguları incelendiğinde, dinamometre, boy ve ağırlık ölçümlerinde tüm aylarda anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (p<0,001). Hastaların başlangıç (0.ay) yağ kitlesi (p<0,001), kas kitlesi (p<0,001), VKİ (p=0,004) ve VKİ sds (p=0,021) ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha düşük, başlangıç HbA1c (p<0,001) ve glukoz (p<0,001) ölçümlerinin ise 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların boy sds değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,715). Hasta grubunun aylara göre takip bulgularındaki değişim Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta grubunda aylara göre takip bulguları (n=36)

Değişkenler	0. ay	3. ay	6. ay	p değeri	Anlamlı fark
Dinamometre (newton)	10,4 (5-25,5)	13 (5,3-31,5)	14,8 (7,4-34,2)	<0,001	0-3, 0-6, 3-6
Yağ kitlesi (kg)	6,65 (2-20,2)	8,25 (2,2-22,3)	8,25 (2,3-28,3)	<0,001	0-3, 0-6
Kas kitlesi (kg)	23,8 (10,9-55,5)	25,6 (11,7-61,5)	24,9 (11,5-58,8)	<0,001	0-3, 0-6
VKİ (kg/m ²)	17,56±3,28	18,06±3,2	18,57±3,28	0,004	0-3, 0-6
VKİ sds	-0,2±1,1	0,05±1,03	0,15±0,99	0,021	0-3, 0-6
HbA1c (mmol/mol)	13,68±2,59	6,94±1,31	7,15±0,97	<0,001	0-3, 0-6
Glukoz (mg/dl)	267,5 (203-299)	110 (64-297)	133,5 (65-274)	<0,001	0-3, 0-6
Boy (cm)	141,69±20,43	142,89±20,05	144,28±19,94	<0,001	0-3, 0-6, 3-6
Boy sds	0,5±1,45	0,49±1,41	0,47±1,41	0,715	-
Ağırlık (kg)	35,85 (14-82,9)	36,25 (15,6-81,7)	37,4 (17,3-81,3)	<0,001	0-3, 0-6, 3-6

Bulgular ortalama±standart sapma veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Tekrarlı ölçümlerde ANOVA, Friedman test.

Takip verisi olan 21 hastanın ortalama başlangıç kalsiyum değeri $9,29 \pm 0,44$ ve 6. ay kalsiyum değeri $9,82 \pm 0,41$ olarak bulunmuş ve hastaların takip kalsiyum değerlerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$).

Kız ve erkek hastalarda aylara göre takip bulguları karşılaştırıldığında, erkek hastaların başlangıç dinamometre ölçüm değerlerinin daha yüksek olduğu görülürken ($p=0,030$), 3. ay ($p=0,087$) ve 6. ay ($p=0,114$) dinamometre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir. Hastaların cinsiyete göre tüm zamanlarda ölçülen yağ kitlesi, VKİ, VKİ sds ve HbA1c ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyete göre 0. ($p=0,471$) ve 6. ay glukoz değerleri ($p=0,285$) açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, kız hastaların 3. ay glukoz değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,035$). Erkek hastaların 0. ay ($p=0,061$), 3. ay ($p=0,087$) ve 6. ayda ($p=0,100$) ölçülen kas kitlesi değerleri kızlara göre daha yüksek gözlenirse de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Erkek hastaların 0. ay ($p=0,090$), 3. ay ($p=0,093$) ve 6. ayda ($p=0,089$) ölçülen boy ortalamaları kızlara göre daha yüksek bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

belirlenmiştir. Benzer olarak, erkek hastaların 0. ay ($p=0,100$), 3. ay ($p=0,129$) ve 6. ayda ($p=0,071$) ölçülen kilolarının kızlara göre daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Kız hastalarda aylara göre takip bulgularındaki değişim incelendiğinde, dinamometre ve boy ölçümlerinde tüm aylarda anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Kız hastaların başlangıç (0. ay) yağ kitlesi, kas kitlesi ve kilo ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha düşük, başlangıç HbA1c ve glukoz ölçümlerinin ise 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların başlangıç VKİ ($p=0,024$) ve VKİ sds ($p=0,042$) ölçümlerinin 6. ay ölçümlere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Erkek hastalarda aylara göre takip bulgularındaki değişim değerlendirildiğinde, dinamometre ve boy ölçümlerinde tüm aylarda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Erkek hastaların başlangıç (0. ay) yağ ve kas kitlesi ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha düşük, başlangıç HbA1c ve glukoz ölçümlerinin ise 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Erkek hastaların aylara göre VKİ ($p=0,060$) ve VKİ sds ($p=0,233$) ölçüm değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların başlangıç kilo ölçümleri 6. ay ölçümlerine göre daha düşük izlenmiştir ($p=0,001$). Kız ve erkek hastalarda aylara göre takip bulguları ve her iki grupta ölçüm değerlerindeki değişim Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Kız ve erkek hastalarda aylara göre takip bulguları (n=36)

Değişkenler	Kız (n=17)	Erkek (n=19)	p değeri
Dinamometre (newton)			
0.ay	8,4 (5-18,5)	12,8 (5,7-25,5)	0,030
3.ay	11,2 (5,3-20,1)	14,5 (6,5-31,5)	0,087
6.ay	13,8 (7,4-23,4)	15,9 (7,6-34,2)	0,114
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6, 3-6	0-3, 0-6, 3-6	
Yağ kitlesi (kg)			
0.ay	6,5 (2,5-16,2)	7,3 (2-20,2)	0,684
3.ay	7,4 (3,8-17,4)	8,7 (2,2-22,3)	0,707
6.ay	8 (4,2-24,8)	8,3 (2,3-28,3)	0,851
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
Kas kitlesi (kg)			
0.ay	19 (10,9-36,1)	25,6 (11,9-55,5)	0,061
3.ay	21,9 (11,7-41,3)	29,9 (13,5-61,5)	0,087
6.ay	22,1 (11,5-38,6)	31,1 (13-58,8)	0,100
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
VKİ (kg/m ²)			
0.ay	16,79±2,71	18,25±3,65	0,187
3.ay	17,34±2,65	18,71±3,57	0,204
6.ay	17,68±2,59	19,35±3,69	0,129
P	0,024	0,060	
Anlamlı fark	0-6	-	
VKİ sds			
0.ay	-0,32±1,03	-0,1±1,18	0,559
3.ay	0,04±0,88	0,07±1,18	0,937
6.ay	0,08±0,7	0,2±1,2	0,706
P	0,042	0,233	
Anlamlı fark	0-6	-	
HbA1c (mmol/mol)			
0.ay	14,26±2,69	13,15±2,45	0,205
3.ay	7,05±1,17	6,85±1,45	0,644
6.ay	7,11±0,97	7,18±1,01	0,828
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
Kan şekeri (glukoz) (mg/dl)			
0.ay	241 (203-296)	273 (211-299)	0,471
3.ay	150 (81-253)	100 (64-297)	0,035
6.ay	135 (72-235)	132 (65-274)	0,285
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
Boy (cm)			
0.ay	135,58±17,86	147,16±21,47	0,090
3.ay	136,95±17,36	148,2±21,24	0,093
6.ay	138,36±17,06	149,57±21,26	0,089
P	< 0,001	< 0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6, 3-6	0-3, 0-6, 3-6	
Ağırlık (kg)			
0.ay	29,6 (14-58,2)	41,6 (15-82,9)	0,100
3.ay	30,6 (15,6-58,9)	44,4 (18,4-81,7)	0,129
6.ay	31,8 (17,3-63,9)	47,6 (19,1-81,3)	0,071
P	<0,001	0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-6	

Bulgular ortalama±standart sapma veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Tekrarlı ölçümlerde ANOVA, Friedman test.

Hastaların 6. ayda ölçülen değerlerinden başlangıç ölçüm değerleri çıkartılarak fark değişkenleri elde edilmiş ve Tablo 4.4'te cinsiyete göre karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, erkek ve kız hastaların tüm takip parametrelerindeki değişim istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Cinsiyete göre hastaların takip parametrelerindeki değişim (6.ay-0.ay) (n=36)

Değişkenler	Kız (n=17)	Erkek (n=19)	p değeri
Dinamometre fark (Newton)	3,5 (0,5-8,7)	4,2 (0,9-14,2)	0,827
Yağ kitlesi fark (kg)	1,7 (-2,7-10,4)	1,5 (-2,3-12,2)	0,684
Kas kitlesi fark (kg)	2,3 (-1,8-8)	2,2 (-0,1-10,2)	0,851
VKİ fark (kg/m ²)	0,9 $\pm$ 1,54	1,11 $\pm$ 2,32	0,751
VKİ sds fark	0,4 $\pm$ 0,78	0,3 $\pm$ 0,99	0,751
HbA1c fark (mmol/mol)	-7,15 $\pm$ 2,54	-5,97 $\pm$ 2,47	0,167
Kan şekeri fark (mg/dl)	-129 (-216-(-46))	-139 (-216-(-6))	0,876
Boy fark (cm)	2,78 $\pm$ 1,8	2,41 $\pm$ 1,43	0,502
Ağırlık fark (kg)	2,8 (-3,4-11)	2 (-1,6-14)	0,661

Bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test.

Prepubertal ve pubertal hastalarda aylara göre takip bulguları karşılaştırıldığında, pubertal hastaların tüm aylarda ölçülen dinamometre, yağ kitlesi, kas kitlesi, VKİ, boy ve ağırlık değerlerinin prepubertal hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Grupların başlangıç ($p=0,559$), 3. ay ($p=0,268$), ve 6. ay ($p=0,455$) VKİ sds ölçümleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Grupların 3. ay ($p=0,573$), ve 6. ay ($p=0,576$) glukoz ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı, pubertal grubun başlangıç glukoz ölçümlerinin prepubertal gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Prepubertal ve pubertal hastaların başlangıç HbA1c ölçümleri arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,987$), pubertal grubun 3. ay ($p=0,063$) ve 6. ay ($p=0,084$) HbA1c ölçümlerinin prepubertal gruba göre daha düşük olduğu görülmüş, fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Prepubertal hastalarda aylara göre takip bulgularındaki değişim incelendiğinde, dinamometre ve boy ölçümlerinde tüm aylarda anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Prepubertal hastaların başlangıç (0. ay) yağ kitlesi

ve kas kitlesi ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha düşük, başlangıç HbA1c ve glukoz ölçümlerinin ise 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların aylara göre VKİ ($p=0,124$) ve VKİ sds ($p=0,155$) ölçümlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır. Prepubertal hastaların 6. ay ağırlık ölçümlerinin başlangıç ve 3. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Pubertal hastalarda aylara göre takip bulgularındaki değişim incelendiğinde, dinamometre ve boy ölçümlerinde tüm aylarda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Pubertal hastaların başlangıç (0. ay) yağ kitlesi ölçümlerinin 6.aya göre istatistiksel olarak daha düşük ($p=0,010$), başlangıç kas kitlesi ($p<0,001$), VKİ ($p=0,015$) ve ağırlık ($p=0,001$) ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların aylara göre VKİ sds ölçümlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$). Pubertal grubun başlangıç HbA1c ve glukoz ölçümlerinin 3. ve 6. ay ölçümlerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Prepubertal ve pubertal hastalarda aylara göre takip bulguları ve her iki grupta ölçüm değerlerindeki değişim Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Prepubertal ve pubertal hastalarda aylara göre takip bulguları (n=36)

Değişkenler	Prepubertal (n=19)	Pubertal (n=17)	p değeri
Dinamometre (newton)			
0.ay	8,51±2,72	15,44±5,07	<0,001
3.ay	10,14±3,67	18,46±5,62	<0,001
6.ay	11,99±3,72	21,15±6,39	<0,001
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6, 3-6	0-3, 0-6, 3-6	
Yağ kitlesi (kg)			
0.ay	4,8 (2-14,1)	8,5 (5,1-20,2)	0,001
3.ay	6,1 (2,2-18,7)	10 (6-22,3)	0,003
6.ay	6 (2,3-18,2)	10,9 (6,3-28,3)	0,002
P	<0,001	0,010	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-6	
Kas kitlesi (kg)			
0.ay	18,95±5,8	32,95±9,43	<0,001
3.ay	20,72±6,32	36,29±10,84	<0,001
6.ay	20,76±6,18	36,55±10,25	<0,001
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
VKİ (kg/m ²)			
0.ay	16,46±3,01	18,79±3,21	0,031
3.ay	16,88±2,86	19,38±3,12	0,017
6.ay	17,32±2,9	19,96±3,2	0,014
P	0,124	0,015	
Anlamlı fark	-	0-3, 0-6	
VKİ sds			
0.ay	-0,1±1,19	-0,32±1,03	0,559
3.ay	0,24±1,06	-0,15±1	0,268
6.ay	0,26±1,05	0,01±0,93	0,455
P	0,155	0,059	
Anlamlı fark	-	-	
HbA1c (mmol/mol)			
0.ay	13,67±2,3	13,68±2,95	0,987
3.ay	7,33±1,26	6,52±1,26	0,063
6.ay	7,42±1,01	6,85±0,87	0,084
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
Kan şekeri (glukoz) (mg/dl)			
0.ay	249 (211-296)	280 (203-299)	0,042
3.ay	132 (64-211)	104 (76-297)	0,573
6.ay	147 (65-217)	123 (72-274)	0,576
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6	0-3, 0-6	
Boy (cm)			
0.ay	128,48±15,33	156,45±14,49	<0,001
3.ay	129,87±15,12	157,43±14,03	<0,001
6.ay	131,32±15,16	158,75±13,77	<0,001
P	<0,001	<0,001	
Anlamlı fark	0-3, 0-6, 3-6	0-3, 0-6, 3-6	
Ağırlık (kg)			
0.ay	25,9 (14-55,9)	43,1 (26-82,9)	<0,001
3.ay	27 (15,6-56,6)	46,5 (26,2-81,7)	<0,001
6.ay	29,8 (17,3-56,2)	49,7 (28,5-81,3)	<0,001
P	<0,001	0,001	
Anlamlı fark	0-6, 3-6	0-3, 0-6	

Bulgular ortalama±standart sapma veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Tekrarlı ölçümlerde ANOVA, Friedman test.

Hastaların takip bulgularındaki değişim (6. ay-0. ay) prepubertal ve pubertal gruplara göre Tablo 4.6'da karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, prepubertal ve pubertal grupların yağ kitlesi ($p=0,510$), VKİ ($p=0,655$), VKİ sds ($p=0,918$), HbA1c ($p=0,504$), glukoz ($p=0,285$), boy ($p=0,323$) ve ağırlık ($p=0,186$) farkları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Pubertal hastalarda dinamometre ($p=0,014$) ve kas kitlesindeki ($p=0,038$) başlangıç ölçümlerine göre olan artış prepubertal hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek izlenmiştir.

Tablo 4.6. Prepubertal ve pubertal döneme göre hastaların takip parametrelerindeki değişim (6.ay - 0.ay) (n=36)

Değişkenler	Prepubertal (n=19)	Pubertal (n=17)	p değeri
Dinamometre fark (newton)	3,49±1,97	5,72 ± 3,13	0,014
Yağ kitlesi fark (kg)	1,5 (-0,5-6,4)	1,8 (-2,7-12,2)	0,510
Kas kitlesi fark (kg)	1,81 ± 1,37	3,61 ± 3,08	0,038
VKİ fark (kg/m ²)	0,87 ± 2,2	1,17 ± 1,72	0,655
VKİ sds fark	0,36 ± 1,08	0,33 ± 0,63	0,918
HbA1c fark (mmol/mol)	-6,25 ± 2,23	-6,83 ± 2,88	0,504
Kan şekeri fark (mg/dl)	-99 (-216-(-32))	-132 (-197-(-6))	0,285
Boy fark (cm)	2,84 ± 1,58	2,3 ± 1,63	0,323
Ağırlık fark (kg)	2 (-3,4-14)	3,2 (-1,6-13,3)	0,186

Bulgular ortalama±standart sapma veya medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test.

Hastaların başlangıç VKİ değerleri ile dinamometre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ($r=0,570$; $p<0,001$), kas kitlesi ($r=0,775$; $p<0,001$) ve yağ kitlesi ($r=0,844$; $p<0,001$) ile pozitif güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların yağ kitlesi ile VKİ sds değerleri arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,535$; $p=0,001$). Hastaların başlangıç (0. ay) dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonuna ait analiz sonuçları Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların başlangıç (0. ay) dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonu (n=36)

Değişkenler	Dinamometre (0.ay)		Kas kitlesi (0.ay)		Yağ kitlesi (0.ay)	
	r	p	r	P	r	p
VKİ (kg/m ²) (0.ay)	0,570	<0,001	0,775	<0,001	0,844	<0,001
VKİ sds (0.ay)	0,088	0,611	0,302	0,074	0,535	0,001
HbA1c (mmol/mol) (0.ay)	0,098	0,571	-0,023	0,893	0,132	0,443
Kan şekeri (mg/dl) (0.ay)	0,255	0,134	0,310	0,066	0,147	0,392
Kalsiyum (mg/dl)	-0,136	0,429	-0,067	0,700	0,164	0,338
Fosfor (mg/dl)	0,133	0,439	0,194	0,258	0,246	0,148
ALT (U/L)	-0,065	0,705	-0,054	0,754	0,006	0,974
TSH (Uiu/mL)	0,254	0,135	0,201	0,240	-0,026	0,882
Serbest T4 (ng/dl)	-0,210	0,220	-0,253	0,137	-0,020	0,908
Hemoglobin (g/dl)	0,132	0,443	0,128	0,458	0,288	0,089

Spearman korelasyon testi.

Hastaların 3. ay VKİ değerleri ile dinamometre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ($r = 0,532$; $p = 0,001$), kas kitlesi ($r = 0,723$; $p < 0,001$) ve yağ kitlesi ($r = 0,822$; $p < 0,001$) ile pozitif güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Hastaların dinamometre ölçümleri ile HbA1c değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde ($r = -0,442$; $p = 0,007$). Hastaların kas kitlesi ile HbA1c değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde ($r = -0,476$; $p = 0,003$). Hastaların yağ kitlesi ile VKİ sds değerleri arasında pozitif orta düzeyde ($r = 0,407$; $p = 0,014$) ve hemoglobin değerleri ile pozitif zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,392$; $p = 0,018$). Hastaların 3. ay dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonuna ait analiz sonuçları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların 3. ay dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonu (n=36)

Değişkenler	Dinamometre (3. ay)		Kas kitlesi (3. ay)		Yağ kitlesi (3. ay)	
	R	p	r	P	R	p
VKİ (3.ay) (kg/m ²)	0,532	0,001	0,723	<0,001	0,822	<0,001
VKİ sds (3.ay)	-0,087	0,613	0,084	0,628	0,407	0,014
HbA1c (3.ay) (mmol/mol)	-0,442	0,007	-0,476	0,003	-0,225	0,187
Kan şekeri (3.ay) (mg/dl)	-0,135	0,431	-0,258	0,129	-0,222	0,192
Kalsiyum (mg/dl)	-0,090	0,602	-0,059	0,733	0,199	0,245
Fosfor (mg/dl)	0,077	0,654	0,188	0,272	0,172	0,316
ALT (U/L)	0,007	0,970	-0,046	0,789	-0,087	0,614
TSH (Uıu/mL)	0,231	0,176	0,139	0,420	-0,009	0,958
Serbest T4 (ng/dl)	-0,232	0,174	-0,264	0,120	-0,011	0,949
Hemoglobin (g/dl)	0,192	0,262	0,125	0,468	0,392	0,018

Spearman korelasyon testi.

Hastaların 6. ay VKİ değerleri ile dinamometre ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde ($r=0,544$; $p=0,001$), kas kitlesi ($r=0,656$; $p<0,001$) ve yağ kitlesi ($r=0,739$; $p<0,001$) ile pozitif güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. Hastaların yağ kitlesi ile VKİ sds değerleri arasında pozitif zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0,379$; $p=0,022$). Hastaların 6. ay dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonuna ait analiz sonuçları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların 6. ay dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonu (n=36)

Değişkenler	Dinamometre (6. ay)		Kas kitlesi (6. ay)		Yağ kitlesi (6. ay)	
	R	p	r	p	r	p
VKİ (6.ay) (kg/m ²)	0,544	0,001	0,656	<0,001	0,739	<0,001
VKİ sds (6.ay)	-0,089	0,604	0,053	0,760	0,379	0,022
HbA1c (6.ay) (mmol/mol)	-0,307	0,069	-0,217	0,203	-0,048	0,780
Kan şekeri (6.ay) (mg/dl)	0,016	0,925	-0,050	0,774	0,072	0,675
Kalsiyum (6. ay) (mg/dl)	-0,120	0,603	-0,154	0,504	-0,119	0,606
Kalsiyum (0. ay) (mg/dl)	-0,080	0,644	-0,073	0,673	0,237	0,163
Fosfor (mg/dl)	0,114	0,509	0,186	0,277	0,239	0,160
ALT(U/L)	-0,012	0,943	-0,095	0,580	-0,101	0,558
TSH (Uiu/mL)	0,246	0,149	0,162	0,346	-0,051	0,770
Serbest T4 (ng/dl)	-0,174	0,309	-0,240	0,159	-0,084	0,626
Hemoglobin (g/dl)	0,134	0,437	0,149	0,385	0,260	0,126

Spearman korelasyon testi.

Hastaların 6. aydan başlangıç değerleri çıkarılarak elde edilen fark değişkenleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, yağ kitlesi farkı ile VKİ ($r=0,382$; $p=0,022$) ve VKİ sds farkı ($r=0,333$; $p=0,047$) arasında pozitif zayıf bir korelasyon tespit edilirken, HbA1c farkı ile negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,360$; $p=0,031$). Hastaların VKİ ve VKİ sds değerlerindeki zamana göre gözlenen artış ile yağ kitlesindeki artış miktarının ilişkili olduğu görülmektedir. Hastaların kas kitlesi farkı ile kan şekeri farkı arasında anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,403$; $p=0,015$). Hastaların dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerindeki değişim ile diğer parametrelerin korelasyonuna ait analiz sonuçları Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların dinamometre, kas ve yağ kitlesi ölçümlerindeki değişim (6. ay - 0. ay) ile diğer parametrelerin korelasyonu (n=36)

Değişkenler	Dinamometre fark		Kas kitlesi fark		Yağ kitlesi fark	
	R	p	r	p	r	P
VKİ fark (kg/m ²)	-0,223	0,190	0,041	0,810	0,382	0,022
VKİ sds fark	-0,217	0,204	-0,018	0,919	0,333	0,047
HbA1c fark (mmol/mol)	0,099	0,565	-0,249	0,143	-0,360	0,031
Kan şekeri fark (mg/dl)	0,027	0,878	-0,403	0,015	0,005	0,976
Kalsiyum fark (mg/dl)	-0,148	0,522	-0,183	0,428	-0,222	0,334
Kalsiyum (mg/dl)	-0,017	0,923	0,001	0,996	0,217	0,204
Fosfor (mg/dl)	-0,004	0,982	0,231	0,175	0,116	0,502
ALT (U/L)	0,048	0,781	-0,284	0,093	-0,175	0,306
TSH (Uiu/ml)	0,136	0,429	-0,188	0,273	-0,085	0,623
Serbest T4 (ng/dl)	-0,051	0,769	-0,041	0,812	-0,272	0,108
Hemoglobin (g/dl)	0,010	0,955	0,043	0,804	0,061	0,723

Spearman korelasyon testi.

Hastaların başlangıç dinamometre ölçümü ile başlangıç kas kitlesi ($r=0,867$; $p<0,001$) ve yağ kitlesi ($r=0,728$; $p<0,001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların 3. ay dinamometre ölçümü ile 3. ay kas kitlesi ($r=0,899$; $p<0,001$) ve yağ kitlesi ($r=0,674$; $p<0,001$) ölçümleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyona rastlanmıştır. Hastaların 6. ay dinamometre ölçümü ile 6. ay kas kitlesi ölçümü arasında pozitif yönde çok güçlü ($r=0,932$; $p<0,001$) ve 6. ay yağ kitlesi ölçümü ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0,681$; $p<0,001$). Hastaların dinamometre ölçümleri ile kas ve yağ kitlesi değerlerinin korelasyonuna ait analiz sonuçları Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların dinamometre ölçümleri ile kas ve yağ kitlesi değerlerinin korelasyonu (n=36)

Değişkenler	Dinamometre	
	r	p
Kas kitlesi (kg)		
0. ay	0,867	<0,001
3. ay	0,899	<0,001
6. ay	0,932	<0,001
Yağ kitlesi (kg)		
0. ay	0,728	<0,001
3. ay	0,674	<0,001
6. ay	0,681	<0,001

Spearman korelasyon testi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni tanı Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı olgularda kas kuvveti ve vücut kas-yağ bileşenleri ölçülmüş, düzenli insülin tedavisi altında değişimleri değerlendirilmiştir. Benzer yaş, cinsiyet ve pubertal evredeki kontrol grubu ile elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Biyoelektriksel impedans analizi (BIA) yöntemi non invazif olması, hızlı sonuç vermesi ve tekrar edilebilmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (106). Çalışmamızda BIA ile olguların kas ve yağ kitlesi değerlendirildiğinde; çalışma başlangıcında T1DM ve kontrol grubu olgularının kas ve yağ kitle düzeyleri benzer olmasına rağmen T1DM grupta kas kuvveti anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ($p<0,001$).

İnsülin eksikliği T1DM olgularda katabolik süreçte artışa, protein ve yağların yıkımına neden olur (117). Bu süreçte vücut bileşenlerindeki değişim özellikle kas ve yağ kitlesinde meydana gelir (106). İnsülin tedavisi sonrası insülinin anabolizan etkisi ile protein ve yağların yıkım süreci azalırken yapım artar (118). Bu konuda; Wiech ve ark. (106) 4-18 yaş arası yeni tanı 63 T1DM'li grupta kontrol grubuna göre vücut kas kitle oranını anlamlı olarak düşük saptarken, vücut yağ kitle oranının ise benzer olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık bir diğer çalışmada yeni tanı T1DM'li çocuk ve adolesan olguların diyabetik olmayan kontrol grubuna göre vücut yağ kitlesini anlamlı olarak düşük, kas kitlesini ise benzer olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 6 haftalık insülin tedavisi sonrası yağ ve kas kitlesinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (117). Erişkin çalışmalarında ise, yeni tanı T1DM'li hastaların insülin tedavisi başlanması sonrası ilk 1 ayda kas kitlesinde, 12. ayda ise yağ kitlesinde anlamlı artış gözlemlenirken, 1 yıl içerisinde kas ve yağ dokuda sırası ile % 4,9 ve %13,3 oranında artış olduğu da saptanmıştır (119). T1DM tanı ortalaması 3,7 yıl olan ve benzer diyet içerikleri beslenen diyabetik çocuklarda vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ dışı kitle kontrol gruba göre daha yüksek bildirilmiştir (120). Bir başka çalışmada ise T1DM'li 104 çocuğun antropometrik ölçümleri ve BIA ile vücut bileşenlerinin

değerlendirilmesinde yağ kitlesi, yağ dışı kitle ve su içeriğinde diyabetik olmayan referans grubu ile benzer verileri elde edilmiştir (121).

Çalışmamız başlangıcında yeni tanı T1DM’li olguların VKİ, kas ve yağ kitle düzeyleri kontrol grubu ile benzer idi. Geçmiş çalışmalarda T1DM olguların kas ve yağ doku düzeylerinde farklılıklar bildirilse de bu çalışmalarda ortak olan nokta bizim çalışmamızda da saptadığımız insülinin anabolizan etkisinin gözlemlenmesidir. Çalışmamızda insülin tedavi başlanma sonrası ilk 3 aylık süreçte tüm T1DM olguların VKİ, kas ve yağ kitle değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenirken 3 ile 6 ay arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Davis ve ark. (117) yeni tanı T1DM olgulardaki bu artış sürecini *restorasyon süresi* olarak tanımlayıp 6 hafta olarak bildirmişlerdir.

Vücut kas ve yağ bileşenleri cinsiyet, yaş, ırk ve puberteye göre değişiklik gösterir. Sağlıklı çocuklarda her iki cinste yaşla birlikte yağ ve kas dokusunda artış olur. Kas dokusu erkeklerde özellikle 11-16 yaşları arasında, kızlarda ise 8-12 yaşları arasında artış gösterir. Erkeklerde kızlara göre kas doku yüzdesi fazla iken, kızlarda erkeklere göre yağ doku yüzdesi daha fazladır (122). Çalışmamızda BIA ile erkek çocukların kas kitlesi kızlara göre fazla ölçülmesine rağmen, her iki grubun tanı anı, 3. ve 6. aylarda ölçülen kas, yağ kitle VKİ ve VKİ sds, değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Davis ve ark. yeni tanı T1DM kız olguların VKİ sds değerini erkeklere göre düşük bulmuş, 6 ay ve 1 yıllık süreç içerisinde kızlarda VKİ sds değerinde belirgin olarak artış olduğunu saptamıştır. Kızlarda VKİ sds’nin düşüklüğü bu olguların diyabet tanısına kadar uzun süreli bir prodrom dönemi geçirmiş olabileceği şeklinde yorumlanmış ve hızlı artışın ise; pubertede kızların erkeklere nazaran daha fazla kilo alma eğiliminde olmaları ile açıklanmıştır (117). Bizler de 6 aylık insülin tedavi süreci sonunda T1DM’li kız grupta VKİ ve VKİ sds değerlerinde anlamlı olarak artış gözlemlerken erkek gruptaki artışın anlamlı olmadığını saptadık. Buna karşılık her iki grupta kas ve yağ kitlelerinin anlamlı artışını gözlemledik. Bu üç dönemde VKİ yağ ve kas kitlesiyle pozitif korelasyon göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. VKİ vücut yağ durumu hakkında nispeten bilgi verir, yağ ve yağ dışı kitlerin ayrımını yapamayan bir yöntem olmasına rağmen vücut yağ oranı ile korelasyon gösterir, boy, yaş ve cinsiyet VKİ korelasyonunu etkiler (123, 124).

Çalışmamızda kız ve erkek T1DM'li olguların kas ve yağ kitle, boy, ağırlık, VKİ ve VKİ sds tanı anı ile 6. ay arasında oluşan farkı karşılaştırdıklarında benzer olarak saptadık. Kısa süreli zaman dilimini kapsayan bu değerlendirme uzun süreli takipte farklı sonuçlar gösterebilir. Bartz ve ark. uzun süreli izledikleri T1DM olgularda kızların kilo alımını erkeklere göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (125). Bu çalışmanın adolesan dönemde yapılmış olması kızlarda fazla kilo alımını açıklayabilir. Literatürde 11-16 yaş aralığında VKİ kızlarda erkeklere göre daha fazla olması bu düşüncemizi destekler niteliktedir (125, 126).

Çocuklarda puberte önce ve sonrası her iki cinsten de yağ ve kas kitlesi artar. Puberte sonrası kız çocuklarda yağ kitlesi, erkek çocuklarda ise kas kitlesinin daha yüksek oranda artışı olur. Pubertede kas doku gelişiminde androjen hormonların etkisi bilinmektedir. Yine bu dönemde yağ dokuda artış insülin direncine neden olur (126, 127).

Çalışmamızda insülin tedavi sonrası hem prepubertal ve hem de pubertal T1DM grupta anlamlı kas ve yağ artışı saptandı. Bu sonuç insülin tedavisinin anabolizan etkisi ve büyüme sürecine pozitif etkisi olarak yorumlandı. Buna ek olarak insülin tedavisinden itibaren üç dönemde de yağ ve kas kitle ortalamasının pubertal grupta prepubertal gruba göre anlamlı yüksek saptanması literatürdeki puberte dönemindeki hastalarda yağ ve kas kitlesinin anlamlı arttığı görüşünü desteklemekte ve insülin tedavisi alan T1DM'li çocuklarda da benzer sonucun olduğunu göstermektedir (126). Buna karşılık tanı anı ile 6. ay arasında kas kitle artış farkı sadece pubertal grupta anlamlı yüksek görülmesi androjenlerin kas dokudaki ilave etkisinin olabileceğini düşünüldü (128).

Pubertal T1DM'li grupta VKİ'si prepubertal gruba göre tanı anı ve insülin tedavi süresince anlamlı yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde Keukelarere ve ark. (129) 390 T1DM tanılı çocuk üzerinde yapmış oldukları araştırmalarında pubertal çocuklarda VKİ'nin prepubertal kız ve erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda tanı anı VKİ sds düzeyi pubertal olgularda yüksek tespit etmişlerdir. Bizler çalışmamızda prepubertal ve pubertal T1DM grupta VKİ sds'leri benzer saptadık. Bu durum her iki gruptaki olguların benzer yaş ve cinsiyetteki toplum ortalaması ile benzer özellikte gelişme kaydettiğini düşündürdü. İnsülin tedavisinin uygulandığı 3 dönem içerisinde sadece pubertal

grupta VKİ anlamlı artış kemik kitle artışından da kaynaklanmış olabilir. Kemik kitlesi de vücut ağırlığı oluşturan öğelerden biridir. Kemik kitlesi pubertede miktarı artmaktadır. Yağ dışı kitle bileşenlerinden kemik kitlesi, kız çocuklarda ortalama 14 yaşına kadar, erkek çocuklarda 17 yaşına kadar artmaktadır. Bizler çalışmamızda yağ dışı kitle bileşenlerinden kemik kitlesini dahil etmedik. Bu çalışmanın zayıf bir noktası olabilir. Ayrıca bazı epifiz hatları kapanan pubertal olgularda boy uzamasının durması ve kilo alımının devam etmesi VKİ değerinde artışa neden olmuş olabilir.

Çocuk ve adolesanlarda kas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan teknik, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle el dinamometresidir. Bu yöntem ile ön kolda maksimum izometrik kas kuvvetinin değerlendirmesini sağlar (130).

Literatürde T1DM’li çocuklarda kas gücünü araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bechtold ve ark. T1DM tanı ortalaması 5,6 yıl olan çocukların dahil edildiği çalışmalarında prepubertal ve erken pubertal olgularda düşük kas kitlesi olmasına rağmen tüm T1DM tanılı olguların kas kuvveti değerleri ve fiziksel aktivitelerini sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (131). Buna karşılık Fricke ve ark. (132) yaşları 6,3 - 18,4 yıl ve T1DM tanısı 0,2 - 11,3 yıl aralığında olan çocuklarda maksimal izometrik kas gücünü kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır. Yine son yıllarda yapılan ve adolesan T1DM’li olguların dahil edildiği bir çalışmada da kas kuvveti değerleri düşük gözlemlenmiştir (133). Bizler çalışma başlangıcında kas kitle değeri T1DM grup ile kontrol grubu arasında benzer ancak kas kuvvet değerini T1DM grupta anlamlı olarak düşük saptadık. Ayrıca, tanı anı ve sonrası kas kitlesi ile kas kuvvet değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyonu gözlemledik.

T1DM’de bozulmuş kas fonksiyonunun etyopatogenezi çok faktörlü olarak tanımlanmaktadır. İnsülin eksikliğine bağlı protein katabolizma artışı önemli nedenlerden birisidir. T1DM hastalarında iskelet kasları üzerinde anabolizan etkili IGF-1 düşüklüğü de etkenler arasında sayılabilir (98). Hipergliseminin kas fonksiyonuna etkisi de tartışılmaktadır. T1DM’de insülin eksikliği ve hiperglisemi esnasında glukoz alımı azalır, kas proteinleri glikasyona uğrar, miyozinin hareketliliği azalır (133). Ayrıca ATP üretiminin azalması nedeniyle stres oluşur

ve kalsiyum kullanımı azalır. Azalan yağ oksidasyonu ile artan ROS antioksidanları sarkoplazmik retikulum stresi artar, mitokondride ise kalsiyum aşırı birikir. Kas atrofisine neden olur (102).

T1DM’de hücresele düzeyde kalsiyum birikimini bildirilse de bu hastalarda serum kalsiyum düşüklüğü görülebilmektedir (134). Çalışmamızda T1DM grubun serum kalsiyum değerleri normal referans aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. T1DM grubunda kas kuvvet değerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olması serum kalsiyum düşüklüğü ile bağlantılı olabileceği düşünüldü ancak serum kalsiyum düzeyi ile kas kuvveti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. T1DM grubun 6. ay serum kalsiyum düzeyi normal referans aralığında idi kas kuvveti arasında korelasyon yoktu.

T1DM hastalarında kalsiyum düşüklüğü yanında fosfor düşüklüğü de görülebilmektedir. Kalsiyum düşüklüğü nedenleri arasında hiperkalsiüri, 1-25 (OH)₂ D3 ve parathormon düşüklüğü sayılırken fosfor düşüklüğü özellikle 1-25 (OH)₂ D3 eksikliği, ozmotik diürez ve malabsorbsiyon sendromlarına bağlı gelişir (134, 135). Literatürde ATP mekanizmasında, kasılma ve gevşeme sırasında protein fosforilasyon/defosforilasyonunda önemli rol oynayan fosfor eksikliğinde kas gücünün azaldığı gösterilmiştir (136). Ayrıca hipofosfateminin raşitik çocuklarda kas güçsüzlüğüne neden olabileceği de iddia edilmiştir (136). Çalışmamızda T1DM grupta serum fosfor değerleri referans aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Ancak fosfor düzeyi ile kas kuvveti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Bizler çalışmamızda kontrol grubuna göre kalsiyum ve fosfor düşüklüğü saptasak da etyolojiye yönelik bir araştırma gerçekleştirmedik. Sadece kas kuvveti üzerine etkilerini değerlendirdik. Literatürde kalsiyum ve fosforun kas fonksiyonu üzerine olan etkileri bildirilse de yeni tanı T1DM’li olgulardan oluşan çalışmamızda kalsiyum ve fosforun kas kuvvetine etkisinin net olmadığını, insülin tedavisi sonrası kas kuvveti değerlerinde anlamlı artıştan başka nedenlerin de etkili olabileceğini düşündürdü.

Başarılı diyabet yönetimi açlık ve tokluk kan glukoz düzeyinin normal aralıkta tutulması ile sağlanır. İyi metabolik kontrolün en pratik ve kullanışlı göstergesi HbA1c’dir (64). Çalışmamız başlangıcında T1DM olgularda yüksek

olan HbA1c değeri 3 ve 6 ayda anlamlı olarak $6,94 \pm 1,31$ ve $7,15 \pm 0,97$ azalmıştır. İyi metabolik kontrol sağlandığı çalışma grubunda kız ile erkek ve prepubertal ile pubertal gruplar arası ortalama HbA1c ve fark değerleri 3 dönemde de benzer saptanmıştır. Pubertede insülin direncinin oluştuğu bilinmektedir (64). Çalışmamızda pubertal grupta insülin direncinin glukoz kontrolünde zorluk oluşturması gözlenmemiştir. Fricke ve ark. (132) HbA1c ile maksimal izometrik kas gücü arasında oluşan fizyolojik bağlantıya dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda T1DM olgularda insülin tedavisinin 3. ayında HbA1c düzeyi ile kas kitlesi değeri ve dinamometre ölçümleri arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyonu gözlemledik. Bu sonuç bizlerde; insülin tedavisi ile sağlanan iyi metabolik kontrolün dinamometre ölçümüne pozitif yönde etki ettiğini ve kas kitle artışının insülinin anabolizan etkisine bağlı olabileceğini düşündürdü.

Kötü glisemik kontrol sıklıkla yüksek insülin dozlarına ve tipik olarak yüksek HbA1c ile karakterizedir (64). Çalışmamız 6. ay HbA1c düzeyinde 3. aya göre anlamlı olmayan minimal artış görülürken HbA1c ile kas kitlesi ve dinamometre ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı. Buna karşılık bu sürede dinamometre kas ölçüm değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi. Bu tablo; bozulma eğiliminde olan glisemik durumu, bunu kontrol edebilmek amacı ile insülin doz artışını ve bu süre içerisinde pubertal olgularda kas gücündeki artışın da etkili olabileceğini düşündürdü. Literatürde bu durum T1DM hastalarında kötü glisemik kontrolün sıklıkla yüksek dozda insülin uygulanmasına neden olduğu ve oluşan anabolizan etkinin kas gücünde artışa neden olduğu şeklinde açıklanmıştır (132). Ancak, bizler özellikle insülin dozunun yetersizliği yada eksikliğine bağlı glisemik bozulmanın kas fonksiyonlarını hiperglisemi ve anabolizan etkinin azalması nedeniyle olumsuz etkileyebileceğini de düşünmekteyiz.

Erişkin T1DM'li hastalarda kas yapı ve fonksiyonunu etkileyen nedenler arasında yaşlanma ve sarkopenin yanında nöropatide sayılabilir (133). Çocuk ve adolesan yaş grubunda bu komplikasyonların görülmesi daha nadirdir. Bizler ISPAD 2018 önerileri doğrultusunda hasta grubu taramalarını gerçekleştirdik ve çalışmamıza dahil ettik (64).

Literatürde puberte öncesi 6 - 13 yaş arası çocuklarda kas kuvveti kız ve erkeklerde benzer saptanırken yağ dışı kitlede artış görüldüğü pubertal dönemde bu

eşitliğin erkek yönünde değiştiği bildirilmiştir (130). Her iki cinsiyette yaş artışı ile özellikle 12 - 13 yaşa kadar kasılma kuvvet değerlerinde belirgin artış görülür (137). Ergenlikle birlikte kız cinsiyette yağ kitlesi, erkek cinsiyette kas kitlesi belirgin artmaktadır. Dolayısıyla pubertal evrede erkek kavrama gücü anlamlı düzeyde yüksek saptanır (137). Çalışmamızda her iki cins hasta grubu değerlendirildiğinde tanı anında erkek kas gücü istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Sonraki ölçümlerde ise cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Tanı anında erkeklerin kas kitle değerinin kızlara göre yüksek olması pubertal erkek olguların etkisine bağlı olabilir. İnsülin tedavisi sonrası yapılan ölçümlerde her iki cinste kas kitle ve kuvvet değerlerinde anlamlı olarak artış saptandı. Çalışmaları destekler nitelikte her ölçümde kas gücü ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Prepubertal ve pubertal evre olarak hasta grubu değerlendirildiğinde üç ölçümde de pubertal evrede kas gücü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Pubertal evrede diyabet tanısı saptanan hastaların, altı aylık kas gücü ve kas kitle değişimi prepubertal evrede incelenen hasta grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuç T1DM’li adolesanların da literatür ile uyumlu olarak pubertede kas kitle ve kuvvet artışının değişmediğini şeklinde yorumlanabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada yeni tanı Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı olgularda kas kuvveti ve vücut kas-yağ bileşenleri ölçülmüş, düzenli insülin tedavisi altında değişimleri değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Çalışmamız başlangıcında yeni tanı T1DM’li olguların vücut kitle indeksi (VKİ), kas ve yağ kitle düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi.
- İnsülin tedavi başlanma sonrası ilk 3 aylık süreçte tüm T1DM’li olguların VKİ, kas ve yağ kitle değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenirken 3 ile 6 ay arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu sonuç insülinin anabolizan etkisi olarak yorumlandı.
- T1DM’li erkek çocukların kas kitlesi kızlara göre fazla ölçülmesine rağmen, her iki grubun tanı anı, 3. ve 6. aylarda ölçülen kas, yağ kitle VKİ ve VKİ sds, değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- 6 aylık insülin tedavi süreci sonunda T1DM’li kız grupta VKİ ve VKİ sds değerlerinde anlamlı olarak artış gözlemlerken erkek gruptaki artışın anlamlı olmadığını saptadık. Buna karşılık her iki grupta kas ve yağ kitlelerinin anlamlı artışını gözlemledik. Bu üç dönemde VKİ yağ ve kas kitlesiyle pozitif korelasyon göstermiştir. Bu veriler insülinin anabolizan etki sonucunu ve VKİ’nin vücut yağ oranı ile korelasyon gösteren bir yöntem olması olarak düşünülebilir.
- Kız ve erkek T1DM’li olguların kas ve yağ kitle, boy, ağırlık, VKİ ve VKİ sds tanı anı ile 6. ay arasında oluşan farkı karşılaştırdıklarında benzer olarak saptandı. Kısa süreli zaman dilimini kapsayan bu değerlendirme uzun süreli takipte farklı sonuçlar gösterebilir.
- Çalışma başlangıcında T1DM ve kontrol grubu olgularının kas ve yağ kitle düzeyleri benzer olmasına rağmen T1DM grupta kas kuvveti anlamlı ölçüde düşük saptandı. Ayrıca, T1DM’li grupta tanı anı ve sonrası kas kitlesi ile kas kuvvet değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyonu gözlemlendi.
- İnsülin tedavi sonrası hem prepubertal ve hem de pubertal T1DM grupta anlamlı kas ve yağ artışı saptandı. Bu sonuç insülin tedavisinin anabolizan etkisi ve büyüme sürecine pozitif etkisi olarak yorumlandı.

- İnsülin tedavisinden itibaren üç dönemde de yağ ve kas kitle ortalamasının pubertal grupta prepubertal gruba göre anlamlı yüksek saptanması puberte döneminde yağ ve kas kitlesinin anlamlı arttığı görüşünü desteklemekte ve insülin tedavisi alan T1DM’li çocuklarda da benzer sonucun olduğunu göstermesi olarak yorumlandı.
- Ayrıca T1DM’li olgularda tanı anı ile 6. ay arasında kas kitle artış farkı sadece pubertal grupta anlamlı yüksek görülmesi androjenlerin kas dokudaki ilave etkisini düşündürdü.
- T1DM grubun serum kalsiyum değerleri normal referans aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Ancak serum kalsiyum düzeyi ile kas kuvveti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
- T1DM grubunda serum fosfor değerleri referans aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Ancak fosfor düzeyi ile kas kuvveti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.
- Literatürde kalsiyum ve fosforun kas fonksiyonu üzerine olan etkileri bildirilse de yeni tanı T1DM’li olgulardan oluşan çalışmamızda kalsiyum ve fosforun kas kuvvetine etkisinin net olmadığını, insülin tedavisi sonrası kas kuvvet değerlerinde anlamlı artıştan başka nedenlerin de etkili olabileceğini düşündürdü.

ÖZET

Yeni tanı Tip 1 diyabet hastalarında kas kitle ve kuvvetinin insülin tedavisi sonrası değişiminin değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç; Tip 1 DM, genetik veya çevresel faktörler nedenli pankreasta beta hücre hasarına bağlı mutlak insülin eksikliği ile meydana gelmektedir. Çocukluk çağı T1DM görülme sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Anabolizan hormon olan insülin eksikliğinde oluşan hiperglisemide; diyabetik ketoasidoz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Çalışmamızda yeni tanı T1DM olgularında insülin tedavisinin kas kitle ve kuvvetiyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntemler; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji servisinde T1DM tanısı alan 5-18 yaş arası 36 kız ve erkek olgu alındı. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyette 43 kız ve erkek olgudan oluştu. Tüm olguların laboratuvar sonuçları hastane veri sisteminden alındı ve dinamometre ile kas kuvveti, biyoelektriksel impedans analiz (BIA) ile de kas ve yağ doku ölçümleri çalışma başlangıcında yapıldı. T1DM'li grupta bu ölçümler 3. ve 6. ayda tekrarlandı. T1DM ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında verileri karşılaştırıldı. İnsülin tedavi alan T1DM grubun 3 dönem ölçüm verileri değerlendirildi.

Bulgular; İnsülin tedavisi başlanması sonrası T1DM grupta ilk 3 ayda vücut kitle indeksi (VKİ), yağ ve kas kitlesinde anlamlı artış saptandı. Erkek çocukların kas kitlesi kızlara göre fazla ölçülmesine rağmen 3 dönemdeki VKİ, VKİ sds, kas ve yağ kitlesi her iki grupta benzer artış gösterdi ($p=0,04$; $p=0,021$; $p<0,001$; $p<0,001$). Kız grubunda VKİ, VKİ sds anlamlı artış gösterirken, erkek grubundaki artış anlamlı bulunmadı. Kız ve erkek grubu yağ ve kas kitlesinde anlamlı artış gözlemlendi. Boy, yaş, cinsiyetin etkilediği VKİ, yağ ve kas kitlesi ile pozitif korelasyon gösterdi. Kız ve erkeklerin tanı anı ile 6.ay karşılaştırıldığında VKİ, VKİ sds, boy, yağ ve kas kitlesi benzer bulundu ($p=0,751$; $p=0,751$; $p=0,5$; $p=0,684$; $p=0,851$). Pubertal grup kas ve yağ kitlesi ortalaması prepubertal gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Tanı anı ile 6. Ay arasında kas kitle artışı sadece pubertal grupta anlamlı bulundu ($p=0,038$). VKİ, pubertal grupta yüksek saptandı. VKİ sds ise her iki grupta benzer bulundu. Kas kitlesi çalışmanın başında hasta ve kontrol grubunda benzer saptandı, kas kuvveti ise hasta grubunda anlamlı düşük bulundu ($p=0,738$; $p=0,001$). Hasta grubunda kas kitlesi ve kas kuvveti arasında pozitif korelasyon gösterildi. T1DM grubunda kalsiyum ve fosfor referans aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Fakat kalsiyum ile kas gücü arasında korelasyon bulunmadı. T1DM olgularında 3 dönem süresince HbA1c anlamlı olarak azalmıştır. Cinsiyete ve puberteye göre gruplar karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. T1DM grubu 3.ay HbA1c düzeyi, kas kitle ve kas gücüyle negatif koreledir. Tanı anında erkek olguların kas gücü anlamlı olarak yüksektir. Sonraki dönemlerde kız ve erkek kas gücü değişimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İnsülin tedavisi sonrası her iki cinste kas gücü ve kas kitlesi anlamlı artış göstermiştir.

Sonuç; T1DM hastalarda kas kuvvet değerini düşük saptadık. T1DM hastalarda kas kitle ve kas gücünü olumsuz etkilemektedir. Anabolizan hormon olan insülin tedavisi ile glisemik kontrolü sağlanan hastaların yağ ve kas kitlesi artar iken kas gücü olumlu düzeyde etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 DM, insülin, dinamometre, biyoelektriksel impedans

ABSTRACT

Evaluation of changes in muscle mass and strength after insulin therapy in newly diagnosed Type 1 diabetes patients

Introduction and Purpose; Type 1 DM occurs with absolute insulin deficiency due to beta cell damage in the pancreas caused by genetic or environmental factors. The incidence of childhood T1DM is increasing worldwide. In hyperglycemia that occurs in the absence of the anabolic hormone insulin; Complications such as diabetic ketoacidosis, cardiovascular diseases, diabetic neuropathy, nephropathy and retinopathy can be seen. In our study, the relationship between insulin therapy was evaluated muscle mass and strength in newly diagnosed T1DM cases.

Patients and Methods; 36 male and female cases aged 5-18 years, diagnosed with T1DM in the Pediatric Endocrinology service of Akdeniz University Faculty of Medicine, were included. The control group consisted of 43 boys and girls of similar age and gender. Laboratory results of all cases were obtained from the hospital data system and muscle strength was measured by dynamometer, and muscle and adipose tissue measurements were made by bioelectrical impedance analysis (BIA) at the beginning of the study. In the group with T1DM, these measurements were repeated at 3 and 6 months. Data of T1DM and control groups were compared at the beginning of the study. Three-period measurement data of the T1DM group receiving insulin therapy were evaluated.

Results; A significant increase was observed in body mass index (BMI), fat and muscle mass in the first 3 months in the T1DM group after the initiation of insulin therapy. Although the muscle mass of boys was measured more than girls, BMI, BMI sds, muscle and fat mass in 3 periods showed similar increases in both groups ($p=0,04$; $p=0,021$; $p<0,001$; $p<0,001$). While BMI and BMI sds increased significantly in the girl group, the increase in the boy group was not significant. A significant increase was observed in fat and muscle mass in the girls and boys groups. It showed a positive correlation with BMI, fat and muscle mass affected by height, age, gender. BMI, BMI sds, height, fat and muscle mass were found to be similar when the girls and boys were compared with the time of diagnosis at the 6th month ($p=0,751$; $p=0,751$; $p=0,5$; $p=0,684$; $p=0,851$). The mean muscle and fat mass of the pubertal group was found to be significantly higher than the prepubertal group. The increase in muscle mass between the diagnosis and the 6th month was significant only in the pubertal group ($p=0,038$). BMI was found to be higher in the pubertal group. BMI sds were similar in both groups. Muscle mass was found to be similar in the patient and control groups at the beginning of the study, while muscle strength was found to be significantly lower in the patient group ($p=0,738$; $p=0,001$). There was a positive correlation between muscle mass and muscle strength in the patient group. Although calcium and phosphorus were in the reference range in the T1DM group, it was found to be significantly lower than the control group ($p<0,001$). However, no correlation was found between calcium and muscle strength. In T1DM cases, HbA1c decreased significantly during 3 periods. When the groups were compared according to gender and puberty, they were found to be similar. In the T1DM group, the 3rd month HbA1c level was negatively correlated with muscle mass and muscle strength. At the time of diagnosis, the muscle strength of male cases is significantly higher. There was no significant difference between male and female muscle strength changes in the following periods. Muscle strength and muscle mass increased significantly in both sexes after insulin therapy.

Conclusion; We found low muscle strength value in T1DM patients. Type 1 DM negatively affects muscle mass and muscle strength in patients. Fat and muscle mass increase and muscle strength is positively affected in patients whose glycemic control is achieved with insulin therapy, which is an anabolic hormone.

Keywords: Type 1 DM, insulin, dynamometer, bioelectrical impedance

KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
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. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.
4. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:799-828.
5. Nomura T, Kawae T, Kataoka H, Ikeda Y. Assessment of lower extremity muscle mass, muscle strength, and exercise therapy in elderly patients with diabetes mellitus. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):20.
6. Ward LC, Müller MJ. Bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S1.
7. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
8. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):21.
9. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19.
10. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510-8.
11. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(6):341-52.
12. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):15-20.
13. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017;34(3):405-10.
14. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358(9277):221-9.
15. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *Bmj*. 1999;318(7185):698-702.
16. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull*. 2008;88(1):115-29.

17. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732.
18. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
19. Almawi WY, Tamim H, Azar ST. Clinical review 103: T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1497-502.
20. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
21. Horwitz MS, Ilic A, Fine C, Balasa B, Sarvetnick N. Coxsackieviral-mediated diabetes: induction requires antigen-presenting cells and is accompanied by phagocytosis of beta cells. *Clin Immunol*. 2004;110(2):134-44.
22. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1992;89(1):283-92.
23. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjöblad S, et al. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(6):429-37.
24. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus. *Lancet*. 1983;1(8339):1397-9.
25. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1698-702.
26. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):e194-5.
27. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama*. 2003;290(13):1713-20.
28. Samuelsson U, Oikarinen S, Hyöty H, Ludvigsson J. Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(3 Pt 1):156-64.
29. Lancia P, Adam de Beaumais T, Elie V, Garaix F, Fila M, Nobili F, et al. Pharmacogenetics of post-transplant diabetes mellitus in children with renal transplantation treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(6):1045-55.
30. Colli ML, Hill JLE, Marroquí L, Chaffey J, Dos Santos RS, Leete P, et al. PDL1 is expressed in the islets of people with type 1 diabetes and is up-regulated by interferons- α and- γ via IRF1 induction. *EBioMedicine*. 2018;36:367-75.
31. Cnop M, Fougelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med*. 2012;18(1):59-68.
32. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S, et al. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care*. 1995;18(10):1323-9.
33. Rewers M. The fallacy of reduction. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):340-3.
34. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-34.

35. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Jama*. 1996;276(8):609-14.
36. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1534-9.
37. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014;164(2):110-21.
38. Winter WE, Harris N, Schatz D. Type 1 diabetes islet autoantibody markers. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(6):817-39.
39. Morgenthaler NG, Seissler J, Achenbach P, Glawe D, Payton M, Meinck HM, et al. Antibodies to the tyrosine phosphatase-like protein IA-2 are highly associated with IDDM, but not with autoimmune endocrine diseases or stiff man syndrome. *Autoimmunity*. 1997;25(4):203-11.
40. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990;347(6289):151-6.
41. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, Dib S, Keller RJ, Ricker AT, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*. 1988;11(9):736-9.
42. D Vurallı NK. Çocuk ve Adölesanlarda Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Sınıflandırılması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
43. Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol*. 1994;13(5):505-14.
44. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes*. 1998;47(4):566-9.
45. S Salman IS. Diyabete Özgü Antikorlar ve Klinik Pratikte Kullanımları, *Türk Jem* 2011; 15: 8-12.
46. Shah SC, Malone JI, Simpson NE. A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989;320(9):550-4.
47. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17040-5.
48. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
49. Joshi R, Madvariya M. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):797-803.
50. Barker JM. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006.
51. Kakleas K, Kostaki M, Critselis E, Karayianni C, Giannaki M, Anyfantakis K, et al. Gastric autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):121-6.
52. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28(4):850-5.
53. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67(11):376-87.

54. Shaikh SB, Haji IM, Doddamani P, Rahman M. A Study of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) in Patients with Type1 Diabetes Mellitus (T1DM) Followed Up at a Teritary Care Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):70-2.
55. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections.* 2018;7(1):R38-R46.
56. D. Vurallı NK. Çocuk ve adölesanlarda diyabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
57. Juliet A Usher Smith MJT. The pathway to diagnosis of type 1 diabetes in children: a questionnaire study. *BMJ JOURNALS.* 2014.
58. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(2):179-84.
59. Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006;49(1):126.
60. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S234-s46.
61. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(1):186-212.
62. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:102-14.
63. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr.* 1994;125(2):177-88.
64. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. 2018.
65. Yadav S, Parakh A. Insulin therapy. *Indian pediatrics.* 2006;43(10):863-72.
66. E.P. Çakır. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuk ve Adölesanlarda Yoğun İnsülin Tedavisi. Ankara2018.
67. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Jama.* 2017;318(14):1358-66.
68. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs.* 2014;16(2):141-50.
69. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:135-53.
70. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol.* 1995;12(3):220-3.
71. Kapellen TM, Galler A, Kiess W. Higher frequency of paronychia (nail bed infections) in pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes mellitus than in non-diabetic peers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(5):751-8.
72. Salvatoni A, Mancassola G, Biasoli R, Cardani R, Salvatore S, Brogгинi M, et al. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone.* 2004;34(5):900-4.

73. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004;27(4):955-62.
74. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:134-45.
75. GÜNÖZ H. ÇOCUKLARDA DİYABETES MELLİTUS. HASANOĞLU E, editor 2020.
76. Zabeen B, Nahar J, Islam N, Azad K, Donaghue K. Risk Factors Associated with Microalbuminuria in Children and Adolescents with Diabetes in Bangladesh. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):85-8.
77. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1735-53.
78. Dhillon N, Karthikeyan A, Castle A, Dodson P, Höglér W, Kirk J, et al. Natural history of retinopathy in children and young people with type 1 diabetes. *Eye (Lond)*. 2016;30(7):987-91.
79. Ng SM, Ayoola OO, McGuigan MP, Chandrasekaran S. A multicentre study evaluating the risk and prevalence of diabetic retinopathy in children and young people with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):744-6.
80. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, Louraki M, Kanaka-Gantenbein C, Kanavakis E, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3178.
81. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12(3):411-22.
82. Bao XH, Wong V, Wang Q, Low LC. Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol*. 1999;20(3):204-9.
83. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):809-20.
84. Fröhlich-Reiterer EE, Borkenstein MH. [Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus]. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(15-16):414-8.
85. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):493-8.
86. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement 1):S11-S61.
87. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*. 2015;96(3):183-95.
88. Guyton A, Hall J. Textbook Of Medical Physiology, Tıbbi Fizyoloji. Baskı (çeviri), İstanbul: Tavaslı Matbaacılık Ltd Şti. 1996:761-65.
89. Scott W, Stevens J, Binder–Macleod SA. Human skeletal muscle fiber type classifications. *Physical therapy*. 2001;81(11):1810-6.
90. Hill RW, Wyse GA, Anderson M, Anderson M. Animal physiology: Sinauer associates Massachusetts; 2004.
91. Talbot J, Maves L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2016;5(4):518-34.
92. Karp JR. Muscle fiber types and training. *Strength & Conditioning Journal*. 2001;23(5):21.

93. Serbest K, ELDOĞAN O. İskelet kaslarının yapısı ve biyomekaniği. *Academic Platform Journal of Engineering and Science*. 2014;2(3):41-51.
94. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:799-828.
95. Rooyackers OE, Nair KS. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annual review of nutrition*. 1997;17(1):457-85.
96. Rhoads R, Baumgard L, El-Kadi S, Zhao L. PHYSIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY SYMPOSIUM: Roles for insulin-supported skeletal muscle growth. *Journal of animal science*. 2016;94(5):1791-802.
97. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E. Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;291(4):E745-E54.
98. Sala D, Zorzano A. Differential control of muscle mass in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cellular and molecular life sciences*. 2015;72(20):3803-17.
99. Airhart J, Arnold JA, Stirewalt WS, Low RB. Insulin stimulation of protein synthesis in cultured skeletal and cardiac muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1982;243(1):C81-C6.
100. Dunn SE, Burns JL, Michel RN. Calcineurin is required for skeletal muscle hypertrophy. *Journal of biological chemistry*. 1999;274(31):21908-12.
101. Semsarian C, Wu M-J, Ju Y-K, Marciniak T, Yeoh T, Allen DG, et al. Skeletal muscle hypertrophy is mediated by a Ca²⁺-dependent calcineurin signalling pathway. *Nature*. 1999;400(6744):576-81.
102. Monaco CM, Gingrich MA, Hawke TJ. Considering type 1 diabetes as a form of accelerated muscle aging. *Exercise and sport sciences reviews*. 2019;47(2):98-107.
103. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatric research*. 2001;50(3):309-14.
104. Zhukouskaya V, Eller-Vainicher C, Shepelkevich A, Dydyshko Y, Cairoli E, Chiodini I. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(9):941-50.
105. Wallymahmed M, Morgan C, Gill G, MacFarlane I. Aerobic fitness and hand grip strength in Type 1 diabetes: relationship to glycaemic control and body composition. *Diabetic medicine*. 2007;24(11):1296-9.
106. Więch P, Bazaliński D, Sałacińska I, Binkowska-Bury M, Korczowski B, Mazur A, et al. Decreased bioelectrical impedance phase angle in hospitalized children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: a case-control study. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(12):516.
107. Fuller N, Fewtrell M, Dewit O, Elia M, Wells J. Segmental bioelectrical impedance analysis in children aged 8–12 y: 1. The assessment of whole-body composition. *International journal of obesity*. 2002;26(5):684-91.
108. Kuriyan R. Body composition techniques. *The Indian journal of medical research*. 2018;148(5):648.
109. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(1):19-27.
110. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(5):310.
111. Bayat B. Elit Kısa Mesafe Koşucularının Ayak Bileği Esnekliği ve İzokinetik Kas Kuvvetinin Koşu Hızına Etkisi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2007.

112. Karcı S. Kronik bel ağrısı olan hastalarda EMG biofeedback ile yapılan egzersiz programının gövde kas gücü, ağrı ve fonksiyonel durum üzerine olan etkisi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
113. Barut C, Demirel P. Influence of testing posture and elbow position on grip strength. *Med J Islamic World Acad Sci.* 2012;20(3):94-7.
114. Gatt I, Smith-Moore S, Steggles C, Loosemore M. The takei handheld dynamometer: An effective clinical outcome measure tool for hand and wrist function in boxing. *Hand.* 2018;13(3):319-24.
115. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2104-12.
116. Baumgartner RN, Roche AF, Himes JH. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr.* 1986;43(5):711-22.
117. Davis NL, Bursell JD, Evans WD, Warner JT, Gregory JW. Body composition in children with type 1 diabetes in the first year after diagnosis: relationship to glycaemic control and cardiovascular risk. *Archives of disease in childhood.* 2012;97(4):312-5.
118. Hebert SL, Nair KS. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. *Clinical Nutrition.* 2010;29(1):13-7.
119. Rosenfalck A, Almdal T, Hilsted J, Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabetic medicine.* 2002;19(5):417-23.
120. GALLI-TSINOPOULOU A, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, Kokka P, Emmanouilidou E. A preliminary case-control study on nutritional status, body composition, and glycemic control of Greek children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of diabetes.* 2009;1(1):36-42.
121. Niewadzi E, Głowińska-Olszewska B, Łuczyński W, Świrydo P, Zduniuk P, Pawelczyk A, et al. Analysis of body composition with the use of bioimpedance in children with type 1 diabetes. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism.* 2013;19(2):58-63.
122. Weber DR, Moore RH, Leonard MB, Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98(1):49-56.
123. Kyle U, Earthman C, Pichard C, Coss-Bu J. Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *European journal of clinical nutrition.* 2015;69(12):1298-305.
124. Särnblad S, Ingberg C-M, Åman J, Schvarcz E. Body composition in young female adults with type 1 diabetes mellitus. A prospective case-control study. *Diabetic medicine.* 2007;24(7):728-34.
125. Bartz J, Sulzbach U, Heinze E, Teller W, Holl R. Körperzusammensetzung bei Typ-1-Diabetes mellitus: Bioimpedanzmessungen bei 274 diabetischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1997;122(25/26):815-9.
126. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001;107(2):344-50.
127. Chiplonkar S, Kajale N, Ekbote V, Mandlik R, Parthasarathy L, Borade A, et al. Reference centile curves for body fat percentage, fat-free mass, muscle mass and bone mass measured by bioelectrical impedance in Asian Indian children and adolescents. *Indian pediatrics.* 2017;54(12):1005-11.

128. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatric research*. 2001;49(2):244-51.
129. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorne E, Kerckhove KV, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *European journal of pediatrics*. 2018;177(11):1661-6.
130. de Souza MA, Benedicto MMB, Pizzato TM, Mattiello-Sverzut AC. Normative data for hand grip strength in healthy children measured with a bulb dynamometer: a cross-sectional study. *Physiotherapy*. 2014;100(4):313-8.
131. Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K, Noelle V, Bonfig W, Schwarz HP. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics*. 2006;118(3):e627-e34.
132. Fricke O, Seewi O, Semler O, Tuttlewski B, Stabrey A, Schoenau E. The influence of auxology and long-term glycemic control on muscle function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008;8(2):188-95.
133. Maratova K, Soucek O, Matyskova J, Hlavka Z, Petruzelkova L, Obermannova B, et al. Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes. *Bone*. 2018;106:22-7.
134. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2014;2(10):488.
135. Ersoy B, Darcan S, Goksen D, Çoker M, Mavi E. Hypercalciuria and Hyperphosphaturia in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 1999;4:177-80.
136. Schubert L, DeLuca HF. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;500(2):157-61.
137. Amo-Setién FJ, Leal-Costa C, Abajas-Bustillo R, González-Lamuño D, Redondo-Figuero C, Group ER. Factors associated with grip strength among adolescents: An observational study. *Journal of Hand Therapy*. 2020;33(1):96-102.

