

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

**TAKİP SÜRESİ 5 YIL VE DAHA FAZLA OLAN
TİP 1 DİYABETES MELİTUS'LU ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
UZUN DÖNEMDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behiye SARIKAYA ÖZDEMİR

SAMSUN-2010

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

**TAKİP SÜRESİ 5 YIL VE DAHA FAZLA OLAN
TİP 1 DİYABETES MELİTUS'LU ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
UZUN DÖNEMDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Behiye SARIKAYA ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H.MURAT AYDIN

SAMSUN-2010

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince değerli katkı ve önerilerini aldığım, bu süreç içinde bana sabır gösteren, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a, Doç.Dr. Cengiz KARA ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Departmanı'ndan yardımını esirgemeyen Dr. Yeliz ZAHİROĞLU'na,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Derya ÖZTUNA'ya,

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Özlem ÇAKMAK YILMAZ'a,

Beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan sevgili aileme, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Fazilet anneme,

Bu yoğun süreç boyunca askerde olmasına rağmen sevgisini ve desteğini her an hissettiren sevgili eşim Dr. Kemal ÖZDEMİR'e ve varlığı ile bana güç veren canım oğlum Emre'ye sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla

Dr. Behiye SARIKAYA ÖZDEMİR

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
A1C	: Glikozillenmiş hemoglobin
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ARD	: Anjiotensin reseptör blokerleri
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz otoantikorları
Anti-Tg	: Tiroglobulin
CTLA	: Cytotoxic T lymphocyte-associated protein
DAG	: Diaçilgliserol
DCCT	: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışma grubu
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DEXA	: Dual- enerji X ışını absorbsiyometrisi
EEG	: Elektroensefalografi
EMA	: Anti endomisiyal antikor
EMG	: Elektromyelografi
ETDRS	: Early treatment diabetic retinopathy study
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz antikorı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme hormonu
GK	: Karaciğer glukokinazı
GnRH	: Gonodotropin releasing hormone
HDL	: High density lipoprotein
HLA	: Histokompabilite lokus antijeni
IAA	: İnsülin otoantikor
ICA	: Islet cell antikor
IGF-1	: İnsülinlike growth faktör-1
IGFBP-3	: İnsülinlike growth faktör binding protein-3
KEH	: Kısıtlı eklem hareketi
KMD	: Kemik mineral dansitometresi

LDL	: Low density lipoprotein
MVK	: Mikrovasküler komplikasyonlar
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PKC	: Protein C kinaz
SDS	: Standart deviasyon skor
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TG	: Trigliserit
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indexi
VLDL	: Very low density lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....:	I
KISALTMALAR.....:	II-III
İÇİNDEKİLER.....:	IV
TABLOLAR.....:	V
ŞEKİLLER.....:	VI
ÖZET.....:	VII-VIII
ABSTRACT.....:	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....:	1
2. GENEL BİLGİLER.....:	3
2.1. TANIM.....:	3
2.2. SINIFLANDIRMA.....:	3
2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (T1DM).....:	3
2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ.....:	5
2.3.2. ETİYOPATOGENEZ.....:	6
2.3.3. PATOFİZYOLOJİ.....:	11
2.3.4. TANI:	11
2.3.5. T1DM GELİŞİM EVRELERİ.....:	13
2.3.6. TEDAVİ.....:	14
2.3.7. DİYABETLİ HASTANIN İZLEMİ.....:	21
2.3.8. T1DM KOMPLİKASYONLARI.....:	23
2.4. T1DM'YE EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIKLAR.....:	48
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....:	51
4. BULGULAR.....:	55
5. TARTIŞMA.....:	69
6. SONUÇLAR.....:	80
7. KAYNAKLAR.....:	83

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo I.	Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması.....	4
Tablo II.	Yabancı antijenler ile pankreatik antijenlerin..... benzerliğine örnekler	9
Tablo III.	Diyabetes Mellitusun tanı kriterleri.....	12
Tablo IV.	Bozulmuş açlık glisemisi ve glikoz tolerans bozukluğu..... tanı kriterleri	12
Tablo V.	İnsülin tipleri.....	16
Tablo VI.	T1DM komplikasyonları.....	23
Tablo VII.	ADA'nın önerileri.....	31
Tablo VIII.	Diyabetes Mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarında..... rol oynayan mekanizmalar	33
Tablo IX.	Diyabetik retinopati sınıflandırılması.....	42
Tablo X.	Hastaların demografik bulgularının cinsiyet yönünden..... karşılaştırılması	58
Tablo XI.	Hastaların komplikasyonlarının cinsiyete göre dağılımı.....	59
Tablo XII.	Dislipidemi gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.....	60
Tablo XIII.	KEH gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.....	61
Tablo XIV.	KEH gelişen ve gelişmeyen hastaların MVK gelişimi..... açasından karşılaştırılması	61
Tablo XV.	Osteopeni/Osteoporoz görülen hastaların..... görülmeyenlerle karşılaştırılması	62
Tablo XVI.	Osteopeni/Osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastaların..... karşılaştırılması	62
Tablo XVII.	MVK gelişme üzerinde değişkenlerin lojistik regresyon analizi...	64
Tablo XVIII.	Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.....	65
Tablo XIX.	Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastaların diğer..... komplikasyonlarla birlikteliğinin karşılaştırılması	66
Tablo XX.	Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması.....	67
Tablo XXI.	Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastaların diğer ... komplikasyonlarla birlikteliğinin karşılaştırılması	67
Tablo XXII.	Otoimmün hastalık görülenlerin cinsiyet karşılaştırması.....	68

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. T1DM'in patogenezi ve doğal seyri.....	13
Şekil 2. T1DM'de egzersizin metabolik etkileri.....	20
Şekil 3. Hipergiseminin toksik etki mekanizması.....	35
Şekil 4. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	55
Şekil 5. İnsülin değerlerinin puberte evresine göre değişimi.....	56
Şekil 6. Mikrovasküler komplikasyon görülen hastaların dağılımı.....	63
Şekil 7. Nefropati gelişimi ile diyabet süresi ilişkisi.....	65
Şekil 8. Nöropati gelişimi ile diyabet süresi ilişkisi.....	66
Şekil 9. Otoimmün hastalıkların cinsiyete göre dağılımı.....	68

ÖZET

AMAC: Bu çalışmada, T1DM’li çocuk ve adolesanların uzun dönem takiplerinde elde edilen sonuçlar değerlendirilerek, glisemik kontrol durumlarını, tedavi şemalarını, antropometrik özelliklerini, puberte durumlarını, eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları, gelişen subakut ve kronik komplikasyonları ve bu komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında Ekim 1991 ve Ekim 2009 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, diyabet süresi 5 yıl ve daha fazla olan 69 T1DM’li çocuk ve adolesan hastanın dosyaları incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 69 hastanın 43’ü (% 62,3) erkek, 26’sı (%37,7) kızdı. Hastaların takvim yaşları ortalaması 13,4±3,2 (7,3–17,9) yıl; tanı yaşları 0,7 ile 11,8 ortalaması 6,1±3,1 (0,7–11,8) yıl olarak saptandı. Diyabet süresi ortalamaları 7,3±1,9 (5,1–12,9) yıldır. Son muayene VKİ’lerine göre 69 hastanın 3’ü (%4,3) obez, 5’i (%7,2) fazla kilolu kiloluydu. Fazla kilolu hastaların 1’i erkek iken; 4’ü (%80) kız; obez hastaların 2’si (%66,7) erkek iken, 1’i (%33,3) kızdı. Final boya ulaşan hastaların final boy SDS’si hedef boy SDS’sine göre daha fazla olarak saptandı. Hastalarda 19’unda (%27,5) oranında lipodistrofi, 22’sinde (%31,9) dislipidemi geliştiği saptandı. Dokuz hastada (%13,0) KEH tespit edildi. L1-L4 kemik mineral dansitometre Z skoru -4,5 ile 4,9 arasında olup ortalama $-0,01 \pm 1,58$ olarak bulundu. Hastaların 4’ünde (%5,8) osteopeni; 3’ünde (%4,3) ise osteoporoz tespit edildi. Yirmiüç hastada (%33,3) mikrovasküler komplikasyon geliştiği görüldü. Ondört hastada (%20,3) sadece diyabetik nefropati, 6’sında (%8,7) sadece diyabetik nöropati, 2’sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1’inde (%1,4) diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü. Mikrovasküler komplikasyon gelişme riski, tanı yaşı ve diyabet süresi fazla olan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. KEH ile diyabetik nöropati birlikteliği saptanmazken; KEH ile diyabetik nefropatisi olan 2 hasta (%22,2) olduğu görüldü. Hastaların diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği değerlendirildiğinde; 14’ünde (%20,3) hashimoto tiroiditinin; 8’inde (%11,6) gluten enteropatisinin eşlik ettiği saptandı.

SONUÇ: Diyabetin geç dönem komplikasyonlarının erken bulguları çocukluk döneminde başlar. Bu nedenle diyabetin geç dönem komplikasyonların erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınması diyabet hastalarının yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), ocuk, komplikasyonlar

ABSTRACT

OBJECTIVE: In the present study, by evaluating the outcomes which were obtained in long-term following of the children and adolescents with Type 1 DM, we aimed to reveal their glisemic control conditions, treatment diagrams, the anthropometric features, puberty conditions, other concomitant autoimmune diseases, developing subacute and chronic complications and the factors which play role in developing of the complications.

MATERIAL AND METHOD: The files of 69 children and adolescent patients with T1DM who were treated and followed in Ondokuz Mayıs University Pediatric Endocrinology Department between October 1991 and October 2009 and whose diabetes duration was 5 years and more were examined.

RESULTS: Fortythree (% 62,3) of 69 patients who were included in the study were male, 26 (%37,7) were female. The mean chronological age of patients was $13,4 \pm 3,2$ (7,3–17,9) years; the mean diagnosis age was determined as $6,1 \pm 3,1$ (0,7–11,8) years. The mean diabetes duration was $7,3 \pm 1,9$ (5,1–12,9) years. According to the last examination BMI; 3 (%4,3) of 69 patients were obese, 5 (%7,2) were fat; whereas 1 of fat patients was male; 4 were female; whereas 2 of obese patients were male, 1 was female. The final height SDS of the patients who reached to final height was determined as more than target height SDS. In 19 (%27,5) patients lipodystrophy was determined and in 22 patients (%31,9) dyslipidemia was determined. In 9 (%13,0) patients LJM was determined. The mean L_1 - L_4 bone mineral densitometer Z score was $-0,01 \pm 1,58$ (-4,5- +4,9). In 4 (%5,8) patients osteopenia was determined; in 3 (%4,3) patients osteoporozis was determined. In 23 (%33,3) patients, it was seen that microvascular complication has developed. In 14 (%20,3) patients; only diabetic nephropathy, in 6 (%8,7) patients; only diabetic neuropathy, in 2 (%2,9) patients; only diabetic nephropathy and neuropathy, in 1 (%1,4) patient; diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy developed. Microvascular complication developing risk was determined as higher in the patients whose diagnosis age and diabetes duration is much more. Whereas no association of LJM with diabetic neuropathy was determined, 2 (%22,2) patients were seen who had KEH and diabetic neuropathy. When the concomitans of patients

with the other autoimmune diseases were evaluated; it was determined that in 14 (%20,3) patients hashimoto thyroiditis was determined and in 8 patients (%11,6) gluten enteropathy was determined.

CONCLUSION: The early results of diabetes late-term complications begin in childhood. Thus, early realizing of diabetes late-term complications and providing the necessary precautions is so important in terms of prolonging the survival and improving the life qualities of diabetes patients.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), children, complications

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) daha çok çocuk ve adolesanlarda ortaya çıkan T lenfosit hücrelerinin aracılık ettiği; pankreasın β hücrelerinin süregelen otoimmün veya farklı nedenlerle hasarlanması sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Morales, 2004).

Gelişen teknoloji diyabet yönetiminde başarıyı arttırmakta ve diyabetlilerin yaşam süresini uzatmaktadır. Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte metabolik ve vasküler birçok komplikasyon görülmeye başlamıştır. Görülen en önemli akut komplikasyon hipoglisemi ve diyabet ketoasidozudur. Dolaşımdaki insülinin mutlak veya göreceli yetersizliği ketoasidoza, fazlalığı ise hipoglisemiye yol açar. Subakut komplikasyonlar lipoatrofi, kısıtlı eklem hareketi (KEH), osteopeni - osteoporoz, katarakt, büyüme geriliği ve puberte gecikmesidir. Kronik komplikasyonlar ise nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar (MVK) ile koroner arter, serebrovasküler arter ve alt ekstremitte büyük arterlerinin aterosklerozu gibi makrovasküler komplikasyonlardır (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005).

T1DM'de mikrovasküler sistemdeki primer patolojik değişiklik bazal membran kalınlaşması olup membran permeabilitesinde değişiklik ve kan akımında bozulma da buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler tüm vücut damarlarında olmakla beraber en çok böbrek, retina ve sinir dokusunda görülür. Makrovasküler hastalıklar daha çok lipid metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelir (Güler ve ark.,1997).

İyi glisemik kontrolün sağlanamadığı T1DM'li hastalarda büyüme geriliği ve gecikmiş puberte sık görülür. Günümüzde daha fizyolojik insulin analoglarının ve yoğun insülin tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır (Norris ve Wolfsdorf, 2005).

Kısıtlı eklem hareketi, T1DM'li hastalarda kollajen proteinlerinin glikozilasyonu sonucu kollajen yıkımının gecikmesi ve buna bağlı periartiküler bağ dokusunda kollajen birikmesi rol oynar. Eklem pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Kısıtlı eklem hareketi mikrovasküler komplikasyonların habercisi olması açısından önemli bir belirleyici olup,

saptandığında mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının 4 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Norris ve Wolfsdorf ,2005; Kordonouri ve ark.,2009).

İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Yapılan çalışmalarda sözü edilen lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceği düşünülmektedir (David ve ark.,2008).

Osteopeni ve osteoporoz çocukluk çağında klinik anlamda ciddi sonuçlar doğurmasa da, erişkin çağda yaratacağı problemler nedeniyle önemli bir komplikasyondur. İnsülin anabolik bir hormondur ve osteoblastlardan nükleotid sentezini uyarır ve membranöz kemikte aminoasit birikmesini sağlar. İnsülin eksikliğinde ise yeterli kemik matriksi yapılamaz ve kalsifikasyon sağlanamaz (Thraillkill ve ark., 2003).

Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi, komplikasyonların erken saptanması ve gerekli önlemlerin alınarak diyabetli hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir.

Ülkemizde T1DM’li hastalarda subakut ve kronik komplikasyonların gelişimi üzerinde etkili risk faktörlerinin gösterildiği yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda, T1DM’li çocuk ve adolesanların takiplerinde elde edilen sonuçları değerlendirerek, glisemik kontrol durumlarını, tedavi şemalarını, antropometrik özelliklerini, puberte durumlarını, eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları, gelişen subakut ve kronik komplikasyonları ve bu komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Çocukluk ve adölesan döneminin en sık endokrin-metabolik bozukluğu olan diyabetes mellitus, tek bir hastalık olmayıp etiyoloji, patogeneze ve genetik yönden farklılık gösteren, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde ya da her ikisindeki yetersizlik nedeniyle oluşan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıklar grubudur (Craig ve ark. 2009).

2.2. Sınıflandırma

Diyabetin, pankreas β -hücrelerinin hasarı sonucu gelişen, insülin salgılanmasında eksikliğin gözlendiği Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) ile iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda insüline karşı direnç gelişimi sonucu ortaya çıkan ve değişik derecelerde β -hücre bozukluğunun eşlik ettiği Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) olmak üzere iki ana formu vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1980 yılında tip 1 (İnsüline bağımlı diyabetes mellitus, IDDM) ve tip 2 (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, NIDDM) olarak geliştirililen sınıflama son olarak Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin birlikte geliştirdiği etiyolojik sınıflaması tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere 4 ana grup altında yapılmaktadır (Tablo 1) (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; Craig ve ark., 2009).

2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (T1DM)

T lenfosit hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın β hücrelerinin, süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle hasarlanması sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Morales, 2004). Klinik bulgular, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar yıllar süren bir prodromal dönemden sonra ortaya çıkar (Fiallo ve Eisenbarth, 2004). T1DM tanımlamak için geçmişte çeşitli terimler kullanılmıştır. Juvenil DM, ketoza yatkın DM, otoimmün DM, insüline bağımlı DM ve en son Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1998'de kabul ettiği T1DM terimi kullanılmaktadır.

Tablo I. Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırılması(ADA)(Craig ve ark.,2009)

I.Tip 1 diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)

-(Tip 1a) immün mekanizma aracılıklı

-(Tip 1b) idyopatik

II.Tip 2 diyabet (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan relatif insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin sekresyon defekti)

III) Diğer spesifik tipler

A. Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler

- 1.Kromozom 12, HNF-1 α (MODY 3)
- 2.Kromozom 7,glukokinaz (MODY 2)
- 3.Kromozom 20,HNF-4 α (MODY 1)
- 4.Kromozom 13, insülin promoter faktör(IPF) 1 (MODY 4)
- 5.Kromozom 17, HNF -1 β (MODY 5)
- 6.Kromozom 2,Neuro D1 (MODY 6)
- 7.Mitokondrial DNA mutasyonu
- 8.Kromozom 7,KCNJ11(Kir6.2)

E. İlaç veya toksik ajanlar

- 1.Vacor
- 2.Pentamidin
- 3.Nikotin asit
- 4.Glukokortikoidler
- 5.Tiroid hormonları
- 6.Diazoksit
- 7.Beta-adrenerjik agonistler
- 8.Thiazidler
- 9.Dilantin
- 10.Alfa- interferon
- 11.Diğerleri

B.İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler

- 1.Tip A insülin rezistansı
- 2.Leprechaunism
- 3.Rabson Mendenhall sendromu
- 4.Lipoatrofik diyabet
- 5.Diğerleri

F.İnfeksiyonlar

- 1.Konjenital rubella
- 2.Sitomegalovirüs
- 3.Diğerleri

C.Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1.Pankreatit
- 2.Travma ,pankreatektomi
- 3.Neoplazi
- 4.Kistik fibrozis
- 5.Hemokromatozis
- 6.Fibrokalküloz pankreatopati
- 7.Diğerleri

G.İmmün meknizma ile diyabetin nadir formları

- 1.'Stiff-man' sendromu
- 2.Anti -insülin reseptör antikorları
- 3.Otoimmün poliendokrin bozukluklar APS I-II
- 4.Diğerleri

D.Endokrinopatiler

- 1.Akromegali
- 2.Cushing hastalığı
- 3.Glukagonoma
- 4.Feokromositoma
- 5.Hipertiroidizm
- 6.Somatostatinoma
- 7.Aldosteronoma
- 8.Diğerleri

H.Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar

- 1.Down sendromu
- 2.Klinefelter sendromu
- 3.Turner sendromu
- 4.Wolfram sendromu
- 5.Friedreich ataksisi
- 6.Huntington koresi
- 7.Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8.Myotonik distrofi
- 9.Porfiria
- 10.Prader Willi sendromu
- 11.Diğerleri

IV. Gestasyonal diyabet

2.3.1.Epidemiyoloji

T1DM'nin görülme sıklığı coğrafya, yaş, cinsiyet ve aileye bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Ayrıca T1DM'nin gelişim riskindeki artışta çevresel faktörlerde göz önünde bulundurulmalıdır.

T1DM'un görülme sıklığı dünyada çeşitlilik gösterir. Ekvatora en uzak olan ve yıllık çevre ısısı en düşük olan bölgelerde T1DM sıklığı en yüksektir. Çin'de ve Venazuella'da insidansı 0.1/100000 iken Sardinia'da 6.8/100000, Finlandiya'da ise 40/100000 olarak saptanmıştır (Haller ve ark., 2005; Norris ve Wolfsdorf, 2005). Görülme sıklığındaki artışla beraber görülme yaşında giderek 5 yaşın altına indiği bildirilmektedir. 2005-2020 yılları arasında 5 yaş altındaki T1DM'li yeni vakaların sayısı bazı bölgelerde iki katına çıkması; 15 yaş altındaki vaka sayısında ise %70 artış olması beklenmektedir (Patterson ve ark., 2009).

T1DM insidansı toplumlar arasında ve aynı toplum içindeki bölgelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin düşük riskli bölge olan Hawaii'de yaşayan Japon ırkında T1DM görülme sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Kanada'da yaşayan İsrail kökenli çocuklarda T1DM insidansının İsrail'de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Göçmen populasyonlar T1DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren en iyi örnektir. Bu farklılık; populasyonlardaki kısmen heterojen etnik yapıya, enfeksiyöz etkenlere, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlanmaktadır (Norris ve Wolfsdorf, 2005).

Doğumdan sonraki ilk altı ayda nadir görülürken, dokuzuncu aydan itibaren insidansı giderek artmaktadır. Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, zirve insidansı 5-7 ve 10-14 yaşlar arasında olmaktadır. Birinci pik; virüslerle karşılaşmanın sık olduğu dönemi temsil ederken, ikinci pik ise insülin etkisini antagonize eden gonadal steroid hormonları ile büyüme hormon salınımının ve stresin arttığı döneme uymaktadır (Karvonen ve Viik-Kajander 2000; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

T1DM sıklığında kız ve erkeklerde farklılık görülmemesine karşın; yeni tanı konan 5 yaşın altındaki vakalarda çok hafif erkek fazlalığı, ancak puberteden sonra tanı konan vakalarda ise belirgin erkek fazlalığı (2-3/1) bildirilmiştir. Puberteden sonra

cinsiyetteki bu belirgin farkın nedeni belli değildir (Onkamo ve ark., 1999; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

T1DM'nin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmakta, sonbahar ve kış aylarında en fazla görülmektedir. Bu mevsimlerde viral enfeksiyonların daha sık olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik durum ile ilgili belirli bir korelasyon kurulamamıştır (Saka, 2003; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

2.3.2.Etiyopatogeneze

T1DM, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olup pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir β hücre harabiyeti ve bunun sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler: genetik, otoimünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç ana grupta toplanır (Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

2.3.2.1. Genetik yatkınlık

T1DM olgularının %85'i sporadik (1.derece akrabalarında T1DM olmaması) olmakla birlikte T1DM'ye genetik yatkınlığı olanlarda olasılık daha yüksektir. ABD'de T1DM sıklığı 1/500 iken, T1DM'li hastaların kardeşlerinde 40 misli daha fazla T1DM olma riski vardır. T1DM'li anne ve babaların çocuklarında da T1DM riski (babada %7, annede %2) artmıştır. Monozigotik ikizlerde %50, dizigotik ikizlerde %6-10 risk vardır. Bu da çevre tetikleyicilerinin patogeneze önemli rolü olduğunu ve hassas genlerin penetransının düşük olduğunu göstermektedir. Etnik özellikler T1DM riskini büyük ölçüde etkiler. Finliler en büyük riski taşıırken (1/100), Çinliler ve Japonlar (1/10.000) en düşük riske sahiptir (Morales ve ark.,2004; Gillespie, 2006).

T1DM'de genetik yatkınlığın rolü bilinmekte ve kalıtım şekli Mendelyen özelliklerini taşımamaktadır. Multifaktöryel ve poligenik kalıtım örneği gösterir. Kromozom 6p21 üzerinde major histocompatibility complex (MCH) içinde yer alan HLA bölgesinde T1DM için hassas bölgeler bulunmuştur. Genetik hassasiyetin %40-50'sini oluşturur. T1DM'de, iki HLA gen kombinasyonu (DR4-DQ8 VE DR3-DQ2) taşıyıcılığı maksimum yatkınlık sağlar. T1DM'Lİ çocuklar %90 oranında HLA-DR3 veya HLA-DR4 ü taşımaktadır. DR15-DQ6 ise normal popülasyonda %20 oranında bulunurken, T1DM'li hastaların %1'inde bulunmakta ve koruyucu olduğu düşünülmektedir (Winter ve ark.,2002; Morales ve ark.,2004; Gillespie, 2006).

2.3.2.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler T1DM gelişiminde önemli olan otoimmünitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmünitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynamaktadır. Monozigot ikizlerden birinin diyabetik olup diğerinde hastalığın %100 yerine %30-50 oranında olması çevresel ve/veya somatik etkenlerin rolünü ortaya koymaktadır (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Haller ve ark.,2005; Norris ve Wolfsdorf, 2005).

T1DM çevresel ve irksal faktörlerden etkilenmesinin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın kuzey ve güney yarım küresine yerleşmiş olan dünya ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında T1DM epidemileri daha sık saptanmıştır. Ayrıca mevsimsel faktörlerin özellikle adolesan yaş grubunda T1DM gelişiminde daha önemli rol oynadığı saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar T1DM'nin ortaya çıkışındaki mevsimsel farklılıkların nedeninin enfeksiyonların etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir (Alemzadeh ve Wyatt,2007). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmün sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması nedeniyle diyabet ile ilgili semptomların daha erken ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Saka, 2003; Fiallo-Scharer ve Eisenbarth, 2004). Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür (Alemzadeh ve Wyatt, 2007). Konjenital rubella, kabakulak, coksaki (B3-B4), kızamık, reovirus, influenza, CMV, EBV, HSV ve polio etiyopatogeneizde suçlanan başlıca virüslerdir. Viral ajanların otoimmüniteyi tetiklemesinin yanı sıra viral ajanların direkt olarak pankreasın β hücrelerini harapladığı öne sürülmüştür (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Fiallo-Scharer ve Eisenbarth,2004). Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılmasının T1DM insidansını arttırdığı da raporlanmıştır (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

Süt çocuklarında 2. Aydan sonra aşı immünizasyonu ile T1DM riskinde artış bildirilmişse de diğer çalışmalarda bir ilişki gösterilememiştir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Saka,2003; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

İlk üç ayda sulandırılmamış inek sütü alımı diyabet riskini arttırırken, anne sütü ile beslenme koruyucu özellik gösterir. İnek sütünün beta hücrelerine zararlı olabilecek

proteinler içerdği veya inek sütünde bulunan sığır insülininin beta hücrelerine karşı antikor üretimine yol açacağı ileri sürülmektedir. Yeni tanı almış diyabetli çocukların serumlarında inek sütünün içerdği bovine serum albuminine karşı antikorların yüksek titrede olduğu gösterilmiştir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Fiallo-Scharer ve Eisenbarth, 2004; Haller ve ark.,2005; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

T1DM gelişiminin immunmodülatör etkisi olan vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür. Gebelikte ve süt çocukluğu döneminde D vitamininden zengin beslenmenin çocukta diyabet gelişme riskini azalttığı belirtilmiştir (Mother-Nielsen ve ark.,1988; Verge ve ark., 1998; Sperling, 2002). Finlandiya’da vitamin D süplemantasyonun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında, vitamin D süplemantasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (Ujihara ve ark.,1994). İlk 1 yaş içinde raşitizm geçiren çocuklarda T1DM riskinin 3 kat daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Anonymus, 1999; Stane ve ark., 2000).

T1DM’li hastalarda, daha fazla glutene duyarlı enteropati (çölyak hastalığı) saptanması ve birçoğunda transglutaminaz antikorlarının gösterilmesi buğdayın T1DM patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Saka, 2003).

Psikolojik stresin T1DM’nin ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşan stres durumunun diyabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (Saka,2003).

2.3.2.3. Otoimmünite

β hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi ve immünsupresif tedaviye duyarlılığı, T1DM’nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyretmesi ve otoantikorların varlığı otoimmün patogenezi destekleyen bulgulardır (Kandemir,1997; Kukreja ve Laren, 1999).

Diyabetli hastaların ikizlerinin veya birinci derece yakınlarının uzun dönem izleniminden elde edilen veriler, diyabete ait klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce, hüморal yada hücreyel aktiviteye ait bulguların olduğunu, dolayısıyla β hücre hasarına giden sürecin, yıllar önce başladığını göstermektedir (Tun ve ark., 1994).

Antikorlarla oluşan β hücre hasarında, üç farklı etki mekanizması mevcuttur. Birinci mekanizmada; antikorlar, β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksisite meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler (natural killer), antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki solubl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır.

2.3.2.3.1. Antijen ile ilgili değişiklikler

Otoimmün olaylarda diğer bir mekanizma; kişinin kendi antijenleri ile aynı antijenik bölümleri taşıyan yabancı bir antijenin, moleküler benzerlik nedeniyle olayı başlatmasıdır (Tablo II).

Tablo II. Yabancı antijenler ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler

Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD65	Koksaki virüs PC2 proteini
ICA69	Sığır serum albümininin ABBOS proteini
38 K	Sitomegalovirus

2.3.2.3.2. Antijen sunumundaki değişiklikler

İmmün sisteme antijenin normalden farklı şekilde sunulması, otoimmün olayı başlatabilmektedir. T hücrelerinin antijeni tanınması için, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bağlanabileceği MHC moleküllerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle MHC ekspresyonundaki anormallikler, MHC antijeninin bağlanması, sitokin oluşumu ve antijen sunan hücrelerdeki anormallikler otoimmün olayı başlatabilir.

2.3.2.3.3. İmmün sistemin regülasyonundaki bozukluklar

T1DM bireylerde yapılan çalışmalar, T hücre sayısı veya regülasyonundaki değişiklikler ile hastalığın ilişkisine dikkat çekmişlerdir. Buna ek olarak, hastalığın aşık hale gelmediği yüksek riskli bireylerde, CD4/CD8 T hücre oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulguların sekonder değişiklikler olabileceği düşünülmekle beraber; süpresyonun ortadan kalkmasının olayı başlatabileceği de tartışılmaktadır (Kandemir, 1997).

2.3.2.3.4.Otoimmün etki mekanizmaları

Diyabet ortaya çıkmadan önce, immün belirteçlerin varlığı diyabet gelişme risklerini öngörmek için kullanılır (Morales ve ark.,2004; Gillespie, 2006).

T1DM tanısı alan hastaların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir (Haller, 2005).

Adacık antikoruna tanıdan hemen sonra serumda azalmaya başlar. Bu durum β hücresinin kaybına bağlıdır. Bu antikorlar, özelliklerinden dolayı preklinik tanıda kullanılabilirler. Hastaların az bir kısmında ise, hücre yıkımı tamamlandıktan sonra bile antikor titresinin yüksekliği devam etmektedir (Karjalainen, 1990; Borg ve ark., 2000; Colman ve ark., 2000). Adacık antikoru uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikoru kullanılması önerilmektedir. Yeni tanı almış T1DM'li hastalarda antikorlardan birinin pozitif saptanma oranı %95 iken, iki antikoru pozitif saptanma oranı %80, üç antikoru da pozitif saptanma oranının %25 olduğu saptanmıştır (The Expert Committee on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus, 2000; Fiallo-Scharer ve Eisenbarth, 2004).

Hastalığın seyri ile ilişkili olan bir diğer antikor grubu da; insülin otoantikoru (Insulin Antibodies; IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD) ve protein tirozin fosfataz benzeri antikor (IA-2) olup, β hücresindeki otoimmün yıkımın göstergesidir.

IAA, insülin tedavisi sırasında insüline karşı antikor gelişimini tayin etmek ve preklinik dönemde, T1DM tanısını koymak için kullanılır. IAA yeni tanı alan hastaların yaklaşık yarısında pozitifdir. Diyabet için duyarlılık ve spesifite açısından en önemli gösterge; ICA ve IAA'nın ikisinin birden pozitif olmasıdır (Castano ve ark., 1993).

GAD; beyinde inhibitör transmitter olan ve pankreas adacıklarında parakrin sinyal ileticisi olan gamma aminobütirik asidi sentez eden nöronal bir enzimdir. Pankreas adacıkları, embriyogenez sırasında nöronal krest'ten kaynaklanır. Klinikte GAD, özellikle T1DM takibinde, hastanın aile bireylerinde preklinik dönemin belirlenebilmesi için yapılan araştırmalarda, T1DM uygulanan immünoterapinin izlenmesinde ve etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Castano ve ark.,1993; Ujihara ve ark., 1994; Daw ve Powers,1995; Colman ve ark., 2000).

IA-2, protein tirozin fosfataz benzeri moleküllere karşı özellikle nöroendokrin kökenli (pankreas adacık, beyin) hücrelerde yapılır. IA-2 antikorı, yeni tanı almış T1DM hastaların yaklaşık %60-80'inde ve normal bireylerin %2'inde pozitif bulunur. IA-2 pozitifliği, hastalıktan yıllar sonra da saptanabilir (Verge ve ark.,1998).

2.3.3. Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülin normal bir salınım paterni gösterir. T1DM'de hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insüloopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glikozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsüloopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır. Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glikozüriye neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır. Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Protein sentezi ve lipogenez azalır, anabolik olaylar bozulur. İnsüline karşıt etki gösteren hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (Sperling, 2002).

2.3.4. Tanı

T1DM'nin tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç

değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular olduğunda hemen kan glikozu, idrar glikozu ve idrar ketonuna bakmak gerekir.

OGTT, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal değerlerin üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur (Alikaşifoğlu, 1997).

Tablo III. Diyabetes mellitus'un tanı kriterleri (Craig ve ark.,2009)

- **Diyabet semptomlarına ek olarak rastgele bakılan plazma glikoz konsantrasyonunun ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)* olması.** Rastgele denilerek son yemekten itibaren geçen süreye bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında kastedilmektedir.

Veya

- **Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)**.** Açlık, son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır.

Veya

- **Oral glikoz tolerans testinde (OGTT) yüklemekten 2 saat sonra glikoz konsantrasyonunun ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)* olması.** Bu test WHO tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılmalıdır. Suda erimiş olan 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75g/kg kuru glikoz içerikli glikoz yüklemesi yapılmalıdır.

*karşılık değer venöz tam kan için ≥ 10 mmol/L, kapiller tam kan için ≥ 11.1 mmol/L'dir.

**karşılık değer hem venöz hemde kapiller tam kan için ≥ 6.3 mmol/L'dir.

Tablo IV. Bozulmuş açlık glisemisi ve glikoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri (Craig ve ark.,2009)

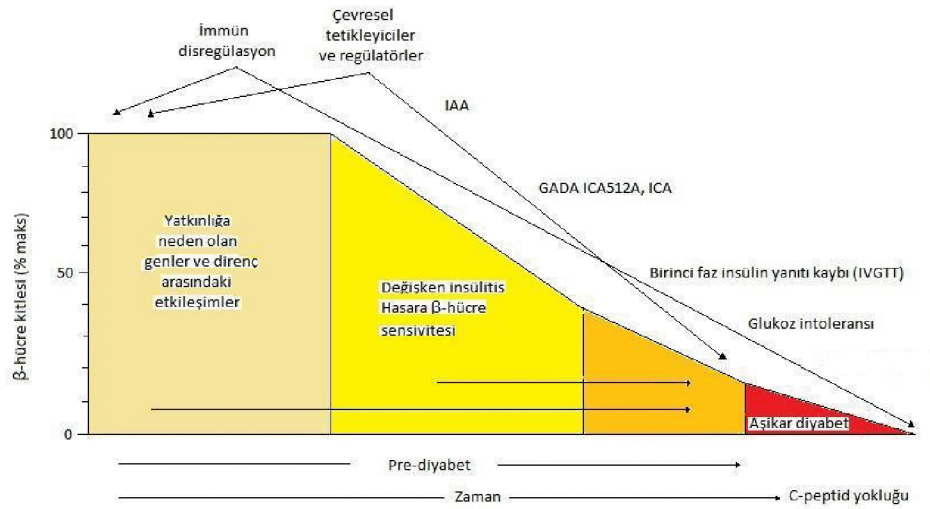
- **Açlık plazma glikozu düzeyine göre kavramlar**
 - o Açlık plazma glikozu < 5.6 mmol/L (100 mg/dl) = normal açlık glikozu
 - o Açlık plazma glikozu 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dl) = bozulmuş açlık glisemisi
 - o Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) = diyabet tanısı (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)
- **OGTT yapıldığında kategorilere karşılık gelen kavramlar**
 - o Yüklemekten 2 saat sonra glikoz < 7.8 mmol/L (140 mg/dl) = normal glikoz toleransı
 - o Yüklemekten 2 saat sonra glikoz 7.8-11.1 mmol/L (140-199 mg/dl) = glikoz tolerans bozukluğu
 - o Yüklemekten 2 saat sonra glikoz > 11.1 mmol/L (200 mg/dl) = diyabet tanısı (tanı mutlaka diagnostik kriterlerle doğrulanmalıdır.)

Glikoz tolerans bozukluğu standardize glikoz yüklemesi sonrası karbohidrat intoleransının dinamik ölçümüdür. Bozulmuş açlık glisemisi ve/veya glikoz tolerans bozukluğu olan hastalar prediyabet olarak değerlendirilir. Çünkü bu hastalarda diyabet

gelişim riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Craig ve ark.,2009). Diyabet, bozulmuş açlık glisemisi ve glikoz tolerans bozukluğu tanı kriterleri Tablo III ve Tablo IV’de verilmiştir.

2.3.5.T1DM gelişim evreleri (Şekil 1)

1-Prediyalet evresi: Bu evrede hiçbir metabolik bozukluk olmayıp genetik yatkınlık HLA-DR, HLA-DQ antijenleri ve potansiyel diyabet genlerinin pozitifliği ile gösterilebilir. Bu evre tetiği çeken çevresel faktörlerin devreye girmesi ile başlar.



Şekil 1.T1DM'in patogenezi ve doğal seyri (Haller ve ark., 2005)

2- Aktif otoimmünite ve erken diyabet evresi: Bu evrede bariz metabolik bozukluk yoktur. Bu dönem ikiye ayrılır. Birinci dönem yeterli insülin sekresyonunun olduğu evre olup, otoimmüniteye ait belirleyicilerin (ICA,IAA,GAD) pozitifliği ile gösterilebilir. İkincisi ise insülin sekresyonunun azaldığı dönemdir. Glikoz toleransı hala normaldir.

3- Glikoz intoleransı ve aşık diyabet evresi: İnsülin sekresyonunun ilerleyici bir şekilde azaldığı dönemdir. Üç döneme ayrılır:

a) Glikoz tolerans bozukluğu: Adacık hücre kitlesinin kaybı yaklaşık %50-80 arasındadır, IVGTT'ye (İntravenöz glikoz tolerans testine) insülin yanıtı azalır, bunu izleyerek OGTT'ye (oral glikoz tolerans testine) yanıtlar bozulur, açlık kan şekeri >110 mg/dl ve OGTT 2.saat yanıtı > 140 mg/dl'dir,

b) Klinik diyabet: Adacık hücre kitlesindeki kaybın %80 ve üzerinde olduğu dönemdir, Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, hiperglisemi ve glikozüri bulunur, Glukagona C- peptid yanıtı bulunur, remisyon beklenir, Açlık kan şekeri >126 mg/dl ve OGTT 2.saat yanıtı > 200 mg/dl'dir,

c) İleri klinik diyabet: Adacık hücre kitlesindeki kaybın %100 olduğu dönemdir. Pankreas insülin içeriği hiç yoktur. C-peptid bulunmaz, klinik seyir ağırlaşır, insülin ihtiyacı artar, antikor titreleri azalır sonunda kaybolur; remisyon beklenmez (Saka, 2003).

2.3.6.Tedavi

Tedavideki genel amaç metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (hipoglsemi, diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati vs.) minimuma indirmektir (Cleary, 2006). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda telefonla ulaşılabilir olunmalıdır (Lifshitz, 2003).

T1DM'li hastalara yaklaşım algoritması (Bilginturan,1997; Clearly, 2006)

1. İnsülin tedavisi
2. Nütrisyonel yaklaşım
3. Egzersiz
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu
5. Hastalık durumlarında yaklaşım
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme
8. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması
9. Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi (Hashimoto tiroiditi, Gluten enteropatisi vs.)
10. Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Tanı sırasında eğitim verildikten sonra poliklinik kontrollerinde bireysel veya toplu olarak eğitimin sürdürülmesi gerekir.

Tedavinin dört önemli basamağı vardır;

1.İnsülin Tedavisi: T1DM, ağır insülin eksikliği ile giden ve yaşamsal fonksiyonların sürdürebilmesi için insülin kullanılması zorunlu olan metabolik bir hastalıktır. Dünyada, şu an için T1DM tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her bir T1DM olgusunun insülin tedavisi olguya ve aile düzenine göre ayarlanmalıdır (Lifshitz,2003; Morales ve ark., 2004; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

T1DM’de ekzojen insülin tedavisinin temel amacı, fizyolojik insülin profilini taklit etmek ve böylece sıkı glisemik kontrol sağlayarak komplikasyonları önlemek veya geciktirmek, hastayı hipoglisemik ataklardan korumak, çocuk ve ailesinin yaşantısına esneklik kazandırmaktır (Bangstad ve ark., 2009).

Günümüzde hayvan kaynaklı insülinler, antijenik yapısından dolayı kullanılmamakta, yerlerini insan insülinine ve analoglara bırakmıştır.

a-İnsan insülinleri

Kısa Etkili İnsülin (regüler insülin): Fizyolojik insülin sekresyonuna göre daha geç zirve yapmaktadır. Regüler insülin, günde iki dozluk tedavi rejiminde orta etkili insülinlerle birlikte veya çoklu doz insülin rejiminde bazal analog insülinlerle yemeklerden 20-30 dakika önce deri altına uygulanır. Pik etki 2-3 saatte oluşur ve etkisi 5-8 saat sürer. Regüler insülin intravenöz yolla uygulanabilir. Ketoasidoz veya pompa tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar (Bangstad ve ark., 2009).

Orta Etkili İnsülinler: Bu insülinler bazal insülin gereksinimini karşılamak için günde iki dozluk rejimde ve çoklu doz insülin rejimlerinde yatmadan önce kullanılırlar. İki ana preparat kullanılmaktadır:

1 -İzofan NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülinler

2-Regüler çinko asetat insülin (insülin çinko süspansiyonları [IZS] veya lente insülinler)

İzofan insülinler hızlı etkili insülinlerle aynı enjektörde, ampulde veya kalemde herhangi bir etkileşime yol açmadan karıştırılabilirler. Fizyolojik insülin salınım profilinin aksine NPH insülinin etkisinin pik yapması ve etki süresinin 24 saatten az olması kullanım güçlüğüne neden olmakta ve gece hipoglisemi riski taşımaktadır (Bangstad ve ark., 2009).

Tablo V. İnsülin tipleri (Bangstad ve ark., 2009)

Zaman	Başlama süresi	Pik etki	Etki süresi
Hızlı etkili analoglar			
Lispro	15-35 dk	1-3 saat	3-5 saat
Aspart	15-35 dk	1-3 saat	3-5 saat
Glulisin	15-35 dk	1-3 saat	3-5 saat
Kısa etkili			
Regüler	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat
Orta etkili			
Semilente(Domuz)	1-2 saat	4-10 saat	8-16 saat
NPH*	2-4 saat	4-12 saat	12-24 saat
IZS Lente Tip	3-4 saat	6-15 saat	18-24 saat
Uzun etkili			
Ultralente	4-8 saat	12-24 saat	20-30 saat
Bazal uzun etkili analoglar			
Detemir	1-2 saat	6-12 saat	20-24 saat
Glargin	2-4 saat	Belirgin pik yok	20-24 saat

*NPH:Neutral Protamin Hagedorn insülin

IZS:İnsülin zinc suspensiyon

Uzun Etkili İnsülinler: Ultralente veya ultratard insülinlerin etkileri 24 saatten daha uzun sürer. Bu preparatların çocuklardaki etki profilleri çok değişkendir ve bazal insülin gereksinimini karşılayabilmek için günde iki kez uygulanmaları gerekebilir (Bangstad ve ark., 2009).

b.İnsülin analogları

Hızlı Etkili Analoglar: Farmakokinetik özellikleri değiştirilmiş olan hızlı başlangıçlı ve çok kısa etkili olan analog insülinler; insülin aspart, lispro ve glulisindir. Bu insülinler ile regüler insülinlere kıyasla hemen yemek öncesi ve hatta yemek sonrası uygulama kolaylığı vardır. Kısa etkili analogların etkileri 15 dakikada başlamakta, 30-60 dakikada zirve etki görülmekte ve etkileri 3-4 saat devam etmektedir. Böylece, normal postprandiyal insülin yanıtına çok benzer bir profil elde edilmektedir. Hızlı etki yemek sonrası hiperglisemi ve gece hipoglisemi azaltır. Hızlı etkili insülinler daha uzun etkili insülinlerle birlikte günde iki kez veya daha sık olarak yemek öncesinde bolus tarzında uygulanırlar. Uygulamadaki esneklik, özellikle çocuklar ve yoğun iş temposundaki erişkinlerde plan dışı beslenme dönemlerinde hızlı etkili analogların avantajı olmaktadır. Ayrıca, yemek aralarında hipoglisemi riskinin daha az olması ara öğünlerin ve kilo artışının daha az olabilmesini sağlamaktadır. Ancak potansiyel karsinogenik ve proliferatif etkileri ile bilgilerin kısıtlı olması gebelerde kullanımını

sınırlamaktadır (Başkal, 2007). Ayrıca lispro ve aspart insülinin orta etkili NPH ile hazır karışım insülin preparatları da bulunmaktadır.

Uzun Etkili Analoglar: Glarjin ve Detemir: Zirve etkisi yapmamaları ve etkilerinin 24 saat sürmesi nedeniyle bazal insülin ihtiyacını için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Glarjin insülinin etkisi 2–4 saatte başlamakta ve pik gerçekleşmeksizin 24 saat sürmektedir. Tedavi esnasında gece hipoglisemi riski düşüktür ve NPH insüline nazaran daha iyi bazal insülin düzeyi ve açlık glikoz kontrolü sağlar. Detemir insülin glargin insüline göre etkisi biraz daha kısadır. Etkisi enjeksiyondan 2–4 saat başlamakta, 6–8 saat sonra bir pik etkisi göstermekte ve etkisi 20–24 saat sürmektedir. Detemir uygulamasında hipoglisemi riski önemli derecede düşüktür ve insülin tedavisinde beklenen kilo artışı riski azdır (Başkal, 2007).

İnsülin Uygulama Yöntemleri

Diyabette insülin tedavisinin temel mantığı, bazal gereksinimleri 24 saat boyunca karşılayacak yeterli insülin sağlanırken, öğünlerin glisemik etkisini karşılayabilmek için bolus tarzda da insülinin (prandiyal insülin) verilmesidir. T1DM’de insülin tedavisi konvansiyonel (split miks rejim) ve intensif tedavi (bazal-bolus) olarak uygulanmaktadır (Sperling, 2002).

Konvansiyonel insülin tedavi rejimi regüler veya çok kısa etkili insülin analogu ve orta etkili insülin (NPH)’nin günde iki kez (sabah kahvaltı öncesi ve akşam yemeği öncesi) kullanılır. İnsülin salınımının fizyolojisine uyum iyi değildir, ancak günde 2 doz uygulanması nedeniyle tercih edilebilmektedir. Bu tedavi rejiminde kontrol edilemeyen hiperglisemiler ve hipoglisemiler daha sık yaşanmaktadır. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu (DCCT) yoğun ve konvansiyonel tedavi gruplarını karşılaştırdığı çalışma sonucunda yoğun tedavinin, iyi glikoz kontrolü sağladığı, kronik komplikasyonları azalttığı ve mevcut lezyonların ilerlemesinde azalma (%35–75) sağladığını bildirmişlerdir (DCCT Research Group; 1993). Bu nedenle günümüzde artık hipoglisemi sıklığı daha az olan, daha esnek yaşam tarzı sunan ve daha fizyolojik olan bazal-bolus tedavi rejimleri kullanılmaktadır.

İntensif (yoğun) insülin tedavisi günde üç veya daha fazla insülin enjeksiyonlarının uygulandığı (çoklu doz insülin uygulaması) ya da devamlı subkutan insülin infüzyonunun (insülin pompası) yapıldığı tedavi rejimleri için kullanılır. Toplam

dozun yaklaşık %40-60'ı bazal insülin ihtiyacıdır. Çoklu doz insülin uygulaması tedavisinde bazal insülin düzeyi uzun etkili insülinlerin günde bir veya iki defa uygulanması ile sağlanırken, prandiyal boluslar kısa etkili insülin veya hızlı etkili insülin analogları ile sağlanır (Cooke ve Plotnick, 2004).

Sürekli cilt altı insülin infüzyon pompası: İnsülin pompasının esası, taşınabilir bir elektromekanik pompa aracılığıyla deri altına sürekli insülin vermeye dayanmaktadır. İnsülin pompası ile bazal insülin sekresyonu hızlı etkili insülin analoglarının sürekli infüzyonu ile sağlanır. Bolus insülin yemeklerden sonra insülin ihtiyacını karşılamak için verilir (Scheidegger ve ark.,2007). İnsülin pompası; yüksek A1C düzeyi olanlar, kan şekerinde aşırı dalgalanmalar görülen, tekrarlayan ağır hipoglisemileri olan, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için risk faktörü olanlar, yaşam kalitesini artırmak için, küçük yaştaki çocuklar, yeme bozukluğu olan adolesanlar, ağır spor yapanlar için tercih edilmesi önerilmektedir (Levitsky ve Mısra, 2010).

Nazal, oral ve inhale insülinler çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan diğer alternatif insülin tedavileridir.

İnsülin Dozu:

Günlük insülin dozu bireye ve zamana göre büyük değişiklikler gösterir. Bu nedenle düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Doğru insülin dozu çocuk veya adolesanda erişilebilen en iyi glisemik kontrolü sağlayan dozdur. Genel olarak ;

1-Kısmi remisyon evresinde insülin dozu < 0,5 Ü/kg/gün

2-Puberte öncesi dönemde (kısmi remisyon evresinin başlangıcında) 0,7-1 Ü/kg/gün

3-Pubertede gereksinim çok artar ve 1-2 Ü/kg/gün'dür (Bangstad, 2009).

2.Beslenme Planı:

Beslenme tedavisinin amaçları:

- Optimum büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve sağlığı koruyabilecek besin öğelerinin uygun miktarlarda alınması
- Bireye yaşam boyu sağlıklı beslenme alışkanlığının kazandırılması
- Mümkün olan en iyi glisemik kontrolün sağlanması ve korunması

- İdeal vücut ağırlığına sahip olması ve bunun korunması
- Akut komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi
- Mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesine yardımcı olunması
- Çocuğun yaşam kalitesini yükseltmek

Diyabetli bir hastaya nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyoekonomik durumu dikkate alınmalıdır (Fiallo-Scharer ve Eisenbarth, 2004; Haller ve ark., 2005).

Günlük beslenme karbohidrat, yağ ve protein bakımından dengeli olmalıdır. **Karbohidratlar:** Toplam kaloringin %55'ini içerir. Karbonhidrat içeriğinin yaklaşık %70'i nişasta gibi kompleks karbonhidratlardan elde edilmelidir; sükröz ve rafineri şekerlerin tüketimi kısıtlanmalıdır. Beslenmede değişim listeleri ve karbonhidrat sayımı şeklinde iki beslenme tipi uygulanmaktadır. Karbonhidrat sayımında esnek beslenme nedeni ile yaşam kalitesi daha iyi olabilmektedir (Morales ve ark., 2004; Alemzadeh ve Wyatt, 2007; Smart ve ark., 2009).

Yağlar: Toplam kaloringin %30-35'ini içermelidir. Hayvansal kaynaklı yağların kullanımı yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Doymuş ve çoklu doymamış yağların oranı %10'dan az ve tekli doymamış yağların oranı %10'dan fazla olmalıdır (Sperling, 2002; Alemzadeh ve Wyatt, 2007; Smart ve ark., 2009).

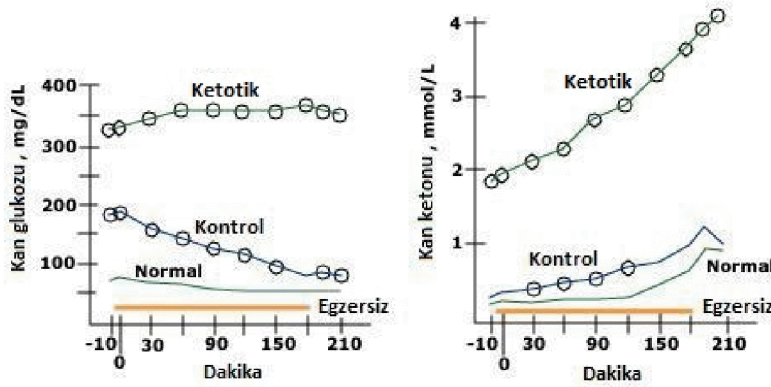
Proteinler: Yüksek protein alımı, böbrek fonksiyonunu etkileyeceğinden toplam kaloringin %10-20'sinin proteinden sağlanması önerilir. Diyabetik nefropatili çocuklarda bu oran %8'e düşürülür. Yaşla birlikte miktarlar azaltılmalıdır (Smart ve ark., 2009).

3.Egzersiz:

Düzenli egzersiz, T1DM'li hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz normal kişilerde kan şekerini düşürücü etki yapar. Ancak hipoglisemiye neden olmaz. Glisemik kontroldeki faydalı etkileri daha çok dokunun insüline olan sensitivitesinin artmasından kaynaklanmaktadır. Ancak kötü kontrollü diyabetik hastalarda egzersizin indüklediği karışık düzenleyici hormonlarda artış nedeniyle plazma glikoz konsantrasyonunda akut artış gibi değişik cevaplar alınabilir.

Egzersize verilen fizyolojik cevaplar diyabetli hastalarda daha değişiktir, egzersiz sırasındaki plazma insulin konsantrasyonlarına ve insulin kullanan hastalarda insulin enjeksiyonlarının yeri ve zamanına bağlıdır. Yeterli plazma insulin konsantrasyonları olan, iyi kontrollü diyabetik çocuklarda plazma glikoz konsantrasyonlarında genellikle normal çocuklardakinden daha fazla bir düşüş olacaktır (Şekil 2). Bu cevaba birçok faktör yol açmaktadır:

- Egzojen insulin durdurulamaz, bu da kas glikoz alımını sağlar ve hepatik glikoz çıkışını engeller.
- Egzersizle ilişkili olarak vücut sıcaklığının ve kan akımının artması subkutanöz depolardan insulin absorpsiyonunu hızlandırır ve bu da plazma insulin düzeylerinde bir artışa neden olur. Bu etki en belirgin olarak enjeksiyonu yeni yapmış kişilerde , egzersiz yapan kol veya bacağı veya yanlışlıkla intramusküler olarak uygulanmışsa görülür.



Şekil 2. T1DM'de egzersizin metabolik etkileri

Egzersizin etkilerinin normal kişiler ve T1DM'li kontrol altındaki veya kötü kontrollü(ketotik) hastalarda karşılaştırması. Egzersiz normal kişilerde ve iyi-kontrollü diyabetik hastalarda kan glikozunu hafifçe düşürmüştür ve kan keton konsantrasyonlarını arttırmıştır. İyi kontrollü diyabet hastalarında egzojen insulin plazma insulin düzeylerinin azalmasını engellediğinden kan glikoz konsantrasyonlarındaki düşüş daha belirgindir, bu da kasın glikoz kullanımını ve hepatik glikoz çıkışını sağlamaktadır. Buna karşın kötü kontrollü diyabetik hastalarda insulin azlığından dolayı kan glikozundaki azalma engellenmektedir ve ketogenezisi arttırmaktadır.

Diyabetli çocuklarda egzersizin başlıca komplikasyonu, egzersiz sırasında veya sonrasında birkaç saat sonra gelişen hipoglisemik reaksiyonlardır. Düzenli egzersizler insülin reseptörlerini artırarak glikoz regülasyonu düzeltir. Kötü metabolik kontrolü olan hastalarda aşırı, ketoasidoz oluşabilir (Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

Genel önlemler:

- Kan glikozunu egzersiz öncesi, egzersiz esnasında ve sonrasında ölçerek sonraki egzersizlerin yönetimi için tahmini değerler elde edilebilir (McCulloh ve Anding, 2009).
- Egzersiz sırasında veya izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa ek kalori almak veya insülin dozunu (%10–15) azaltmak gerekir. Uzun süreli koşma gibi uzamış egzersizlerde insülin dozunun %50 veya daha fazla azaltılması gerekebilir (Bilginturan ve Özkan, 1997; Saka, 2002; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).
- İnsülini egzersizden 60–90 dakika önce egzersiz yapılacak kasın dışındaki bir bölgeye enjekte edilmelidir. Bu sayede insülin absorpsiyonunda artış engellenir. İstirahat halinde karından insülin emilimi kol ve bacaklardan daha fazla olmasına rağmen egzersizde tam tersi olmaktadır.
- Egzersizden 15-30 dakika kadar önce ve egzersiz sırasında 30 dakikada bir ekstra yiyecekler almalıdır (glikoz tabletleri, şekerlemeler veya meyve suyu gibi çabuk emilen karbonhidratlar 15-30 g kadar). Ek karbonhidrat gıdaları, eğer kan glikoz konsantrasyonları <100mg/dL (5.6 mmol/L) ise egzersiz öncesi tüketilmelidir.
- Sıvı alımı artırılmalıdır.
- Altı yaştan küçük ve A1C <%8 olan çocuklarda egzersizden 24-36 saat sonra gecikmiş hipoglisemi riski altındadırlar. Bu durum genellikle yavaş emilen karbonhidratların egzersizden hemen sonra alınmasıyla önlenabilir (McCulloh ve Anding, 2010).

4. Eğitim: Amaçlanan tedavi hedeflerine ulaşmak için gerekli bilgi, beceri ve yaşam alışkanlıklarının verilmesinin yolu eğitimidir.

Son yıllarda beta hücre nakli ve immünoterapi başta olmak üzere genetik çalışmalara ağırlık verilmektedir.

2.3.7. Diyabetli hastanın izlemi

T1DM tanısı almış hastalar poliklinikte yılda en az 3–4 kez veya diyabet tedavisinde güçlükler varsa daha sık değerlendirilmelidir. Her poliklinik kontrolünde bakılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Genel sağlık durumu
- 2- Boy ve ağırlık lm
- 3- İnsülin tipleri, dozu, enjeksiyon araçları ve enjeksiyon yerleri
- 4- A1C lm ile glisemik kontrol durumu
- 5- Beslenme planlanması
- 6- Hipoglisemi atak sıklığı
- 7- Gelişimsel performansı, eğitim durumu, oyun ve spor etkinlikleri, psikososyal durumu

T1DM 'li hastalarda yılda bir kez bakılması gereken parametreler ise aşığıdadır:

- 1- T1DM'e eşlik edebilen Hashimoto tiroiditi ve lyak hastalığı varlığının araştırılması.
- 2- Deri ve ayak sorunlarının değerlendirilmesi.
- 3- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından kan lipit lm, elektromyelografik inceleme, idrarda mikroalbümin tayininin, kan basıncı lmlerinin ve göz muayenesinin yapılması.

Kan Şekeri:

Yaşıa zel ADA kan Şekeri hedefleri (Silverstein ve ark., 2005)

- Yatarken
 - < 6 yaşıında 110-200 mg/dL (6.1-11.1 mmol/L)
 - 6-12 yaşı arası 100-180 mg/dL (5.6-10 mmol/L)
 - 13-19 yaşı arası 90-150 mg/dL (5-8.3 mmol/L)
- Yemekten önce
 - < 6 yaşıında 100-180 mg/dL (5.6-10 mmol/L)
 - 6-12 yaşıında 90-180 mg/dL (5-10 mmol/L)
 - 13-19 yaşıında 90-130 mg/dL (5-7.2 mmol/L)

Glikozillenmiş Hemoglobin (A1C): Glikozun nonenzimatik yolla bağlanarak oluşturduğu glikozillenmiş proteinlerden A1C düzeyi ile yaklaşık 2–3 aylık ortalama glikoz düzeyi değerlendirilebilir. A1C düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde %6'nın altındadır.

Yaşa özel ADA A1C hedefleri (Silverstein ve ark., 2005):

- < 6 yaşında %7.5-8.5
- 6-12 yaş aralığında ≤ %8
- 13-19 yaş aralığında ≤ %7.5

2.3.8. T1DM KOMPLİKASYONLARI

T1DM hiperglisemi ve buna bağlı oluşan komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tedavide insülinin kullanılması hastalarda yaşam süresini uzatır. Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte metabolik ve vasküler birçok komplikasyon görülmeye başlamıştır (Tablo VI).

Tablo VI. T1DM komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Subakut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
-Hipoglisemi -Ketoasidoz -Nonketotik hiperglisemik koma -Kilo kaybı -İnsülin alerjisi -Enfeksiyonlara duyarlılık	-Lipoatrofi, lipohipertrofi -Eklem hareket kısıtlılığı -Osteopeni -Büyüme/gelişme geriliği -Pubertal gecikme ve menstrual bozukluklar -Kognitif fonksiyonlarda bozulma -Katarakt -Hiperlipidemi -Emosyonel bozukluk -Nekrobiosis lipoidika diabetikorum -Glikoz kontregülasyon bozukluğu	1.Mikrovasküler komplikasyonlar -Retinopati -Nefropati -Nöropati 2.Makrovasküler komplikasyonlar -Kardiyopati -SSS nöropatisi

2.3.8.1.AKUT KOMPLİKASYONLAR

HİPOGLİSEMİ

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Diyabetli çocuğun hipoglisemisi hakkında kararlaştırılmış bir değer yoktur. Ancak 3.3-3.9mmol/L (60-

70mg/dL) 'nin altındaki kan şekeri değerlerinde genellikle bireyin şiddetli hipoglisemi riski altında olduğu kabul edilir. ADA çalışma grubu hipoglisemi önlemek ve hipoglisemi bildiriminde tutarlılık sağlamak için insülin tedavisi alan erişkin ve çocuklardaki kan şekerinin 3.9 mmol/L (70mg/dL)'nin altında olmasını hipoglisemi olarak kabul edilmesini önermiştir (Clarke ve ark.,2009).

Başlıca semptom ve bulguları nöroglikopenik (halsizlik, baş ağrısı, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvulziyon ve koma) ve otonom aktivasyon (açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı gibi) sonucu ortaya çıkar. Otonomik aktivasyonun görüldüğü kan şeker düzeyini etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- 1-Çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir.
- 2-Metabolik kontrol ile değişir. İyi kontrollü hastada daha düşük kan şekeri düzeyinde otonomik aktivasyon görülürken; kötü kontrollü hastada daha yüksek kan şekeri düzeylerinde görülür.
- 3- Sık hipoglisemi atağı geçirenlerde otonomik aktivasyonun görüldüğü kan şekeri düzeyi daha düşüktür.
- 4-Uykuda daha düşük kan şekeri düzeyinde otonomik aktivasyon görülür (Sperling, 2002; Clarke ve ark.,2009).

Risk faktörleri:

- Yaş: Daha genç çocuklarda hipoglisemi atakları, aktivite tedavi uyumu daha zor olduğu için risk daha fazladır.
- Glisemik kontrolün derecesi: Sıkı glisemik kontrol hipoglisemi sıklığını artırır.
- İnsülin rejimi: Yoğun insülin tedavisiyle birlikte hipoglisemi sıklığı artmıştır. İnsülin analogları hipoglisemi riskini azaltmada etkilidir (Bangstad ve ark., 2009).
- Egzersiz
- Öğünlerin karbonhidrat içeriği, zamanlaması ve sıklığı: Sabit insülin alan hastalar yemeklerin karbonhidrat içeriği değiştiği sürece glisemik ihtiyaçlarını karşılayamazlar.
- Akut hastalık: İnsülin dozu ayarlanması gerekir.
- Psikolojik ve sosyoekonomik faktörler

Hipoglisemi farkındasızlığı hipoglisemi semptomlarının yokluğu ile karakterize bir durumdur. Uzun süreli diyabeti olan çocuklarda daha sık görülür. Epinefrin yanıtının yetersizliği nedeniyle olur ve rekürren hipoglisemi veya ciddi hipoglisemi riskini artırır. Her hipoglisemi atağından sonra adrenerjik yanıtın ve semptomların görüldüğü kan şekeri düzeyi düşer (Levitsky ve Mısra, 2009).

Tekrarlayan ve uzamış hipoglisemi atakları beyinde kalıcı hasara ve nörofizyolojik zedelenmeye neden olur. Ağır hipoglisemi atakları Elektroensefalogram (EEG)'da anormalliklere ve ikincil epilepsiye neden olabilir (Bognetti ve ark.,1997; Sperling, 2002; Clarke ve ark.,2009). Diyabetes mellitusun erken başladığı küçük çocuklarda adölesanlara göre EEG anormallikleri daha fazla görülür (Bognetti ve ark.,1997).

Hipoglisemi tedavisinde hasta ağızdan alabiliyorsa meyve suyu, limonata veya glikoz tabletleri (3g/10 kg) verilebilir. Ciddi hipoglisemisi olan hasta ağızdan alacak durumda değilse intravenöz yoldan glikoz verilir ve olanak varsa intramusküler veya subkutan glukagon uygulanır(<12 yaş 0.5 mg, >12 yaş 1.0 mg veya 10-30 mcg/kg). Glukagon karaciğerden kısa süreli glikoz salımını uyarır (Clarke ve ark.,2009).

DİYABETİK KETOASİDOZ

Diyabetik ketoasidoz, diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olmasının yanında, çocukluk çağında diyabete bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığı %8.6 bulunurken ölüm oranı %1–2 düzeyinde bulunmuştur. Klasik semptom ve bulguların yanı sıra aşağıdaki biyokimyasal kriterlerin de varlığı ile tanımlanır:

- 1)Kan şekeri >11 mmol/L(~200 mg/dl)
- 2)Venöz pH <7.30 veya serum bikarbonat düzeyi <15 mmol/L
- 3)Ketonüri veya ketonemi (Dunger ve ark., 2004; Wolsfdorf ve ark.,2009).

İnsülin tedavisinin kısmen veya tamamen kesilmesi, travma, ateşli hastalık veya ağır psikolojik stres nedeniyle stres hormonlarındaki artış sonucu gelişir. Diyabetik ketoasidoz dolaşımdaki insülinin azalması ve karşıt düzenleyici hormonların artması sonucunda ortaya çıkar. Glikoz üretimi artışı, periferde glikoz kullanılmaması ile hiperglisemi ve hiperosmolarite olur. Artmış lipoliz sonucunda ketonemi ve metabolik

asidoz gelişir. Hiperglisemi ve asidoza ikincil gelişen artmış diürez dehidratasyon ve elektrolit kaybına yol açar. Hipovoleminin derecesine göre bulgular mukozalarda kuruluk, nabızda hızlanma, ortostatik hipotansiyon, turgorda azalma ve kapiller dolum zamanında uzamadan, ekstremitelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilir. Sıklıkla hipotermi olup ateş saptanması enfeksiyon lehine kuvvetli bir bulgudur (Dunger ve ark., 2004).

Hiperglisemi, glikozüri, ketonemi, ketonüri, artmış anyon gap ile birlikte metabolik asidoz, hipovolemiye bağlı üre azotunda artış, hiperlipidemi, hematokrit artışı ve lökositoz beklenen laboratuvar bulgularıdır.

Diyabetik ketoasidoz acilen müdahale edilmesi gereken hayatı tehdit eden bir tablodur. Mortalite azalmakla birlikte (%0.1-3), genellikle beyin ödemi nedeni ile gelişmektedir (Thao ve ark., 2002).

Tedavinin prensipleri:

- 1- Havayolunun, solunum ve dolaşım fonksiyonlarının denetlenmesi,
- 2- İnsülin tedavisi başlanarak hipergliseminin ve ketoasidozun giderilmesi,
- 3- Sıvı eksikliğinin ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesi,
- 4- DKA'un nedeninin belirlenmesi, enfeksiyonun ekarte edilmesi,
- 5- Tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonlardan dikkatle kaçınmak (beyin ödemi, hiperglisemi, hipokalemi) (Thao ve ark., 2002).

2.3.8.2. SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR

LİPODİSTROFİ

-Lipoatrofi: İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Hastaların %3'ünde görülmektedir. Tekrarlanan insülin enjeksiyon bölgelerinde ve aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi sonucu gözlenmektedir (insulinin lipolitik etkisi). İmmün kökenli olduğu ve immün sistemin lokal aktivasyonunun yağ hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ederek patolojiye neden olduğu öne sürülmektedir (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Al-Mutairi ve ark.,2006). Rekombinant teknoloji ile üretilen insülinlerin kullanımı ile sıklığı azalmıştır (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Cooke ve Plotnick, 2004; Kordonouri ve ark.,2009).

Son zamanlardaki vaka raporları lipoatrofinin lispro, lantus ve pompa kullanan hastalarda geliştiğini göstermiştir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Kordonouri ve ark., 2009). Enjeksiyon bölgelerinin düzenli rotasyonu ile lezyonlar birkaç yıl içinde düzelmektedir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003).

-Lipohipertrofi: Sık görülen bir komplikasyondur. Tekrarlanan enjeksiyon travmalarına ikincil gelişen ve enjeksiyon bölgelerinde görülen cilt altı yağ dokusunun hipertrofisi ile karakterize lokal reaksiyonlardır (Cooke ve Plotnick, 2004; Al-Mutairi ve ark.,2006; Kordonouri ve ark.,2009). Aynı bölgeye uygulanan enjeksiyonlar büyüme faktörlerinin serbest kalmasına neden olarak, dokuda sertleşmeye neden olmaktadır (lipohipertrofi). Bu bölgeler ağrının en az hissedildiği noktalar olduğu için daha çok tercih edilmekte ve bir kısır döngü oluşmaktadır. Bu bölgeler, kozmetik problemlerin yanı sıra, kan şekeri kontrolünün sağlanmasını da güçleştirmektedir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Cooke ve Plotnick, 2004).

NECROBIOSIS LIPOIDICA DIABETICORUM

Diyabet ile ilişkisi ve etiyolojisi tam bilinmeyen nadir görülen bir lezyondur. Sigara, proteinüri ve retinopati ile ilişkisi mevcuttur. Tüm diyabetik hastaların % 0,06-10'unda görülmektedir (Kordonouri ve ark., 2009). Hastaların 2/3'ünü T1DM'li hastalar oluşturmaktadır. Diyabet tanısından yıllar önce de gelişebileceği bildirilmektedir. Herhangi bir yaşta görülmekle birlikte sıklıkla 4 ve 5'inci dekatlarda ve bayan hastalarda daha sık görülmektedir. Sıklıkla bilateraldir ve alt ekstremitelerin ön yüzlerinde görülen, yuvarlak-oval endürasyon gösteren plak benzeri lezyonlardır. Merkezi atrofik ve cilalanmış gibi parlak görünümündedir. Ülserasyon olguların %35'inde gözlemlenebilir. Nadiren enfekte olurlar ve birçok olguda lezyonlar ağrısızdır. Patolojik olarak kollajenin dejenerasyonu ve cilt altı yağ dokusunun granülomatoz inflamasyonu, kapiller bazal membran kalınlaşması ve lümen darlığı ile karakterizedir. Mikrovasküler değişiklikler ile ilişkili olduğu ve nöropatik bulguların eşlik ettiği bildirilmektedir.

Altı-oniki yıllık bir süreçte yavaş yavaş düzelebileceği rapor edilirken, şu an için standart bir tedavisi yoktur. Bugünkü tedavi yaklaşımı olarak steroid tedavisi önerilmektedir. Bunun dışında pentoksifilin, oral aspirin, klorokin ve siklosporin gibi bazı ilaçların tedaviye dirençli olgularda kullanılabileceği bildirilirken, lezyonları ağır

olan olgularda deri greftlerinin de kullanılabileceği bildirilmektedir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Al-Mutairi ve ark., 2006).

BÜYÜME GERİLİĞİ

T1DM'li hastalarda ortalama glikoz kontrolüne rağmen büyüme geriliğinin nadir görüldüğü rapor edilmektedir (Norris ve Wolfsdorf, 2005). Özellikle günümüzde daha fizyolojik insulin analoglarının ve yoğun insülin tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır. Ancak metabolik kontrolü kötü olanlarda büyüme hormon (BH) ve IGF-1 aksında bozukluk söz konusudur. Ortalama glikoz kontrolü ile BH sekresyonu artmakta, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerde (growth hormone binding protein, GHBP) ve büyüme hormon reseptörlerinde azalmanın bazı diyabetli çocuklarda yüksek büyüme hormon düzeylerine rağmen büyüme hızının yetersizliğini açıklayabileceği belirtilmektedir (Saka, 2002; Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005).

PUBERTAL GELİŞİM VE MENSTRUASYON BOZUKLUĞU

Puberteden önce T1DM gelişen çocuklarda diyabetin metabolik kontrol dönemi çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim minimal olarak olumsuz etkilenmektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde diyabet gelişimi cinsel matürasyonu nisbeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda GnRH salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Puberteden sonra diyabet gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir (Kjaere ve ark., 1992; Saterno ve ark., 1997).

Uzun dönem metabolik kontrolü kötü olan diyabetlilerde büyüme geriliği ve puberte gecikmesi görülebilir. Bunun en iyi örneği Mauriac sendromudur. Bu sendrom ilk kez 1930 yılında Mauriac tarafından tanımlanmıştır. Büyüme geriliği, puberte gecikmesi, obezite, hepatosplenomegali (hepatosteatoz) ve dislipidemi en önemli karakteristik bulgularıdır (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005). Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde bu vakalar artık nadiren görülmektedir.

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

T1DM’li hastaların %20’sinde anksiyete bozukluğu görülmektedir. Diyabet yaşı küçük olanlarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Rudolph ve ark.,2002). ADA 8 yaşından büyük T1DM’li hastaların yıllık olarak olası anksiyete ve depresyon açısından çocuk psikiyatristleri tarafından görülmelerini önermektedir (Rudolph ve ark.,2002; Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

YEME BOZUKLUĞU

Adolesan T1DM’li kız olgularda, diyabetik olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005). T1DM’de anoreksia ve bulimia nervosa prevalansının %10-16 olduğu bildirilmektedir. Yeme bozukluğu; kötü metabolik kontrol, mikrovasküler komplikasyonların erken başlangıcı ve ilerleyişi ile ilişkilidir (Norris ve Wolfsdorf, 2005). Özellikle adolesan hastalarda, kilo verme amacıyla insülin dozlarında ve öğünde atlama sık gözlemlenir. Bu nedenle, hedef kan şekerlerine ulaşamayan, açıklanamayan kilo kaybı ve metabolik kontrolde bozulma olan adolesan hastalarda akılda tutulmalıdır (Alemzadeh ve Wyatt, 2007).

KISITLI EKLEM HAREKETİ (LIMITED JOİNT MOBİLİTY)

İlk kez 1974 yılında Rosenbloom tarafından tanımlanmıştır. Kronik kötü glisemik kontrolün göstergesi olduğu öne sürülmektedir. Prevalansı DM’li hastalarda %8–58, diyabetik olmayanlarda ise %12-25’dir. Patogenezinde kollajen proteinlerinin glikozilasyonu sonucu kollajen yıkımının gecikmesi ve buna bağlı periartiküler bağ dokusunda kollajen birikmesi rol oynar. Eklem pasif hareketini önleyen kontraktürlerin gelişmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Erken dönemde ağrısız olan bu kontraktürler ileri dönemde ağrıya ve ciddi fonksiyonel kayıplara neden olabilmektedirler (Rosenbloom ve Frias, 1974; Rosenbloom ve Silverstein, 1996). Sıklıkla elin 5’inci interfalangial ekleminden başlar ve radial bir yayılım gösterir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Kordonouri ve ark.,2009). En sık tutulan eklemler proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemlerdir. El bilek, dirsek, omuz, ayak bilek eklemleri ile boyun ve toraks vertebra eklemleri daha az sıklıkla tutulurlar (Rosenbloom ve Frias, 1974; Rosenbloom ve Silverstein,1996). En iyi

muayene yöntemleri avuç içlerinin aynı hizada birleştirilmesi (Prayer bulgusu) ve masa üstünde avuç içinin düzleştirilmesidir. (Table top test) Bu testlerle interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde ekstansiyon yetersizliği belirlenir (Rosenbloom ve Silverstein, 1996,2003).

Son yıllarda sağlanan metabolik kontrol ile; 1976-1978 ve 1988 yılları arasında yaşları 7-18 arasında olan çocuk ve adolesanlarda kısıtlı eklem hareketi (KEH) prevalansı %31'den %7'ye azaldığı, 1981-1982 ve 2002 yılları arasında %43'den %23'e azaldığı rapor edilmiştir (Infante ve ark., 2001; Lindsay ve ark.,2005).

Kısıtlı eklem hareketi prevalansı üzerine ırk ve cinsiyetin etkisi gösterilemezken DM'nin başlangıç yaşı ve glisemik kontrol kısıtlı eklem hareketi gelişiminde etkilidir. Diyabetes mellitusun başlangıç yaşının geç olması ve kötü glisemik kontrol kısıtlı eklem hareketi gelişimini artırır (Rosenbloom 1990; Silverstein ve ark.,1998).

Eklem kısıtlılığı tedavisi zordur. Glisemik kontrol ayarlanmalı ek olarak pasif avuç germe şeklinde fizyoterapi uygulanmalıdır. Ağrılı bir işlem olan palmar tendon kılıfına kortikosteroid enjeksiyonu ile kontraktürün düzeltilebildiğini gösteren çalışma mevcuttur. Ellerin ileri derecede fleksiyon kontraktürü gelişen hastalarda fleksör digitorum profundus tendonları cerrahi olarak uzatılabilmektedir (Pincelli ve ark.,1997; Frost ve Beischer, 2001).

KATARAKT

Ondokuz yaşın altındaki diyabetiklerin en az % 5'inde görülür (Saka, 2003).

A.Erken Katarakt: Yeni tanı alan semptom süresi uzun olan diyabetik hastalarda ve sıklıkla ketoasidozun iyileşme periyodunda görülmektedir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003). Hipergliseminin düzelmesiyle hızla düzelir (Wilson ve ark.,2007).

B-Geç Katarakt: Uzun dönemde kötü metabolik kontrole bağlı gelişir. Gelişiminde sorbitol yolu (aldoz redüktaz enzim hiperaktivitesi) sorumlu tutulmaktadır (Rosenbloom ve Silverstein,2003).

HİPERLİPİDEMI

İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu VLDL ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma LDL düzeyi artmakta, HDL düzeyi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda sözü edilen lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceği düşünülmektedir.

Hiperlipidemi taraması:

ADA (2003 ve 2005) T1DM'li ≥ 2 yaş çocuklara, pozitif veya bilinmeyen aile öyküsü varlığında ya da ≥ 12 yaş çocuklara (yeni tanı alan hastada glisemik kontrol sağlandığında bir kez) ve normalse sonraki her 5 yılda bir; T2DM'li hastalarda her 2 yılda bir dislipidemi açısından tarama yapılmasını önermektedir (Tablo VII). Tarama aynı zamanda fazla kilolu veya obez çocuklara da yapılmalıdır.

Tablo VII.ADA'nın önerileri (David ve ark.,2008)

	T1DM	T2DM
Başlangıç tarama yaşı (once glycemcic control obtained)	>2 yaşında tanı konulanlarda + aile öyküsü bilinmeyen veya +olanlar; ≥ 12 yaş olanlar (puberte)	Tanıda
Lipidler normalse tekrar tarama	5 yıl	2 yıl
Optimal konsantrasyon	LDL <100 mg/dl HDL >35 mg/dl Trigliserit <150 mg/dl	
Yüksek LDL'nin yönetimi	Hedef LDL <100 mg/dl (2.6 mmol/L)	
Başlangıç tedavi	Glisemik kontrol, diyet, fiziksel aktivite, kilo kontrolü, sigaranın bırakılması	
3-6 ay sonra	LDL >160 mg/dl: medikal tedavi LDL 130-159 mg/dl: Diyet tedavisi başarısızsa diğer risk faktörlerini (kan basıncı yüksekliği, aile öyküsü, sigara içme) değerlendirerek farmakolojik tedavi düşünülebilir.	

Hiperlipidemi, diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. Kabul edilebilir total kolesterol düzeyi <170 mg/dl iken, LDL kolesterol için bu değer <100 mg/dl'dir. Kolesterol düzeyi yüksek saptanan

diyabetli hastada öncelikli tedavi olarak glisemik kontrolün sağlanması, yağ alımının kısıtlanması ve egzersizin artırılması amaçlanmalıdır. Yaşı 10'nun üzerinde olan, diyet tedavisi ile LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dl'nin altına düşürülemeyen, LDL kolesterol düzeyi 130-159 mg/dl arasında olan ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve buna bağlı erken ölüm riski taşıyan olgularda ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir. İlaç başlanan olgularda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'nin altında tutulması amaçlanmalıdır. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Statinler ailesel hiperkolesterolemi tanısı alan olan 10 yaş üzeri erkek çocuklar ve menarş sonrası kız çocuklarda endikedir (American Academy of Pediatrics, 1992; Rosenbloom ve Silverstein,2003; David ve ark.,2008).

OSTEOPENİ

Osteopeni ve osteoporoz çocukluk çağında klinik olarak ciddi sonuçlar doğurmasa da, erişkin çağda yaratacağı problemler nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir komplikasyondur. Son dönemde yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuk ve adolesanlarda kemik mineral dansitesi düşük olarak saptanmıştır (CamposPastor ve ark., 2000).

İnsülin anabolik bir hormondur ve osteoblastlardan nükleotid sentezini uyarır ve membranöz kemikte aminoasit birikmesini sağlar. İnsülin benzeri büyüme faktörü kemikte kollajen yapımını ve iskelette kalsiyum birikmesini arttırır. İnsülin ekliğinde ise yeterli kemik matriksi yapılamaz ve kalsifikasyon sağlanamaz (Kahn ve Weir, 1994).

Diyabetes mellituslu hastalarda osteopeni ve osteoporoz insidansı kesin bilinmemektedir. Hastalık başlangıcındaki osteopeni, uzun hastalık süresi, insülin benzeri büyüme faktörünün azalması, kötü glisemik kontrol, kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar, diyabetik komplikasyonlar (anjiyopati, nöropati, nefropati,...) kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklere neden olur (Thraillkill ve ark.,2003).

2.3.8.3.KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirir.

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR: Mikrovasküler sistemdeki değişiklikler nefropati, retinopati ve nöropatiye neden olur.

Etiyopatogenez

T1DM’de mikrovasküler sistemdeki primer patolojik değişiklik bazal membran kalınlaşması olup membran permeabilitesinde değişiklik ve kan akımında bozulma da buna katkıda bulunur. Kapiller damarlardaki değişiklikler tüm vücut damarlarında olmakla beraber en çok böbrek, retina ve sinir dokusunda meydana gelir. Mikrovasküler komplikasyona neden olan mekanizmalar Tablo VIII’de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarında rol oynayan mekanizmalar

1-Glukotoksik mekanizma
a-Non-enzimatik glikozilasyon
b-Poliol yolu
c-Myoinositol yolu
d-Redoks potansiyelinde değişiklik
e-Protein C kinaz ve DAG
2-Hemodinamik faktörler
3-Hipertansiyon
4-Hormonal faktörler
5-Genetik faktörler
6-Çevresel faktörler

1.Glukotoksik Mekanizma: Komplikasyonların etiyopatogenezinde en çok 'glukotoksik teori' kabul edilmektedir. Bu komplikasyonlar diyabeti kontrolsüz olan hastalarda daha sık görülmektedir. Diyabetin komplikasyonlarının oluşmasında rol oynayan ve hiperglisemiye bağlı gelişen etki mekanizması Şekil 3'de gösterilmiştir.

a- Non-enzimatik glikozilasyon: Artmış olan glikoz damar duvarı, lens, sinir dokusu ve eritrositlerde birikir ve kollajen, lens, kristalin, miyelin ve lipoproteinlere non-enzimatik yolla bağlanır. Başlangıçta bu kontrolsüz glikozilasyon geri dönüşümlüken hipergliseminin kronikleştiği durumlarda geri dönüşümsüz hale gelir ve proteinlerin yapısının dolayısıyla fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Dolaşımdaki proteinler

dışında retina, lens, glomerül bazal membranı, aorta, koroner arter ve femoral sinir diyabetik hastalarda en sık glikolize olan dokulardır.

Kollajenin glikozilasyonu sonucu glomerüler bazal membran kalınlaşır ve permeabilitesi bozulur. Bazal membran kalınlaşması özellikle nefropati ve retinopati gelişmesinden sorumludur. Lensin kristal proteinlerinin glikozilasyonu protein molekülleri arasında sülfid bağlarının artmasına, kristal proteininin agregasyonuna ve katarakt oluşumuna neden olur.

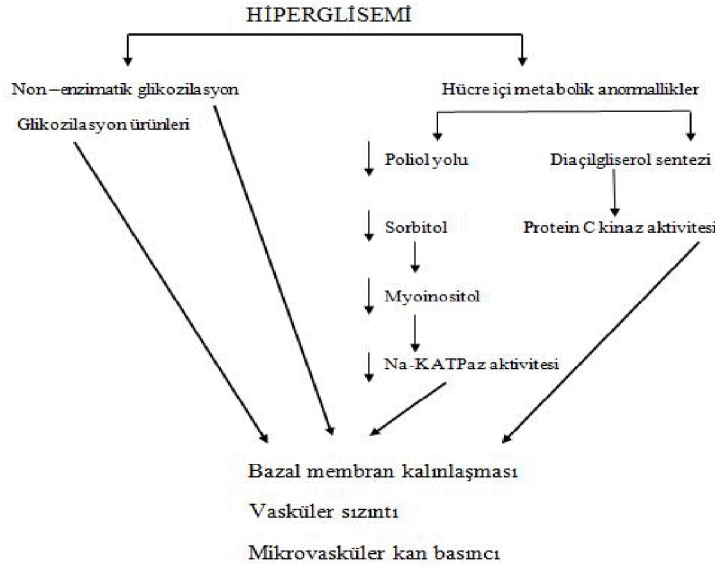
b- Poliol Yolu: Hiperglisemi sonucu glikozdan aldoz redüktaz enzimi ile sorbitol yapımı artar. Aldo redüktaz enzimi retina, böbrek papillası, Schwann hücreleri ve aortada bulunur. Bu hücrelerde sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığı ile fruktoza çevrilir. Sorbitolün fruktoza çevrilmesi yapımına göre daha yavaş gerçekleşir ve hücre içinde sorbitol birikir. Sorbitol kolay diffüze olamadığı için nöronal ve vasküler hücrelerde birikerek ozmotik etki ile hücre içine su çeker ve hücrelerin şişmesine yol açar. Retinopati ve nöropati oluşumundan polioller sorumlu tutulmuştur. Fakat bu mekanizma periferik sinir, retina ve böbrek glomerüllerindeki patolojik değişikliklerin oluşmasında tek başına yeterli değildir.

c- Myoinositol Yolu: Myoinositol şeker kökenli bir alkoldür ve membranın yapı taşı olan fosfolipidlerin önemli bir parçasıdır. Üç boyutlu yapısı glikoz molekülünün üç boyutlu yapısıyla büyük bir benzerlik gösterir. Bu nedenle hiperglisemide miyoinositol taşıyıcıları ve glikoz arasında bir kompetisyon olur. Periferik sinir, retina, glomerül ve barsakta miyoinositol transportu bozulur ve hücre içi miyoinositol düzeyi azalır. Myoinositolün azalması fosfoinozitol metabolizmasını baskılayarak Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu da sinir hücrelerinde enerji kullanımını azaltarak fonksiyon bozukluğuna ve yapısal değişikliklere neden olur.

d- Redoks Potansiyelindeki Değişiklikler: Hiperglisemiye bağlı redoks potansiyelinde değişiklikler oluşur. Glikolizis ve polioli yolu ile oluşan NADH/NAD oranı artar. Bu oranın artması diğer metabolik yolları etkiler, diaçilgliserol(DAG), DNA tamiri ve yağ asidi oksidasyonu bozulabilir.

e- Protein C Kinaz (PKC)ve Diaçilgliserol(DAG): PKC bütün hücrelerde bulunan büyüme faktörleri ve hormonların sinyal iletiminde rol oynayan bir izoenzimdir. Protein C kinaz enziminin vasküler fonksiyonlar üzerinde düzenleyici rolü vardır. Diaçilgliserol

protein C kinazı aktive eder ve hiperglisemide diaçilgliserol sentezi artması ile protein C kinaz aktivitesi artar. Buna bağlı olarak kontraktilite, kan akımı, bazal membran kalınlığı gibi vasküler fonksiyonlar etkilenir.



Şekil 3. Hipergliseminin toksik etki mekanizması

2.Hemodinamik Faktörler: Hemodinamik faktörler de diyabetin geç komplikasyonlarının oluşumunda etkili olmaktadır. Diyabetik hastalarda protein ve kollajenin glikozilasyonu, bazal membranda oluşan morfolojik ve yapısal değişikliklerden primer sorumlu tutulmaktadır. Vasküler yapılardaki değişiklikler şöyle özetlenebilir:

1.Kan viskozitesinde artma; eritrosit membranının glikozilasyonuna bağlı eritrosit fleksibilitesi bozulur.

2.Vasküler permeabilitede artış; damar endoteli disfonksiyonuna bağlı permeabilite artışı sonucu damar dışına protein sızıntısı olur. Damar dışına sızan proteinler bazal membranda birikerek yapısının ve fonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olur.

3.Kan akımında artış ve damar kontraktilitesinde bozulma; kötü metabolik kontrollü DMli hastalarda erken dönemde böbrek, beyin ve periferik dokulara giden kan akımında artış olur. Bu durumdan otoregülasyonun bozulması sorumlu tutulmaktadır.

4.Koagülasvon Bozukluğu: Diyabetes mellituslu hastalarda endotel hücrelerinde prostosiklin yapımı azalırken, glikozilasyona bağlı olarak Von Willebrand Faktör ve trombosit agregasyonu artmaktadır ve bu tromboz eğilimini artırır.

3.Hipertansiyon: Epidemiyolojik çalışmalar, hipertansiyon ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Mikrovasküler komplikasyonların geliştiği T1DM'li hastaların kan basıncı yüksekliği ile retinopati ve mikroalbuminüri arasında pozitif bir ilişki vardır. Kan akımının artışı ve efferent arteriollerde basıncın artması nefropati gelişiminde önemli rol oynar (Kahn ve Weir, 1994; Güler ve ark.,1997).

4.Hormonal Faktörler: Bazal membran kalınlaşması, proliferatif retinopatide yeni damarların meydana gelmesi doku büyüme faktörlerinin (insülin like growth faktör, fibroblast büyüme faktörü, trombosit büyüme faktörü vb.) etkisiyle olmaktadır (Güler ve ark.,1997). Çocuklarda mikrovasküler komplikasyonların sıklığı puberte sonrası dönemde prepubertal hastalık süresinden bağımsız olarak artar. Bunun sebebi puberte dönemindeki seks steroidlerindeki ve büyüme hormonu (GH) değişikliklerdir (Aydın, 1997).

5.Genetik Faktörler: Bazı çalışmalarda T1DM'li çocukların ailesinde de bazal membran kalınlaşması olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genelde iyi metabolik kontrollü DM'li hastalarda da mikrovasküler komplikasyonların gelişimi az da olsa görülmektedir. Bunlara dayanarak mikrovasküler komplikasyon gelişmesinde metabolik etkilerin yanısıra genetik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

6.Çevresel Faktörler: Çalışmalarda fiziksel aktivite azlığı, düzensiz diyet, stres ve sigaranın mikrovasküler komplikasyon oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Kahn ve Weir, 1994; Güler ve ark.,1997).

DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati, diyabetli hastaların %20-40'ında ortaya çıkar ve son dönem böbrek yetersizliğinin önde gelen nedenidir. Başlangıçtan 20 yıl sonra, çocukluk döneminde başlayan T1DM'li vakalarının %20-30'unu, T2DM'li vakalarının ise %15-20'sini etkilemektedir. T1DM'li hastaların en sık (%50) ölüm nedenidir. Nefropati riski, 25–30 yıllık bir süreç içinde diyabetin süresiyle artar. Nefropati riski diyabetin süresi, metabolik kontrolün derecesi ve esansiyel hipertansiyona olan genetik yatkınlıkla

ilişkilidir. Aile öyküsünün olması, erkek cinsiyet, sigara ve retinopati varlığı diğer risk faktörleridir. T1DM'li hastaların %30-40'ı son evre böbrek hastalığı gelişir (Alemzadeh ve Wyatt,2007).

T1DM'lu hastalarda cinsiyet, puberte, A1C düzeyi, tanı yaşı ve süresi mikroalbuminüri prevalansını etkiler. Puberte döneminde kız hastalarda mikroalbuminüri riski artmakla birlikte kalıcı böbrek hastalığı gelişme riski erkeklerde daha fazladır (Korkmaz ve ark.,1997). Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakta, 10-18 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda % 40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun görüldüğü bildirilmektedir (Twyman ve ark.,2001). Beş yaş altında T1DM tanısı almış ve prepubertal DM süresi uzun olan hastalarda puberte öncesinde mikroalbuminüri gözlenmiştir (Borch-Jhonsen ve ark.,1986; Schultz ve ark.,1999). Puberte öncesi DM'a yakalanan hastalarda nefropatinin daha uzun sürede geliştiği bildirilmektedir. Puberte öncesi tanı alanlarda ortalama 14 yılda son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkarken, 12–20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre ortalama 8 yıla inmektedir (The Diabetes Control and Complication Research Group,1994). Puberte gelişmeden önce T1DM tanısı alan hastalarda latent dönemde olan mikroalbuminüri, pubertenin başlaması ile hızla gelişir. Puberte gelişimi ile kan şekeri regülasyonunun bozularak A1C düzeylerinin artması ve pubertede oluşan hormon değişiklikleri mikroalbuminüri prevalansının artmasından sorumlu tutulmuştur (Lavson ve ark., 1996; Barcai ve ark., 1998).

Klinik Evrelendirme

Mogensen ve arkadaşları tarafından geliştirilen evrelendirme tablosu;

Evre I.Glomeruler Hiperfiltrasyon ve Renomegali

Evre II.Erken Glomerüler Lezyon

Evre III.İncipient (Yerleşmekte Olan) Diyabetik Nefropati (Mikroalbuminürik Evre)

Evre IV.Klinik Diyabetik Nefropati

Evre V.Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Evre I: Renal Hipertrofi ve Hiperfiltrasyon: Diyabetes mellitus tanısı alanların %25'inde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normalin üst sınırında veya normale göre %20–40 artarken, %9–14'ünde renal plazma akımı(RPA) artmış bulunur. Glomerüler ve

tubuler hipertrofiye bağılı böbrek boyutları da yaklaşık %20 büyümüştür. GFH artışın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte hiperglisemi, insülin eksikliği, artmış glukagon ve growth hormon düzeyleri, artmış keton cisimleri, diyetle protein fazlalığı, glomerulopresin sekresyonu, artmış kinin yapımı, artmış atrial natriüretik peptid yapımı ve volüm ekspansiyonunun GFH artışına katkıda bulunduğu düşünülür. Sağlanan iyi metabolik kontrol ile bu dönemdeki değişiklikler geri dönebilir. Ancak hastaların %25-40'ında kan şekeri kontrol düzeyinden bağımsız olarak GFH yüksek düzeyde seyredebilir. Bu hastalarda ileride nefropati gelişme riski 20 kez daha fazladır (Aydın, 1997).

Evre II: Asemptomatik Dönem (Erken Glomerüler Lezyon): GFH yüksek olarak kaldığı ve devam ettiği bir evredir. Glomeruler bazal membranda kalınlaşma tanıdan sonraki 18-24.aylarda gelişmeye başlar ve 3-5 yılda belirgin olabilir. Glomeruler mezengeal matriks kalınlaşması tanıdan 2-3 yıl sonraki dönemde görülmeye başlar. Kan basıncı ve albüminüri henüz normal düzeydedir. Bu devrede renal tutulumun tek klinik bulgusu egzersiz ile uyarılmış mikroalbuminüridir. GFH normal veya artmış olabilir. Bu dönem 4-5 yıldan 15 yıla kadar sürebilir (Akçay ve Bereket, 2008).

Evre III: İncipient (Yerleşmekte olan) Diyabetik Nefropati (Mikroalbuminürik devre): Diyabetik nefropati gelişiminde en kritik dönemdir. İdrarla günlük albumin atılımının 20-200 µg/dk(30-300 mg/gün) olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Hipertansiyon, hiperglisemi, egzersiz, üriner enfeksiyonlar ve protein yüklenmesi AER (albumin excreting)arttırabilir. Diyabetli hastaların %25-40'ında 5-15 yıl içinde kalıcı mikroalbuminüri gelişir ve bu hastaların %40'ında hipertansiyon vardır (Aydın, 1997). Mikroalbuminüri varlığı hemen her zaman ağır nefropatiye ilerlemeyi göstermez. Hipertansiyon ve mikroalbuminürinin birlikte varlığı, tek başına mikroalbuminüri varlığına göre daha kötü prognostik faktördür (Glastras ve ark., 2005). İzole mikroalbuminüride 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak rapor edilmektedir (Perkins ve ark.,2003). Histopatolojide bazal membran kalınlaşması ve mezengial volüm artışı daha da belirgindir (Akçay ve Bereket, 2008).

Evre IV: Klinik Diyabetik Nefropati: İdrarla albumin atılımı 200µg/dk'yı (makroalbuminüri) geçmiştir. Makroalbuminüri insidansı 15-20 yıllar arasında en yüksek düzeye ulaşır. İdrarla albumin atılım hızı giderek artar ve 2500 µg/dk'a ulaşır; bu

masif proteinüri nefrotik sendroma yol açabilir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme süresini yaş, cinsiyet, hastalık süresi, proteinüri derecesi etkiler. Bir çok çalışmada A1C düzeyi ile GFH düşüş hızı arasında ilişki olduğu belirtilmesine rağmen bu kesin değildir. Diyastolik kan basıncı ile GFH arasındaki ilişki daha belirgindir. Renal yetmezlik yerleştikçe kan basıncı giderek yükselir. Bununla birlikte hastaların %25'inde tansiyon normal olabilir. Glomerüllerde diffüz skleroz vardır (Aydın, 1997).

Evre V: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Tanıdan 25 yıl sonra görülme oranı %30–40 olarak rapor edilmektedir. Aşkar nefropati dönemine giren hastaların %75'inde 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Glomerüllerin çoğu tutulmuştur. GFH 10 ml/dk altına düşmüştür. Zamanla kronik böbrek yetmezliği gelişir (Aydın, 1997).

Diyabetik Nefropati Taraması

İdrarda albümin atılımının artması ve sürekli yüksek olması diyabetik nefropati gelişiminin habercisidir. Nefropatinin klinik olarak erken bulgusu mikroalbüminüridir (Donaghue ve ark.,2009). 24 saatlik idrar toplama yöntemi albumin ve kreatininin birlikte ölçümüyle klinikte pratik bir standart sağlar (Shield ve ark.,1995). 3–6 aylık periyodlarla bakılan iki veya üç idrar örneğinde aşağıda belirtilen değerlerin tespit edilmesi mikroalbüminüri olarak tanımlanır;

- 24 saatlik idrar örneğinde albümin atılım hızı 20-200 µg/dakika veya 30-300 mg/gün
- Spot idrar (sabah ilk idrarı) albümin konsantrasyonu 30-300 mg/L
- Spot idrarda albümin/kreatinin oranı 2.5-25 mg/mmol erkeklerde ve kadınlarda 3.5-25 mg/mmol (daha az kreatinin atılımından dolayı) (Donaghue ve ark.,2009).

Diyabetes mellitusa bağlı mikroalbüminüri demek için idrarla protein atılımını geçici olarak etkileyen faktörlerin (ateş, egzersiz, konjestif kalp yetm., ACE kullanımı...) dışlanması gerekmektedir (Donaghue ve ark.,2009).

Mikroalbuminüri taraması;

- 9 yaşında diyabet gelişenlerde hastalık başlangıcından 5 yıl sonra ve daha sonra yılda bir kez

- 11 yaşında diyabet gelişenlerde hastalık başlangıcından 2 yıl sonra ve daha sonra yılda bir kez

yapılması önerilmektedir (Donaghue ve ark.,2009).

Diyabetik Nefropatide Tedavi

Diyabetik nefropatide koruyucu tedavi böbrek hasarlarının klinik nefropati düzeyine erişmeden önce, mikroalbuminürik dönemde saptanması ilkesine dayanmaktadır. İzole mikroalbuminüride 6 yılda spontan gerileme oranı %58, ilerleme oranı %15 olarak rapor edilmektedir (Perkins ve ark.,2003). Gerilemede etkili olan en önemli faktörler mikroalbuminüri süresinin kısa olması, A1C düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyonun olmaması, kolesterol-trigliserid düzeylerinin düşük olmasıdır (Scott ve ark.,2001).

1.Glisemik Kontrol: Metabolik kontrolün düzenlenmesi ve hipertansiyonun kontrolü nefropatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış patolojinin ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Epidemiyolojik gözlemler kötü glisemik kontrolü olan hastalarda nefropati gelişme riskinin dört kat fazla olduğunu göstermektedir (Aydın, 1997; Glastras ve ark.,2005).

2.Kan Basıncının Kontrolü: Diyabetik nefropati gelişmiş hastalarda normal ya da azalmış GFR ile birlikte kan basıncında belirgin yükselme vardır. Kan basıncının kontrol altına alınması ile albumin atılımında azalma olur (Donaghue ve ark.,2009). Proteinürisi olmayan diyabetik hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg altında tutulmalıdır. Mikroalbuminürisi veya aşık proteinürisi olan hastalarda biraz daha düşük kan basıncı hedeflenmelidir.

Mikroalbuminürisi olan hastalarda ilk tercih edilecek antihipertansif ilaç ACE inhibitörleri olmalıdır. ACE inhibitörleri ile tam iyileşme olmasa da diyabetik nefropatinin ilerlemesi yavaşlar. ACE inhibitörleri ile tedavide öksürük, hiperkalemi, baş ağrısı gibi yan etkiler görülürse anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Anjiotensin II reseptör antagonistlerinin klinik olarak yararlılığı ACE inhibitörleriyle benzerdir, ancak çocuklarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Albuminüri kaybolana veya maksimum ilaç dozuna ulaşana kadar ilaç dozu artırılmalıdır (Akçay ve Bereket,2008; Donaghue ve ark.,2009). Antihipertansif tedavi; diyabetik nefropatinin ilerlemesini önlemekte,

mikroalbuminürinin erken döneminde başlanırsa nefropati gelişmesini engellemekte en azından klinik bulgularını geciktirmektedir (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Norris ve Wolfsdorf ,2005; Donaghue ve ark.,2009).

3.Diyet: Yüksek proteinli -yağlı diyetten, sigaradan kaçınmak nefropati ilerleyişinin durdurulması veya gelişiminin önlenmesinde önemlidir (Scott ve ark.,2001; Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Norris ve Wolfsdorf ,2005). Diyetle proteinin kısıtlanması mikroalbuminüri, aşık proteinüriyi ve GFH'da düşmeyi azaltabilir (Slama, 2003).

DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetiklerin yaşam süresinin uzaması nedeniyle diyabetik retinopatiye bağlı görme kayıpları körlük nedenleri arasında ön sıralardadır. ABD’de 20–74 yaş arasında diyabetik retinopati en sık körlük nedeni olarak bildirilmektedir. Diyabet süresi 30 yılı aşmış olanların %12’sinde retinopatiye bağlı körlük görülmektedir. Diyabetik hastalarda retinada patolojik bulguların görülebilmesi için anormal metabolizma durumunun 5-10 yıl gibi uzun bir süre mevcut olması gerekmektedir (Falck ve ark.,1996).

Tanı anında görülme prevalansı T1DM’de % 0-3’tür (Poulaki ve Miller,2006). Prepubertal dönemde görülmesi nadirdir. Prepubertal ve pubertal diyabet süresi aynı olan hasta grupları karşılaştırıldığında, pubertal dönemde görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. T1DM’li hastalarda pubertal hormonal değişimlere bağlı olarak retinopatide ilerleme gözlenmektedir (Falck ve ark., 1996).

Metabolik kontrol, hipertansiyon ve genetik; retinopati için risk faktörüdür. Retinopatinin HLA DR4, DR3 ile ilgisi olduğu bildirilmiştir. Retinopati gelişmesinde en önemli faktör hiperglisemi ve bunun süresidir (Chase ve ark.,1989; Korkmaz ve ark.,1997).

Sınıflandırılması Ve Oftalmolojik Özellikler: Diyabetik retinopatinin oluşması kompleks bir olaydır; temelde retinal damarlarda 2 değişiklik görülür.

1.Anormal geçirgenlik

2.Vasküler oklüzyonla birlikte iskemi ve yeni damar oluşmasıdır.

Diyabetik retinopati nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere iki evreye ayrılabilir (Tablo IX). Eskiden basit retinopati (zemin retinopatisi),

preproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak sınıflandırılıyordu. Günümüzde klinikte hasta takibinde yetersiz kalması nedeniyle ETDRS'nin (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) yaptığı yeni sınıflama kullanılmaktadır.

Tablo IX.Diyabetik retinopati sınıflandırılması (Aiello, 2003)

1.Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

- a.Hafif NPDR
- b.Orta NPDR
- c.Şiddetli NPDR (Preproliferatif DR)
- d.Çok şiddetli NPDR

2.Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

- a.Erken PDR
 - b.Yüksek risk PDR
 - c.Şiddetli PDR
-

-Nonproliferatif retinopati evresinde lezyonlar yalnızca retina içinde sınırlıdır NPR' ye neden olan patofizyolojik mekanizmalar şunlardır: retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilitede artış, retinal kan akımında değişiklikler ve intraretinal mikrovasküler anomalilerdir. Bu mekanizmaların hepsi retinal iskemiye yol açar. NPR ılımlı, orta, şiddetli ve çok şiddetli şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre tedavi yöntemi belirlenir. NPR'de görme kaybı primer olarak maküler ödeme bağlıdır

Bu evrede oftalmoskopik ve anjiyografik olarak görülen lezyonlar;

- Venöz dilatasyon
- Mikroanevrizmalar
- Retina içi kanama
- Sert eksuda (lipit ve proteinaz materyal kaçağı)
- Yumuşak eksuda
- İntraretinal mikrovasküler anomali
- Venöz değişiklikler
- Arterioller tıkanıklıklar veya iskemik (hipoksik, nonperfüze) retina alanları

. -Proliferatif retinopatideki lezyonlar sadece retina içinde sınırlı değildir, vitrus içine doğru da gelişir. Retinal hipoksiye cevap olarak vasküler endotelial growth

faktör(VEGF), eritropoetin gibi vazoproliferatif faktörlerle oluşan yeni damarlar PDR'nin ayırt edici özelliğidir. Bu yeni oluşan damarlar optik sinir veya makülada ortaya çıkabilirler ve kolaylıkla rüptüre olarak vitröz hemorajiye, fibrozise ve retina dekolmanına yol açabilirler. Sonunda aköz humörün gözdeki akışını engelleyerek akut glokoma neden olabilir. NPDR evresindeki lezyonlara ek olarak PDR evresinde görülen lezyonlar:

- Yeni damar oluşumu
- Fibröz(glial) doku proliferasyonu
- Retina önü ve vitreus kanamaları
- Retinal traksiyonlar
- Retina dekolmanı
- Glokom

NPRP'si olan her hastada proliferatif retinopati gelişmez ancak nonproliferatif hastalık ne kadar ağırsa 5 yıl içinde proliferatif retinopati gelişme riski o kadar yüksektir. Proliferatif retinopatinin şiddeti erken, yüksek risk ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılır. Erken PDR'de yeni damar oluşumu vardır. Erken evreden yüksek riskli evreye progresyon 5 yılda %75'dir. Yüksek risk PDR optik diskin orta veya şiddetli derecede yeni damar oluşumu olarak tanımlanır. Tedavi edilmeyen yüksek risk proliferatif retinopati 5 yılda % 60 oranında görme kaybına neden olur (Aiello, 2003; Akçay ve Bereket, 2008; Fraser ve D'Amico, 2009).

Maküler ödem: Retinal kalınlaşma ve makülayı da içeren ödem olarak tanımlanan maküler ödem; diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir. Maküler ödem 3 yıl içinde %25 sıklıkta orta dereceli görme kaybı ile ilişkilidir (Akçay ve Bereket, 2008).

Klinik Özellikler: Diyabetik retinopatisi olan hastaların çoğunluğunda geç evrelere kadar semptomlar genelde görülmez. Vitröz kanamaya bağlı göze perde inmesi, vitröz kanamanın rezolüsyonuna bağlı görülen uçuşmalar, maküler ödem varlığında refraksiyon kusurları ile düzeltilemeyen görme kayıpları gibi değişik semptomlar olabilir.

Diyabetik Retinopati Taraması

Retinopati için en sensitif tanı metodları stereoskopik fundal fotoğrafı ve floresein anjiografidir. Retinayı tam olarak görüp değerlendirebilmek için dilate fundoskopik muayenin yapılması gerekmektedir. Dilatasyon yapılmayan muayaneler sırasında varolan retinopatiler atlanabilmektedir (Donaghue ve ark.,2009).

Diyabetik retinopati taraması;

- 9 yaşında diyabet gelişenlerde hastalık başlangıcından 5 yıl sonra ve daha sonra yılda bir kez
- 11 yaşında diyabet gelişenlerde hastalık başlangıcından 2 yıl sonra ve daha sonra yılda bir kez yapılması önerilmektedir (Donaghue ve ark.,2009).

Diyabetik Retinopatide Tedavi

Diyabetik retinopatinin en etkili tedavisi önlemedir. Hem T1DM'de hemde T2DM'de yoğun glisemik kontrol retinopati gelişmesini belirgin olarak geciktirir ve retinopati ilerlemesini yavaşlatır. DCCT ve diğer bazı çalışmalardan elde edilen veriler yoğun insülin tedavinin ilk bir yılında diyabetik retinopatiyi geçici olarak kötüleştirebileceği bildirilmiştir. Bu progresyon geçicidir ve uzun vadede glisemik kontrolde iyileşme diyabetik retinopati sıklığında azalma ile ilişkilidir (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994; Akçay ve Bereket,2008). İlerlemiş retinopati ise iyi metabolik kontrol ile düzeltilemez (Korkmaz ve ark.,1997).

Günümüzde diyabetik retinopatinin tedavisinde en etkili yöntem lazer fotokoagülasyon tedavisidir. Fotokoagülasyon ile lokal olarak anormal damarlar yok edilir (Donaghue ve ark.,2009). Trombosit agregasyonunun artışı ve retinal damarların tıkanmasını önlemek için verilen salisilat tedavisinin etkinliği saptanmamıştır. Aldoz redüktaz inhibitörleri, büyüme hormonu antagonistleri, AGE inhibitörleri, VEGF inhibitörleri gibi henüz denenen tedaviler mevcuttur (Akçay ve Bereket,2008; Donaghue ve ark.,2009).

DIYABETİK NÖROPATİ

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık %50'inde görülen diyabetik nöropati, iyi glisemik kontrol ile çocukluk ve adolesan yaş grubunda nadir görülen bir komplikasyondur (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Norris ve Wolfsdorf,2005). İleri

yaş, diyabetin süresi, kötü metabolik kontrol, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL, mikrovasküler komplikasyonların varlığı polinöropati için risk faktörü oluşturur (Rosenbloom ve Silverstein,2003; Solomon ve ark.,2006).

Diyabetik nöropati; polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati şeklinde görülebilir. Semptomlar genellikle yavaş gelişir ve etkilenen sinirlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Akçay ve Bereket,2008).

Polinöropati/Mononöropati: Diyabetik nöropatinin en sık şekli distal simetrik polinöropatidir. En sık distal duysal kayıp ile kendini gösterir. Hiperestezi, parestezi ve ağrı da olabilir. Fizik muayenede duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde kayıp ve anormal pozisyon duygusu saptanabilir. Parestezi karakteristik olarak ayakta başlayan ve proksimale doğru yayılarak uyuşukluk, karıncalanma, iğnelenme veya yanma olarak hissedilir. Bu hastaların bazılarında nöropatik ağrı gelişir. Nöropatik ağrı bazen glisemik kontrolde iyileşme sonrası görülür. Ağrı tipik olarak alt ekstremitelerde, genellikle istirahat halinde olur ve geceleri şiddetlenir. Diyabetik nöropati ilerlediğinde ağrı hafifler ve sonrasında kaybolur ancak alt ekstremitelerde duysal kayıp devam eder.

Diyabetik poliradikülopati bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterize bir sendromdur. Diyabetik poliradikülopatiyeye motor güçsüzlük eşlik edebilir. İnterkostal veya trunkal radikülopati toraks ve abdomende ağrıya neden olur. Lomber pleksusun veya femoral sinirin tutulumu kalça veya bacakta ağrı yapar ve kalça fleksör ve ekstensörlerinde kas güçsüzlüğü ile ilişkili olabilir (diyabetik amyotrofi). Diyabetik poliradikülopatiler genellikle 6-12 ayda kendiliğinden düzelmektedir (Akçay ve Bereket,2008).

Mononöropati (izole kraniyal veya periferik sinir disfonksiyonu) DM'de polinöropatiye göre daha az görülür. Bir sinire ait motor ve sensoriyel liflerin tutulumu ile karakterizedir. Kranial sinirlerden en fazla 3, 4 ve 6. sinirler tutulur. Diplopi, pitozis ve göz arkasında ağrı olur. Periferik sinirlerden ise üst ekstremitelerde median, radial ve ulnar sinir, alt ekstremitelerde femoral, popliteal ve peroneal sinir etkilenir. Bu hastalarda tutulan sinire ait kas güçsüzlüğü, ağrı, hassasiyet, karpal tünel sendromu, düşük el, düşük ayak olur. Mononöropatilerde prognoz iyi olup iki üç ay içinde düzelme gözlenir. Periferik mononöropati veya bir sinirden daha fazlasının tutulumu da olabilir (mononöropati multipleks). (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Akçay ve Bereket,2008).

Otonom Nöropati

Çocuklarda otonom nöropati periferel nöropatiye göre daha az görülür. Daha çok nöropatinin ileri safhasında gözlemlenmektedir (Solomon ve ark.,2006). Kolinergic, noradrenergic ve peptidergic (pankreatik polipeptid, substans P gibi peptidler) sistemleri ilgilendiren otonom disfonksiyon bulguları gelişebilir. Diyabetik otonom nöropati birçok sistemi etkileyebilir. Erişkin dönemde semptomatik ve subklinik otonom nöropati yüksek mortalite ve ani ölüm riski taşır (Glastras ve ark.,2005; Akçay ve Bereket, 2008).

-Kardiovasküler sistem tutulumu: Başlangıçta vagal nöropati nedeni ile kalp hızında artış, daha sonra sempatik sinir sistemi tutulumu ile kalp hızında azalma olur. Egzersize karşı kalp hızı cevabında artma olmaz. Splenik yatak ve periferde vazokonstriksiyon azalır ve ortostatik hipotansiyon gözlenir.

-Gastrointestinal sistem tutulumu: Mide boşalmasında gecikme, yutma güçlüğü, bulantı-kusma, konstipasyon ve fekal inkontinans görülür.

-Genitoüriner sistem tutulumu: Mesane disfonksiyonu, buna bağlı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve erkeklerde seksüel disfonksiyon görülür.

-Terleme ve vazomotor bozukluk: Isıya karşı intolerans, aşırı terleme ve ciltte trofik değişiklikler meydana gelir.

Pupil çapı otonom lifler tarafından kontrol edilir. Diyabetes mellituslu hastalarda karanlığa ve ışığa karşı pupil cevabı yavaşlar (Glastras ve ark.,2005).

Diyabetik Nöropati Tanısı

Diyabetik nöropatinin klinik bulguları diğer nöropatiler ile benzerlik gösterdiğinden, tanısı ancak diğer muhtemel etiyolojiler (örn: üremi, B12 eksikliği, enfeksiyon, toksinler, malignite) dışlandıktan sonra konmalıdır (Akçay ve Bereket, 2008).

Polinöropati-mononöropatisi olan hastalara fizik muayenede kas kuvveti, refleksler, ağrı, ısı, dokunma duyularının değerlendirilmesi, elektrofizyolojik tetkikler, vibrasyon algı eşiği, ısı ayırım eşiği ve sural sinir biyopsisi ile tanı konulmaktadır. Konvansiyonel sinir iletim hızları (vibrasyon algılama eşiği ve taktil algılama eşiği) ile değerlendirmenin altın standart bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Solomon ve

ark.,2006). Elektrodyagnostik çalışmalar sinir disfonksiyonunu karakterize etmede ve ciddiyetini göstermede güvenilirdir ancak diyabetik nöropatiyi diğer nöropati nedenlerinden ayırt edememektedir (Akçay ve Bereket, 2008).

Otonom nöropati tanısında kan basıncı, kalp hızı ölçümü, holter monitorizasyon, gastrointestinal sistem ve mesane fonksiyon testleri, ter testi, pupil testi ve nöroendokrin testler kullanılır (Güler ve ark.,1997).

Diyabetik Nöropati Tedavisi

Primer tedavi kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. İyi metabolik kontrol ile klinik nöropati %60 geriler. Sıkı glisemik kontrolün dışında, ağrıyı ya da diğer semptomları gidermeye yönelik tedaviler altta yatan problemleri düzeltmez. Otonom nöropati varlığı ve fark edilmeyen hipoglisemi, glisemik kontrolün düzeltilmesini engelleyebilir. Ayrıca tutulan bölgeye göre semptomatik ve vitamin eksikliklerini yerine koyma gibi destekleyici tedavi yapılır. Diyabetik nöropati ile birlikte nöropatik artropati ve ülserler görülebilir. Artropati yüzeysel ve derin duyu kaybı nedeni ile eklemlere tekrarlayan mekanik etkiler sonucu oluşur. Nöropatik ülser ise ağrı ve ısı duyusu kaybına bağlı ayakları travmadan koruyan reflekslerin azalması ile oluşur. Ağrı duyusu olmadığı için travmaya bağlı oluşan yaralar erken dönemde farkedilmez. Koruyucu önlem olarak vücut ağırlığının bir noktaya yüklenmesi önlenmeli ve ayağa uygun ayakkabılar seçilmelidir. Ülserlere antibiyotik ve cerrahi tedavi uygulanır.

Diğer tedavi yaklaşımları; aldoz redüktaz inhibitörleri kullanarak poliol biyokimyasal yolu ürünlerinin azaltılması, bir antioksidan olan alfa-lipoik asit kullanarak doku nitrik oksit ve metabolitlerinin artırılması, nöropatik ağrının tedavisinde lorazepam, valproat, karbamazepin ve topiramat gibi antikonvülzanların kullanımını kapsar. Son dönemde diyabetik nöropati tedavisinde metilkobalamin denenmektedir. Ağrı polikliniklerine yönlendirme gerekebilir (Akçay ve Bereket, 2008).

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Çocukluk yaş grubunda özellikle 30 yaş altında görülmesi nadirdir. En sık görülen vasküler hastalıklar; koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Hipertansiyon, sigara, dislipidemi, obezite varlığı komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir. Diyabetli kişilerde iyi metabolik kontrol, kan basıncı kontrolü, düzenli egzersiz ve

dislipideminin tedavisi ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenabilir (Norris ve Wolfsdorf, 2005; Donaghue ve ark., 2009).

2.4.T1DM'YE EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

T1DM en sık görülen otoimmün hastalıktır, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. En fazla görülen otoimmün hastalık hashimoto tiroiditidir.

Otoimmün Tiroidit

Tiroid otoantikörleri T1DM'li hastalarda sıklıkla saptanır. Antikörleri pozitif olan hastaların büyük çoğunluğu klinik ve biyokimyasal olarak ötiroiddir. Tiroid fonksiyon bozukluğu ne zaman gelişeceği belirsizdir. T1DM'li hastalar otoimmün tiroidit açısından, genel popülasyona oranla 5 kat daha fazla risk taşırlar.

Tanımda tiroid peroksidaz otoantikörleri (anti- TPO) ve tiroglobulin (anti-Tg) kullanılır. Tiroid otoantikörleri, diyabetli hastaların %20-30'unda saptanabilir, ancak hipotiroidi sıklığı %5-10 arasındadır ve tiroid otoimmünitesi geliştikten yıllar sonra ortaya çıkar. Her otoimmün tiroiditi olan hastalarda tiroid otoantikörleri ortaya çıkmayabilir. Tanısal yaklaşımda ultrasonografi kullanılabilir. Diyabet tanısı alan çocuklarda TSH ve tiroid otoantikörleri bakılarak tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Diyabetin başlangıcında antikor pozitifliği saptanmasa da; bu hastaların 2 yıl aralıklarla antikor pozitifliği açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle 12 yaşından sonra tüm T1DM'li hastaların olası otoimmün tiroidit açısından klinik bulguları olmasa da yıllık taraması önerilirken, kız olguların 9 yaşından sonra taraması önerilmektedir. Antitiroid antikor pozitifliğinde ise tiroid fonksiyon testlerinin daha kısa süreli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir (Ersoy, 2008; Kordonouri ve ark., 2009).

T1DM ile otoimmün tiroidit birlikteliği yaş, cins ve diyabet süresine bağlıdır. Tiroid otoantikörleri sıklıkla pubertal olgunlaşmayla ortaya çıkarak kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (Mantovani ve ark.,2007; Kordonouri ve ark.,2009).

T1DM'de hipotiroidi metabolik dengeyi bozar, subklinik hipotiroidi de bile hipoglisemik ataklar olur (Mantovani ve ark.,2007).

Otoimmün tiroid hastalığı farklı belirtilerle ortaya çıkabilir. Guatr, kilo artışı, büyüme geriliği, yorgunluk, soğuk intoleransı, letarji ve bradikardi görülebilir

(Kordonouri ve ark.,2009).

Otoimmün tiroiditi olan ve tiroid fonksiyonları normal saptanan hastaların tedavisi tartışmalıdır. Hipotiroidide TSH'ı baskılamayacak dozda L-tiroksin tedavi verilir (Kordonouri ve ark.,2009).

Hipertiroidi T1DM'de hipotiroidiye göre daha az (%1-2) görülür; ancak genel popülasyona göre görülme sıklığı daha fazladır. Graves hastalığı veya hashimoto tiroidinin hipertiroidi fazında görülür. Glisemik kontrolün sürdürülmesinde güçlük, iştahsızlık olmadan aşırı kilo kaybı, ajitasyon, taşikardi, sıcak intoleransı, tremor, tiroid büyümesi, karakteristik göz bulguları gibi durumlarda düşünülmelidir. Tedavide karbimazol, propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar, beta adrenerjik blokörler kullanılır. Hipertiroidinin sürmesi durumunda tedavi seçenekleri cerrahi ve radyoaktif iyottur (Kordonouri ve ark.,2009).

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, T1DM'li çocuklarda sıklıkla görülen diyetdeki glutene hipersensitivite nedeniyle oluşur. Genel popülasyonda sıklığı %0.01-0.03 iken, T1DM'li çocuklarda %1-10 arasında değişir. T1DM ve çölyak hastalığı birlikteliği olan hastaların büyük kısmı klinik olarak asemptomatiktir. Bu nedenle T1DM'li çocuklarda erken ve sessiz dönemde çölyak hastalığının tesbiti için rutin olarak anti-gliadin (AGA), anti-endomisiyal (EMA) antikorları ve doku transglutaminaz antikorları (tGT) değerlendirmek gerekir. tGT EMA'dan daha sensitif ancak EMA daha spesifiktir. Çok küçük çocuklarda (<2 yaş) antigliadin antikorlarının çölyak hastalığındaki spesifitesi az olmasına, EMA ve tGT antikorlarına göre daha sensitiftir. Endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarının yüksek saptandığı durumlarda; kesin tanı ince barsak biyopsi ile konulur (Alemzadeh ve Wyatt ,2007; Kordonouri ve ark.,2009). Hastaların %90'ında çölyak hastalığından önce diyabet teşhis edilir. T1DM'li hastalarda büyüme geriliği, tekrarlayan hipoglisemi atakları çölyak hastalığını düşündürmelidir. Çölyak hastalığı olan T1DM'li hastaların yetersiz kilo aldığı, ancak A1C düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum çölyak hastalığına sekonder oluşan barsaklardaki villöz atrofinin neden olduğu karbonhidrat malabsorbsiyonu ile açıklanabilir. T1DM ve çölyak hastalığı birlikteliği olan pek çok hastada tipik olarak çölyak hastalığının gastrointestinal semptomları olmayabilir.

T1DM’li hastalarda çölyak görülme riski yaş ve cinsle ilişkilidir. Dört yaşından önce diyabeti başlayan çocuklarda çölyak görülme riski, 9 yaşından sonra diyabeti başlayan çocuklara göre 3 kat daha fazladır. Yaştan bağımsız olarak; kızlarda gelişme riski erkeklere göre 2 kat daha fazladır. Bu bulgu cinse bağlı genetik duyarlılıkla birlikte olabilir. Çölyak hastalığı tanı sırasında ve tanıdan sonraki ilk 5 yılda daha yaygındır.(1 yılda %3.3, 2 yılda %7, 3 yılda %1.7, 5 yılda %0.3) (Ersoy, 2008; Kordonouri ve ark.,2009).

T1DM tanısı anında çölyak hastalığı araştırılmalı, ilk 5 yılda yıllık, sonrasında 2 yılda bir tarama yapılmalıdır. Klinik olarak çölyak düşünülen veya 1. derece akrabalarında çölyak hastalığı öyküsü olan çocuklar daha sık taranmalıdır (Kordonouri ve ark.,2009).

Tedavisi glutensiz diyetle sağlanır. Glutensiz diyetle çölyak hastalığı ile ilgili antikorlarda azalma, intestinal mukozanın histoloji ve fonksiyonunun geriye dönüşü sağlanır (Ersoy, 2008).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında Ekim 1991 ve Ekim 2009 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, 415 hastanın dosyası taranarak diyabet süresi 5 yıl ve daha fazla olan 69 hasta çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, diyabet süresi, hastalığın başlangıcındaki ergenlik evresi, puberte yaşı, tanı anı ve son muayenedeki antropometrik ölçümleri, tedavi şemaları, kullanılan insülin dozları, A1C düzeyleri, son değerlendirmedeki kan basınçları ve lipid panelleri, lipodistrofi, katarakt, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati gelişenler, komplikasyonların görüldüğü süre, eşlik eden hastalıklar ve diğer otoimmün hastalıklar retrospektif olarak kaydedildi. KEH, KMD ve periferik nöropati açısından çalışmaya katılan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

Tanı yaşı ve diyabet süresi desimal yıl olarak kaydedildi. Diyabet süresi ilk konulduğu tarihten son muayene tarihine kadar geçen süre aralığı olarak hesaplandı.

Kız hastalarda meme gelişiminin evre 2 olması, erkek hastalarda ise testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması puberte başlangıcı olarak kabul edildi.

Hastaların tanı anında bakılan antropometrik ölçümlerinden, boy için standart deviasyon skoru (SDS);

[Hastanın boyu(cm) – kendi yaş ve cinsiyetine göre toplum için normal ortalama değeri (cm)/ kendi yaş ve cinsiyetine göre toplum için ortadan sapma] formülüne göre hesaplandı. Türk çocuklarının yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık için ortadan sapma (standart deviasyon, SD) ve persentil değerlerinden yararlanıldı.(Neyzi ve ark.,1978). Boy ölçümleri;

- 1) < (-2SDS), Kısa boy
- 2) (-2SDS)- (+2SDS), Normal
- 3) > (+2SDS), Uzun boy olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

VKİ (Vücut kitle indeksi): Vücut ağırlığı (kg)/boy²(m²) formülüne göre hesaplandı. Türk çocuklarının yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş ağırlık persentil büyüme eğrilerinden yararlanıldı.(Neyzi ve ark.,2006). VKİ persentilleri;

- 1) < 5 , Düşük kilolu
- 2) 5–84, Normal
- 3) 85–94, Fazla kilolu
- 4) ≥ 95 , Obez olarak değerlendirildi.

El bilek grafisinde epifiz plakları kapanmış olan olguların final boya ulaştığı kabul edildi. Final boya ulaşan hastaların final boy SDS ile tanı boy SDS ve hedef boy SDS' leri karşılaştırıldı.

Hastaların 3 ayda bir yapılan poliklinik kontrollerinde ölçülen A1C düzeyleri ve kullanılan günlük insülin dozları kaydedildi. A1C düzeyi immünotürbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Cobas INTEGRA 800 kullanıldı. İnsülin düzeyleri ise İMMÜLİTE 2500 immunometric assay ile ölçüldü. Dosya kayıtlarından bir yıl süresince ölçülen A1C değerleri ve kaydedilen günlük insülin dozları toplanıp kontrol sayısına bölünerek her yıl için ortalama A1C düzeyi ve günlük insülin dozu hesaplandı.

Hastaların TG, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri Roche modüler sistem cihazında enzimatik kolometrik metodla ölçüldü. ADA kriterlerine göre;

- 1) LDL > 100 mg/dl
- 2) HDL < 35 mg/dl
- 3) Trigliserit > 150 mg/dl
- 4) Total kolesterol > 200 mg/dl olması dislipidemi olarak kabul edildi (David ve ark.,2008).

Hastaların kan basınçları hastaların yaş ve boy persentil değerine göre değerlendirildi ve 90–95 persentil olması prehipertansiyon; > 95 persentil olması hipertansiyon olarak kabul edildi (Pediatrics, 2004).

Hastalar otoimmün tiroidit ve gluten enteropatisi açısından otoantikörler ile takip edildi. Anti-Tg ve anti-TPO antikör düzeyleri CHMIA yöntemiyle IMMULITE 2500 SYSTEM hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır. AGA ve DTG antikörleri 3076 ORGENTEL ALEGRIA kapalı sistem ELİSA cihazıyla hazır kitler kullanılarak; EMA ise IFA yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmaya katılan hastaların prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki ortalama insülin dozları hesaplandı. Kız hastalar için meme gelişiminden önceki dönem, erkek hastalar için testis hacminin 4 ml'den az olduğu dönem puberte öncesi dönem; kız hastaların meme gelişimi evre 5, erkek hastaların testis hacminin evre 5 olmasına kadar olan dönem pubertal ve her iki cins için de evre 5 pubertal gelişim sonrası dönem postpubertal olarak belirlendi.

Hastalar 6 ayda bir göz hastalıkları uzmanı tarafından dilate edilmiş pupilin direk oftalmoskopik muayenesi ile diyabetik retinopati açısından değerlendirildi.

Hastalar diyabetik nefropati açısından 6 ayda bir 24 saatlik idrarda veya spot idrarda mikroalbumin düzeyinin ölçülmesi ile takip edildi. Yirmi dört saatlik idrar örneğinde albumin atılım hızının 20-200 µg/dk olması mikroalbuminüri, 200 µg/dk' dan fazla olması makroalbuminüri olarak kabul edildi. Mikroalbuminüri veya makroalbuminüri tespit edilen hastaların 3 ay sonra idrar tahlilleri tekrarlandı ve 6 ay içinde en az iki idrar tahlilinde mikroalbuminüri tespit edilen hastalar insipient nefropati, makroalbuminüri tespit edilen hastalar ise aşık nefropati tanısı aldı (Donaghue ve ark.,2009).

Periferik nöropati semptomları ve nörolojik muayenesinde bozukluk olan hastaların sinir iletim hızları ölçüldü.

Kısıtlı eklem hareketinin tespit edilmesi için hastalar 180° metal goniometre ile el bileği, dirsek eklemlerinin pasif ekstansiyonu ve lateral boyun fleksiyonu, parmak goniometresi ile metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemlerinin pasif ekstansiyonu tez öğrencisi tarafından ölçüldü. Pasif ekstansiyon ölçümlerinin dirsek eklemlerinde, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde 180°nin altında olması, metakarpofalangeal eklemlerde 60°nin altında olması, el bileği eklemlerinde 70°nin altında olması ve lateral boyun fleksiyonu ölçümünün 35 °nin altında olması eklem kısıtlılığı olarak kabul edildi (Rosenbloom ve ark,1981). Eklem kısıtlılığının değerlendirilmesinde Rosenbloom ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma kullanıldı (Rosenbloom ve ark,1981). Bu sınıflandırmaya göre:

Evre 1: Eklem kısıtlılığı yok.

Evre 2: Bir veya iki tane proksimal interfalangeal eklem tutulumu, tek başına bir büyük eklem tutulumu veya bilateral tek metakarpofalangeal eklem tutulumu.

Evre 3: Üç veya daha fazla proksimal interfalangeal eklem tutulumu veya bir parmak eklemi ile birlikte bir büyük eklemin bilateral tutulumu.

Evre 4: Elde deformite olması veya servikal tutulum olması.

Komplikasyonların gelişmesinde cinsiyet, tanı yaşı, diyabet süresi, A1C düzeyi, insülin dozu, puberte öncesi dönemde veya sonrası dönemde tanı almasının, dislipidemi ve kan basıncı yüksekliğinin; mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde ise ek olarak KEH görülmesinin ne derece etkili olduğu incelendi.

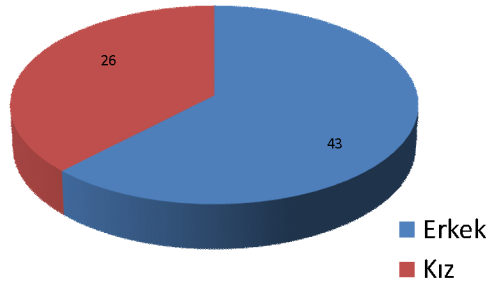
Hastaların KMD'leri ile ilgili yeterli kayıt bulunamadığından KMD ölçümleri DEXA (Dual enerji X ışını absorpsiyometrisi) metoduyla ön-arka L1-L4 vertebra ortalaması alınarak prospektif olarak yapıldı. Sonuçlar gr/cm^2 (KMD) ve bu değer in yaşa göre uyarlanmış Z skoru (KMD- Z) şeklinde alındı. Z skoru -1 ile -2,5 arasında ise osteopeni, < -2,5 ise osteoporoz olarak tanımlandı (Root ve Diamond, 2002).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 17 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler için tanımlayıcı ölçü olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) kullanırken; sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde) verildi. Bağımsız iki grubun ölçümle elde edilen bir değişken açısından karşılaştırılmasında Student t testi veya Mann-Whitney U testi, bağımlı üç grubun karşılaştırılmasında ise Friedman testi kullanıldı. Sayımla elde edilen değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin incelenmesinde "Spearman korelasyon katsayısı" hesaplandı. İki sonuçlu (dichotomous) bir bağımlı değişken üzerinde, bir grup bağımsız değişkenin etkisinin incelenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılırken; bağımsız değişkeninin bağımlı değişken üzerindeki etkisi odds oranı (%95 güven aralığı) ile özetlendi. **p<0,05** istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 69 hastanın 43'ü (% 62,3) erkek, 26'sı (%37,7) kızdı (Şekil 4). Hastaların takvim yaşları 7,3 ile 17,9 arasında olup ortalama $13,4 \pm 3,2$ yıl; tanı yaşları 0,7 ile 11,8 arasında olup ortalama $6,1 \pm 3,1$ yıldır. Altmış dokuz hastanın 24'ünün (%34,8) tanı yaşı < 5 iken; 45'inin (% 65, 2) > 5 idi.



Şekil 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

Diyabet süreleri 5,1 ile 12,9 arasında olup ortalama $7,3 \pm 1,9$ yıldır.

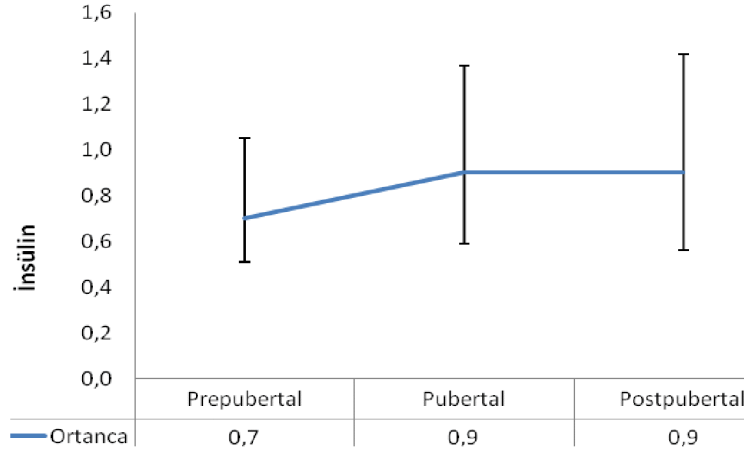
Hastaların takip süresince A1C ortalamaları $\% 9,6 \pm 1,8$ ' dir.

Hastaların 65'i (%94,2) prepubertal dönemde, 4'ü (%5,8) pubertal dönemde tanı almıştı. Prepubertal dönemde tanı alan 65 hastanın 33'ü erkek, 18'i kız olmak üzere 51'inde takipleri sırasında puberte geliştiği görüldü. Puberte gelişen 51 hastadan erkek hastaların ortalama puberte yaşı $10,9 \pm 1,4$ yıl, kız hastaların ortalama puberte yaşı $10,9 \pm 1,0$ yıl olarak bulundu (Tablo X). Bir hastada puberte prekoks; bir hastada gecikmiş puberte olduğu saptandı.

Tanı anındaki A1C ile ilgili veri bulunan 58 hastanın tanı anındaki A1C ortalaması (%) 5,2 ile 20,1 arasında olup ortalama $11,2 \pm 3,2$ ' dir.

Altmış dört hastanın prepubertal dönemdeki ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,7 \pm 0,2$, 52 hastanın pubertal dönemdeki ortalama insülin dozu $0,9 \pm 0,2$ iken; 20 hastanın postpubertal dönemdeki ortalaması $0,9 \pm 0,2$ ' dir. Prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemde insülin değerleri eksiksiz olan 17 hastanın, prepubertal dönem insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,7 \pm 0,1$, pubertal dönem insülin dozu $0,9 \pm 0,2$ ve

postpubertal insülin dozu ise $0,9 \pm 0,2$ olarak bulundu (Şekil 5). Prepubertal, pubertal ve prepubertal, postpubertal dönemdeki insülin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık bulundu ($p<0,05$).



Şekil 5.İnsülin değerlerinin puberte evresine göre değişimi

Hastaların 68'i (%98,6) çok kısa etkili + uzun etkili insülin tedavisi alırken; 1'i (%1,4) tedavi uyumsuzluğu nedeniyle karışım insülin tedavisi almaktaydı.

Hastalar eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 6 hastada epilepsi, 2 hastada opere vezikouretral reflü, 1 hastada motor mental retardasyon, 2 hastada talasemi trait, 1 hastada depresyon, 1 hastada konjenital kalp hastalığı, 1 hastada puberte prekoks tespit edildi. Bir hastada Mauriac Sendromu vardı.

Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; tanı anındaki VKİ ile ilgili veri bulunan 64 hastanın 59'unda (%92,2) son muayenedeki VKİ'nde tanı anındaki VKİ'ne göre artış varken; 5'inde (%7,8) azalma bulundu. Artış gözlenen 59 hastanın VKİ farklarının ortalaması $5,1 \pm 2,7$ iken; son VKİ değerlerine göre bu hastaların 4'ünün (%5,1) fazla kilolu, 3'ünün (%5,1) obez olduğu görüldü.

Son muayene VKİ'lerine göre 69 hastanın 3'ü (%4,3) obez, 5'i (%7,2) fazla kilolu, 59'u (%85,6) normal ve 3'ü (%4,3) düşük kiloluydu. Fazla kilolu hastaların 1' i (%20) erkek iken; 4'ü (%70) kız; obez hastaların 2'si (%66,7) erkek iken, 1'i (%33,3)

kızdı. Obez ve fazla kilolu hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tanı anındaki boy ile ilgili veri bulunan 63 hastanın 60'ının (%95,2) boy SDS'si -2 ile 2 arasında; 3'ünün (%4,8) > 2 olarak bulundu. Son muayenesinde boy SDS'si hesaplanan 69 hastanın 3'ünün (%4,3) SDS değeri < -2 , 64 hastanın (%92,8) -2 ile 2 arasında, 2 hastanın (%2,9) ise > 2 idi. Altmış dokuz hastanın 20'sinin takipleri sırasında final boya ulaştıkları tespit edildi. Final boya ulaşan 20 hastanın boy SDS'si -2 ile 2 arasındaydı.

Tablo X. Hastaların demografik bulgularının cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Parametre	Erkek (n=43)		Kız (n=26)		P
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Takvim yaşı (yıl)	13,8 ± 3,2	14,4 (7,3–17,9)	12,7 ± 3,2	12,4 (7,4–17,9)	
Tanı yaşı (yıl)	6,4±3,2	6,3 (0,7–11,8)	5,6±2,9	5,6 (0,7–11,2)	> 0,05
Puberte yaşı (yıl)	10,9±1,4	11,2 (6,1–14,1)	10,9±1,0	10,8 (9,2–13,5)	> 0,05
E/K (33/18)					
VKI (kg/m ²)	20±2,9	19,5 (14,3–27,9)	20,7±3,9	20,2 (14,4–32,5)	> 0,05
TanıVKI(kg/m ²)	16,0±2,4	16 (10,7–21,2)	15,2±2,4	14,8 (11,8–21,9)	> 0,05
E/K (42/22)*					
TanıboySDS	0,2±1	0,3 (-1,7–2,5)	0,1±1	0,43 [(-1,7)-(1,7)]	> 0,05
E/K (42/22) *					
Boy SDS	-0,2±1,2	- 0,2 [(-2,6)-(3,1)]	-0,3±1	- 0,26 [(-2,2)-(1,8)]	> 0,05
FinalboySDS	-0,1±1,2	0,1 [(-1,9)-(1,7)]	-0,5±0,6	- 0,26 [(-1,9)-(0,0)]	> 0,05
E/K (12/8)					
Final boy	172,9±7,6	174,3 (160,2–184,3)	156,4±3,4	157,8 (148,9–158,5)	
E/K (12/8)					
Hedef boy SDS	-0,6±1,1	-0,5 [(-2,3)-(1,04)]	-0,7±0,6	-0,76 [(-1,3)-(0,4)]	> 0,05
E/K (12/8)					
A1C (%)	8,8±1,2	8,5 (6,8–12)	8,7±1,5	8,42 (5,5–12)	> 0,05
İnsülin (ü/kg/gün)	0,8±0,2	0,8 (0,5–1,3)	0,9±0,2	0,87 (0,6–1,2)	> 0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	158,7±34,7	157,2 (105–290)	170,7±42,1	167,5 (112–258)	> 0,05
Trigliserit (mg/dl)	105,3±113,9	87,3 (29–785)	118,4±133,1	100,5 (34–276)	> 0,05
HDL (mg/dl)	57,3±13,9	52,1 (35–86)	56,6±13,3	54,4 (37–95)	> 0,05
LDL (mg/dl)	80,8±23,6	77,7 (45–138)	96,7±34,0	100,3 (49–165)	> 0,05
Sistolik KB ort.(mmHg)	110,9±13,3	110 (90–150)	106,7±12,9	102 (90–130)	> 0,05
Diyastolik KB ort.(mmHg)	67,9±9,3	70 (50–100)	66,2±11,3	60(60–95)	> 0,05

*Daha önce dış merkezlerde tanı alan hastalar dahil edilmedi.

Tablo XI. Hastaların komplikasyonlarının cinsiyete göre dağılımı

Parametre	Erkek (n=43) Sayı (%)	Kız(n=26) Sayı (%)	p
KEH	6 (%14,0)	3 (%11,5)	> 0,05
Lipodistrofi	13 (%30,2)	6 (%23,1)	> 0,05
Osteopeni	2 (% 4,7)	2 (%7,7)	> 0,05
Osteoporoz	2 (% 4,7)	1 (% 3,8)	> 0,05
Dislipidemi	10 (%23,2)	12(%46,1)	< 0,05
Nöropati	4 (%9,3)	5 (%19,2)	> 0,05
Nefropati	10 (%23,2)	7 (% 26,9)	> 0,05

Hastaların komplikasyonlarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde sadece dislipidemi gelişiminde istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu görüldü (**p< 0,05**) (Tablo XI).

Hastalar **subakut komplikasyonlar** açısından değerlendirildiğinde 1 hastada diyabet süresinin 7,8’inci yılında katarakt, 1 hastada 10,2’inci yılında dupuytren kontraktürü olduğu tespit edildi.

Ondokuz hastada lipodistrofi görüldü ve bu hastaların lipodistrofi görülme süre ortalaması $4,4 \pm 2,5$ yıl’dı. Lipodistrofi görülen hastalarda A1C ortalaması (%) $8,7 \pm 1,5$ iken görülmeyenlerde $8,8 \pm 1,3$ olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.05$). Ayrıca lipodistrofi görülen hastalarda diyabet süresi ortalaması $7,2 \pm 1,7$ yıl iken görülmeyenlerde $7,4 \pm 2,0$ yıldır ve istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hastalar dislipidemi gelişimi açısından değerlendirildiğinde; izlenen hastaların bakılan son total kolesterol ortalaması $163,2 \pm 37,8$ mg/dl, trigliserit ortalaması $110,2 \pm 120,7$ mg/dl, HDL ortalaması $57,1 \pm 13,5$ mg/dl, LDL ortalaması $86,8 \pm 28,8$ mg/dl olup; 22 (%31,9) hastada dislipidemi geliştiği saptandı. Altmış dokuz hastanın 19’unun (%27,5) LDL değeri > 100 mg/dl, 2’sinin (%2,9) HDL değeri < 35 mg/dl; 8’inin (%11,6) TG değeri >150 mg/dl’di. Dislipidemi gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında A1C değerleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı (**p< 0,05**) (Tablo XII).

Tablo XII. Dislipidemi gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

Parametre	Dislipidemi Gelişen (n=22)		Dislipidemi Gelişmeyen (n=47)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Tanı yaşı (yıl)	6,2±2,7	6,1 (1,4–11,3)	6,0±3,3	6,1 (0,7–11,8)	> 0.05
Diyabet süresi (yıl)	7,8±2,0	7,1 (5,6–12,7)	7,1±1,9	6,7 (4,8–12,9)	> 0.05
A1C ort.(%)	9,4±1,6	9,1 (7,3-12)	8,4±1,1	8,4 (5,5-11,2)	< 0,05
İnsülin ort.(ü/kg/gün)	0,8±0,2	0,8 (0,5-1,2)	0,8±0,2	0,8 (0,5-1,3)	> 0.05

A1C ile HDL arasında aynı yönlü ilişki yokken; LDL, trigliserit, total kolesterol arasında aynı yönlü ilişki saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0,05$).

Altmış dokuz hastanın son muayenelerinde ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $109,4 \pm 13,2$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $67,3 \pm 10,0$ mmHg'di. Sistolik ve diyastolik kan basıncı sınırdan yüksek olan (90–95 persantil) hasta yokken; sistolik kan basıncı yüksek olan (>95 persantil) 3 hasta (%4,3), diyastolik kan basıncı yüksek olan (>95 persantil) 1 hasta olduğu görüldü.

Kısıtlı eklem hareketliliği 69 hastanın 9'unda (%13) tespit edildi. KEH evrelerine göre dağılım değerlendirildiğinde 8 hastada (%11,6) evre 2, 1 hastada evre 3 KEH saptandı. KEH gelişen 9 hastanın tümü prepubertal dönemde tanı almıştı.

KEH gelişen ile gelişmeyen hastalar diyabet süresi, tanı yaşı, A1C ortalama, insülin ortalama, nöropati ve nefropati gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo XIII, Tablo XIV).

Tablo XIII. KEH gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

Parametre	KEH Gelişen (n=9)		KEH Gelişmeyen (n=60)		P
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Diyabet süresi (yıl)	7,1±1,3	6,8 (5,7–9,8)	7,3±2,0	6,7 (4,8–12,9)	> 0,05
Tanı yaşı (yıl)	5,6±3,0	6,4 (0,9–9,6)	6,2±3,2	6,1 (0,7–11,8)	> 0,05
A1C ort. (%)	8,2±0,8	8,4 (6,7–9,0)	8,8±1,4	8,5 (5,5–11,9)	> 0,05
İnsülin ort. (ü/kg/gün)	0,8±0,2	0,7 (0,5–1,2)	0,8±0,2	0,8 (0,5–1,3)	> 0,05

Tablo XIV. KEH gelişen ve gelişmeyen hastaların MVK gelişimi açısından karşılaştırılması

Parametre	KEH gelişen (n=9)	KEH gelişmeyen (n=60)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Nöropati	0 (% 0,0)	9 (15,0)	> 0,05
Nefropati	2 (%22,2)	15 (%25,0)	> 0,05

Altmış dokuz hastanın L₁-L₄ kemik mineral dansitometre Z skoru -4,5 ile 4,9 arasında olup ortalama -0,01 ± 1,58 olarak bulundu. Hastaların 4'ünde (%5,8) osteopeni; 3'ünde (%4,3) ise osteoporoz tespit edildi. Osteopeni / Osteoporoz gelişen hastaların tümü (n=7) prepubertal dönemde tanı aldığı görüldü (Tablo XV).

Tablo XV. Osteopeni/Osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

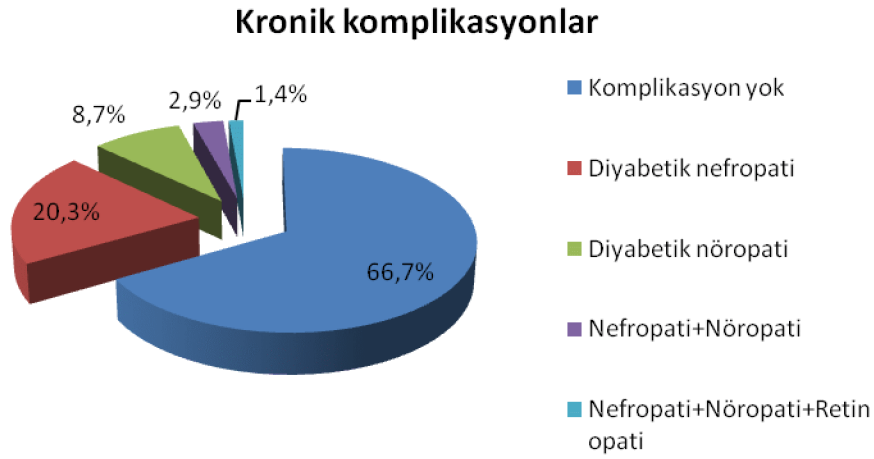
Parametre	Osteoporoz/Osteopeni gelişen (n=7)		Osteoporoz/Osteopeni gelişmeyen (n=62)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Tanı yaşı (yıl)	4,4±2,2	4,4 (0,9–6,6)	6,3±3,2	6,2 (0,7–11,8)	> 0,05
Diyabet süre(yıl)	6,6±1,1	6,6 (5,4–7,9)	7,4±2,0	6,7 (4,8–12,9)	> 0,05
A1C ort. (%)	8,2±0,9	8,4 (6,8–9,4)	8,8±1,4	8,5 (5,5–12,0)	> 0,05
İnsülin ort.(ü/kg/gün)	0,8±0,1	0,8 (0,6–0,9)	0,8±0,2	0,8 (0,5–1,3)	> 0,05

Tablo XVI. Osteopeni/Osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

Parametre	Osteoporoz/Osteopeni gelişen (n=7)	Osteoporoz/Osteopeni gelişmeyen (n=62)	P
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet (E/K)	4/3 (%57,1 / %42,9)	39/23 (%62,9 / %37,1)	> 0,05
Tanıpuberte evresi (Prepubertal/Pubertal)	7/0 (%100)	58/4 (%93,5 / %6,5)	> 0,05
Nefropati	1 (%14,3)	16 (%25,8)	> 0,05
Nöropati	1 (%14,3)	8 (%12,9)	> 0,05

Osteopeni gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyetin, tanı yaşının, tanı puberte evresinin, A1C ve insülin ortalamasının, nefropati, nöropati gelişim etkisi incelendiğinde, hiç bir değişkenin etkisinin istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü (Tablo XV, Tablo XVI).

Hastalar **kronik komplikasyonlar** açısından bir arada değerlendirildiğinde, 23 hastada (%33,3) mikrovasküler komplikasyon geliştiği görüldü. Ondört hastada (%20,3) sadece diyabetik nefropati, 6'sında (%8,7) sadece diyabetik nöropati, 2'sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1'inde diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü (Şekil 6). Diyabetik retinopatinin görüldüğü hastanın, retinopati gelişme süresinin 10,8 yıl olduğu görüldü.



Şekil 6. Mikrovasküler komplikasyon görülen hastaların dağılımı

Mikrovasküler komplikasyon görülen hastaların 14'ü (%60,9) erkek, 9'u (%39,1) kız olarak bulundu.

Mikrovasküler komplikasyon (MVK) görülme üzerinde; diyabet süresi, tanı yaşı, cinsiyet, tanı puberte evresi, A1C ve insülin değişkenlerinin etkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde, sadece tanı yaşının ve diyabet süresinin anlamlı bir etkiye sahip olduğu görüldü. Mikrovasküler komplikasyon gelişme riski, tanı yaşı ve diyabet süresi fazla olan hastalarda daha fazlaydı. Tanı yaşındaki bir birimlik artış MVK gelişme riskini 1,27 kat (%95 güven aralığı: 1,039–1,563) arttırdığı saptandı. Diyabet süresindeki bir birimlik artış MVK gelişme riskini 1,615 kat (%95 güven aralığı: 1,172–2,225) arttırdığı bulundu (Tablo XVII).

Tablo XVII. MVK gelişme üzerinde değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Bağımsız Değişken	Beta katsayısı	Standart Hata	p	Odds Oranı	(%95 Güven Aralığı)
Diyabet süresi	0,479	0,164	0,003	1,615	(1,172–2,225)
Tanı yaşı	0,243	0,104	0,020	1,275	(1,039–1,563)

Prepubertal dönemde tanı alan hastaların 22'sinde (%33,8) MVK görülürken; pubertal dönemde tanı alan hastaların 1'inde MVK görüldü.

MVK görülen hastaların 2'sinde (%8,7) osteopeni-osteoporoz görülürken; MVK görülmeyen hastaların 5'inde (%10,9) osteopeni-osteoporoz görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$).

KEH ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde KEH ile diyabetik nöropati birlikteliği saptanmazken; KEH ile birlikte diyabetik nefropatinin görüldüğü 2 hasta (%22,2) saptandı.

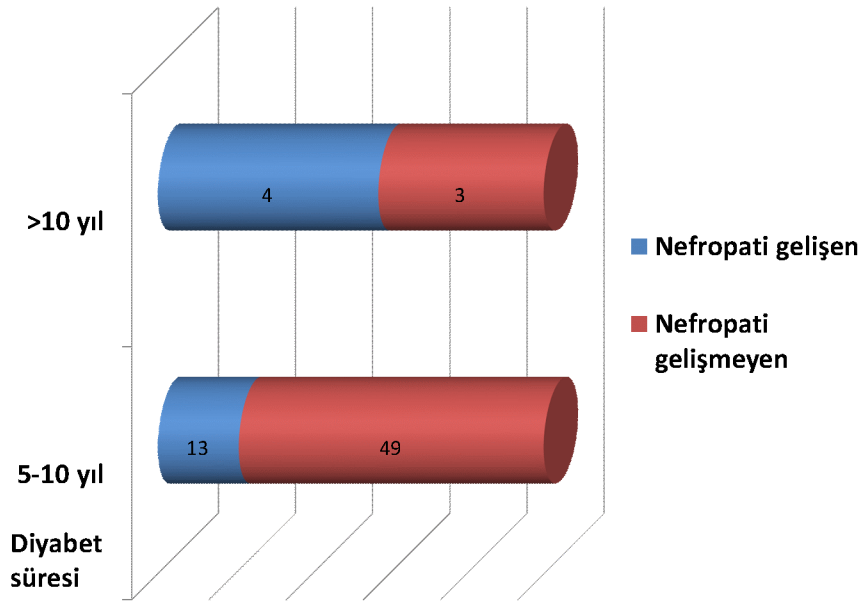
Nefropati Gelişimi

Nefropati gelişen hastaların 16'sı (%94,1) prepubertal dönemde, 1'i pubertal dönemde tanı aldığı görüldü.

Diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 13'ünde (%21,0), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) insipient nefropati geliştiği görüldü. Nefropati gelişimi açısından diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$) (Şekil 7).

Diyabetik nefropati gelişme süresi ile T1DM tanı yaşı arasında ters yönlü %53,2'lik bir ilişki vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,05$). Tanı yaşı küçüldükçe nefropati oluşma süresi artmaktaydı.

Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastalar diğer komplikasyonların birlikte görülmesi açısından karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basınç ortalamalarında istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo XVIII, Tablo XIX).



Şekil 7. Nefropati gelişimi ile diyabet süresi ilişkisi

Tablo XVIII. Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

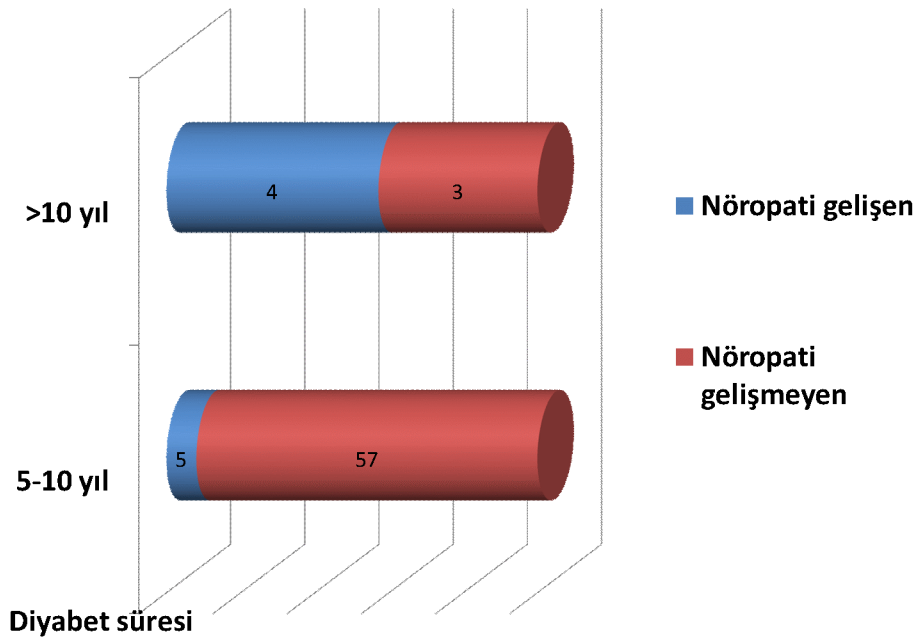
Parametre	Nefropati gelişen (n=17)		Nefropati gelişmeyen (n=52)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Tamı yaşı (yıl)	7,4±2,4	6,6 (2,9–11,8)	5,7±3,2	5,6 (0,7–11,8)	< 0,05
Diyabet süresi (yıl)	8,2±2,4	6,6(4,8–12,6)	7,0±1,7	7,6(5,1–12,9)	< 0,05
A1C ort. (%)	9,0±1,5	8,9 (7–12)	8,7±1,2	8,4(5,5–12,2)	> 0,05
İnsülin ort. (ü/kg/gün)	0,8±0,2	0,8 (0,5–1,3)	0,8±0,2	0,8 (0,5–1,2)	> 0,05
DiyastolikKB ort.(mmHg)	73,5±11,3	70(60–100)	65,2±8,7	60 (50–100)	< 0,05
Sistolik KB ort.(mmHg)	117,0±12,9	120(90–140)	106,5±12,2	100 (90–150)	< 0,05

Tablo XIX: Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastaların diğer komplikasyonlarla birlikteliğinin karşılaştırılması

Parametre	Nefropati gelişen (n=17)	Nefropati gelişmeyen (n=52)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Dislipidemi	7 (%41,2)	15 (%28,8)	> 0,05
KEH	2 (%11,8)	7 (%13,5)	> 0,05
Osteopeni-Osteoporoz	1 (%5,9)	6 (%11,5)	> 0,05
Nöropati	3 (%17,6)	6 (%11,5)	> 0,05

Nöropati Gelişimi

Nöropati gelişen hastaların tümü prepubertal dönemde tanı almıştı. Klinik olarak hastalarda nöropati tespit edilmemiş olup; EMG sonuçlarına göre nöropati gelişimi açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 5’inde (%8,1), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4’ünde (%57,1) nöropati geliştiği görüldü (Şekil 8). Nöropati gelişimi açısından diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$).



Şekil 8. Nöropati gelişimi ile diyabet süresi ilişkisi

Diyabetik nöropati gelişme süresi ile T1DM başlangıç yaşı arasında ters yönlü %23,8’lik bir ilişki vardı; ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$).

Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sadece diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p< 0,05$). Diğer komplikasyonlarla birliktelikleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo XX, Tablo XXI).

Tablo XX: Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

Parametre	Nöropati gelişen (n=9)		Nöropati gelişmeyen (n=60)		p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks.)	
Tamı yaşı (yıl)	5,2 $\pm$ 2,4	4,7 (1,6–9)	6,2 $\pm$ 3,2	6,2 (0,7–11,8)	> 0,05
Diyabet süresi (yıl)	9,4 $\pm$ 2,6	7,8 (6,2–12,9)	7,0 $\pm$ 1,6	6,7 (4,8–12,6)	< 0,05
A1C ort.(%)	9,6 $\pm$ 2,2	9,3 (5,5–12)	8,6 $\pm$ 1,1	8,47 (6,7–11,2)	> 0,05
İnsülin ort.(ü/kg/gün)	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 (0,6–0,9)	0,8 $\pm$ 0,2	0,82 (0,5–1,3)	> 0,05
DiyastolikKB ort.(mmHg)	75,0 $\pm$ 18	70 (60–100)	66,1 $\pm$ 7,8	60 (50–80)	> 0,05
Sistolik KB ort.(mmHg)	117,2 $\pm$ 18,7	125 (90–140)	108,2 $\pm$ 12	110 (90–150)	> 0,05

Tablo XXI. Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastaların diğer komplikasyonlarla birlikteliğinin karşılaştırılması

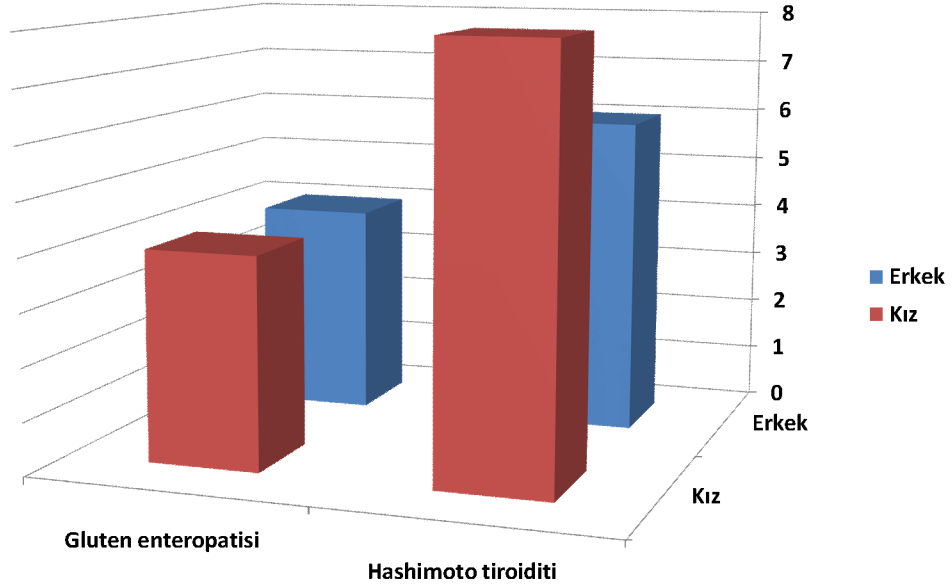
Parametre	Nöropati gelişen (n=9)	Nöropati gelişmeyen (n=60)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Dislipidemi	5 (%55,6)	17 (%28,3)	> 0,05
KEH	0 (%0,0)	9 (%15,0)	> 0,05
Osteopeni-Osteoporoz	1 (%11,1)	6 (%10,0)	> 0,05
Nefropati	3 (%33,3)	14 (%23,3)	> 0,05

Hastaların **diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği** değerlendirildiğinde; 69 hastanın 6’sı erkek, 8’i kız olmak üzere 14’ünde (%20,3) hashimoto tiroiditinin; 4’ü

erkek, 4'ü kız olmak üzere 8'inde (%11,6) gluten enteropatisinin eşlik ettiği görüldü (Tablo XXII, Şekil 9). Gluten enteropati tanısını sadece antikor taraması ile alan 2 hasta (%25,0); antikor ve endoskopik biyopsi ile alan 6 hasta (%75,0) tespit edildi.

Tablo XXII. Otoimmün hastalık görülenlerin cinsiyet karşılaştırılması

Otoimmün hastalıklar	Erkek (n=43) Sayı (%)	Kız(n=26) Sayı (%)	p
Hashimoto Tiroidit	6 (%13,9)	8 (%30,8)	> 0,05
Gluten Enteropatisi	4 (%9,3)	4 (%15,4)	> 0,05



Şekil 9. Otoimmün hastalıkların cinsiyete göre dağılımı

5. TARTIŞMA

T1DM hiperglisemi ve buna bağlı oluşan komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır.

Çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması $6,1 \pm 3,1$ yıl olarak bulundu. Çocukluk çağında diyabetin tanı yaşı ortalaması ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde Vidinlisan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı yaşı ortalaması $8,6 \pm 4,1$ yıl olarak bulunmuştur (Vidinlisan ve ark., 2005). Almanya ve Avusturya'da diyabet tanı yaşı ortalaması $8,1 \pm 4,0$ yıl, Fransa'da $6,0 \pm 4,2$ yıl olarak saptanmıştır (Khalil ve ark., 1990; Kordonouri ve ark., 2005). Çalışmamızda 43 erkek hastanın tanı yaşı ortalaması $6,4 \pm 3,2$ yıl, 26 kız hastanın $5,6 \pm 2,9$ yıl'dı. Altmış dokuz hastanın 24'ünün (%24) tanı yaşı < 5 iken; 45'inin (% 65, 2) > 5 olarak bulundu. T1DM' nin başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, zirve insidansı 5–7 ve 10–14 yaşlar arasında olmaktadır. Kandemir ve arkadaşları 477 hastanın tanı yaşı piki olarak 12-14 yaş, Vidinlisan ve arkadaşları 252 hastanın 9-14 yaş, Açıkgöz 77 hastanın tanı yaşı pikini 6-12 yaş olarak bildirmişlerdir (Kandemir ve ark., 1994; Açıkgöz, 2003; Vidinlisan ve ark., 2005). Vidinlisan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların % 48,8'inin 9 yaş üzerinde tanı aldığı görülürken; bu oran 6 yaşın altında %31,7 olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan cinsiyet açısından değerlendirilmesi yapıldığında erkek hasta sayısının kız hasta sayısından fazla olduğu bulundu ($p<0,05$). Literatürde cinsiyet dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kandemir ve ark.larının, Demir ve Temel'in yaptığı çalışmalarda cinsiyet arasında farklılık olmadığı bulunmuştur (Kandemir ve ark., 1994; Demir, 2004; Temel, 2009). Açıkgöz'ün yaptığı diğer bir çalışmada ise erkek hasta sayısı daha fazla tespit edilmiştir (Açıkgöz, 2003). Hastalığın insidansının yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkek hasta sayısı, İsrail ve Polonya gibi insidansın düşük olduğu ülkelerde ise kız hasta sayısının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Drash,1996).

A1C, diyabetin metabolik kontrolünü yansıtan önemli bir parametredir. Çalışmamızda 58 hastanın tanı anındaki A1C ortalaması $\% 11,2 \pm 3,2$ olarak bulundu. Açıkgöz'ün yaptığı çalışmada % 12,4 iken; Temel'in yaptığı çalışmada % 11,38 olduğu tespit edilmiştir (Açıkgöz, 2003; Temel, 2009). Yapılan bazı çalışmalarda ise tanı anındaki A1C ortalaması % 8–10,6 arasında bildirilmiştir (Kordonouri ve ark.,2005).

Ülkemizde tanı A1C düzeylerinin biraz yüksek olması toplumumuzun diyabet hakkında yeterli bilgiye ve farkındalığa sahip olmamasına ve hastaların sağlık kurumlarına daha geç getirilmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda 64 hastanın prepubertal dönemdeki ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,7 \pm 0,2$, 52 hastanın pubertal dönemdeki ortalama insülin dozu $0,9 \pm 0,2$, 20 hastanın postpubertal dönemdeki ortalaması ise $1 \pm 0,19$ olarak saptandı. Prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemde insülin ölçümleri eksiksiz olan 17 hastanın, prepubertal dönem insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,7 \pm 0,1$, pubertal dönem insülin dozu $0,9 \pm 0,2$ ve postpubertal insülin dozu ise $0,9 \pm 0,2$ olarak bulundu. Hastaların insülin ihtiyacının pubertal ve postpubertal dönemde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Pubertede büyüme hormonu en yüksek düzeydedir ve ortalama gece büyüme hormonu konsantrasyonu artmıştır. Büyüme hormonu fazlalığı insülinin hem hepatik glikoz üretimini baskılayıcı etkisini hem de periferik glikoz alımını arttırıcı etkisini azaltarak insülin direncine neden olur. Puberte döneminde insülin direnci görülmesine bağlı olarak T1DM'li olgularda insülin ihtiyacı artar. Morales ve ark.nın yaptığı çalışmada 2873 T1DM'li hastada prepubertal insülin ihtiyacının 0.65 ± 0.23 Ü/kg/gün ve pubertede yükseliş göstererek 0.98 ± 0.37 Ü/kg/gün olduğu gösterilmiştir (Morales ve ark, 2004). Sonuçlarımız literatür bilgilerine benzemektedir.

Yapılan çalışmalarda çoklu insülin tedavisinin obezite gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu konuda ortaya atılan hipotezlere göre; yoğun insülin tedavisi sonucu iyi metabolik kontrol sağlanması ile idrarda atılan glikoz azalmakta, yoğun tedavide diyetin esnek olması kalori alımını arttırmakta ve sık hipoglisemi atakları nedeni ile ek karbohidrat alımı ile obesiteye neden olmaktadır (Hall ve ark., 1998). Çalışmamızda hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; erkek hastaların tanı VKİ $16,0 \pm 2,4$, son muayenedeki VKİ $20,0 \pm 2,9$; kız hastaların tanı VKİ $15,2 \pm 2,4$, son muayenedeki VKİ $20,7 \pm 3,9$ olarak bulundu. Son muayene VKİ'lerine göre 69 hastanın 3'ü (%4,3) obez, 5'i (%7,2) fazla kiloluydu. Fazla kilolu hastaların 1'i erkek iken; 4'ü kız; obez hastaların 2'si erkek iken, 1'i kızdı. Obez ve fazla kilolu hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($p > 0.05$). Gül'ün yaptığı çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki cinste de VKİ'lerinde artış görülmekle birlikte kızlardaki artış erkeklerden

daha fazla bulundu (Gül,2006). Ancak çalışmamızda cinsiyetler arasındaki bu artış farklılığı istatistiksel olarak önemli değildi.

T1DM’li hastalarda özellikle günümüzde daha fizyolojik insülin analoglarının ve yoğun insülin tedavisinin kullanımı ile büyüme geriliği nadir görüldüğü bildirilmektedir (Rosenbloom ve Silverstein,2003). Çalışmamızda hastaların son muayenedeki boy SDS’leri tanı boy SDS’sine göre her iki cinsiyette de düşük bulundu. Altmış dokuz hastanın 3’ünde (%4,3) boy kısalığı saptanırken; 64 hasta (%92,8) normal boy gelişimi gösteriyordu. Final boya ulaşan erkek hastaların boy ortalaması $172,9 \pm 7,6$ cm iken; kızların $156,4 \pm 3,4$ cm olarak tespit edildi. Final boya ulaşan hastaların final boy SDS’si hedef boy SDS’sine göre daha fazlaydı. Açıkgez’ün yaptığı çalışmada final boya ulaşan 12 hastanın tanı boy, final boy ve hedef boyları arasında boy Z skorlarında fark olmadığı bulunmuştur (Açıkgez ,2003). Wong ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada T1DM’li çocukların büyümesinin cinsiyet farklılığı gösterdiği, erkek çocukların final boylarına ulaştıkları, kız çocukların ise final boylarına ulaşamadıkları ve obez olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (Wong ve ark.,2000). Stipancic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığın prepubertal başlangıçlı olmasının büyüme üzerine olumsuz etkisi olmasına rağmen; pubertedeki büyümenin normal olduğu belirtilmiştir (Stipancic ve ark., 2006). Sonuçlarımız literatürdeki bazı çalışmalarla uyumluydu.

Çalışmamızda sistolik kan basıncı yüksek olan 3(%4,3), diyastolik kan basıncı yüksek olan 1 hasta tespit edildi; kan basıncı yüksekliği olan ve kan basıncı normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Genel populasyona göre, T1DM’li erişkin hastalarda hipertansiyon prevalansı daha yüksek iken T1DM’li çocuk hastalarda fark bulunamamıştır (Clark ve Lee, 1995). Çıkman’ın sağlıklı çocuklarla T1DM’li hastalar arasında yaptığı çalışmada kontrol ve diyabetik gruplar arasında ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında önemli fark saptanamamıştır (Çıkman, 1998). Sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

. Çalışmamızda %27,5 (n=19) oranında lipodistrofi görüldü. Bu hastaların lipodistrofi görülme süresi $4,4 \pm 2,5$ yıl olarak bulundu. Lipodistrofi görülen hastalarda A1C ortalaması ve diyabet süresi açısından lipodistrofi görülmeyen hastalara göre istatistiksel önemli olarak farklılık yoktu. Lipodistrofi T1DM’li hastaların %48’inde görülüp insülin tedavisinin sık görülen komplikasyonudur (Cooke ve Plotnick,2004; Al-

Mutairi ve ark.,2006). Çalışmamızdaki lipodistrofi görülen hasta sayısındaki düşüklük dosyalardaki kayıt eksikliğine bağlandı.

Çalışmamızda hastaların %31,8'inde (n=22) dislipidemi geliştiği ve bu hastaların pubertal dönemde olduğu görüldü (Schwab ve ark.,2006; Marcovecchio ve ark., 2009). T1DM'li hastalarda lipid düzeyleri ile ilgili literatürde az bilgi bulunmaktadır. A1C değerleri ile plazma lipid düzeyleri arasında korelasyon saptanan çalışmalar (Marcovecchio ve ark., 2009) olduğu gibi, korelasyon saptanmayan çalışmalar da vardır (Çıkman, 1998). Çalışmamızda dislipidemi gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar tanı yaşı, diyabet süresi, A1C ve insülin ortalama parametreleri açısından karşılaştırıldığında sadece A1C ortalama değerlerinde istatistiksel olarak önemli farklılık saptandı. A1C ile LDL, trigliserit, total kolesterol arasında aynı yönlü korelasyon olduğu görüldü. A1C ile ilişkili olmayan tek parametre HDL olarak bulundu. Literatürle uyumlu olarak kız hastalarda erkek hastalara göre lipid düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Marcovecchio ve ark., 2009).

Diyabetik hastalarda yapılan osteoporoz ve KMD değerlendirilmesine yönelik literatürde yer alan bazı çalışmaların sonuçları incelendiğinde diyabet ve osteoporoz ilişkisinin çok netleşmediği ve farklı sonuçlar saptandığı gözlenmektedir. Diyabetik osteopeninin patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte; bazı faktörler üzerinde durulmaktadır. Bu faktörlerden bazıları T1DM'li hastalardaki hastalık başlangıcındaki insülinopeni, uzun hastalık süresi, zayıf glisemik kontrol, kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar, diyabetik komplikasyonlar (retinopati, nöropati, nefropati...) kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklere neden olan ve kırık riskini artıran etmenler arasında sayılmaktadır (Biberoğlu, 2005). Çalışmamızda hastaların KMD-Z skoru ortalaması $-0,01 \pm 1,58$ 'di. Hastalarımızın KMD-Z skoru diğer literatür verilerine göre daha yüksek bulundu. Hastaların 4'ünde (%5,8) osteopeni; 3'ünde (%4,3) ise osteoporoz tespit edildi. Çalışmamızda osteopeni/osteoporoz gelişimi üzerinde; cinsiyetin, tanı yaşının, tanı puberte evresi etkisi önemli değildi. Yapılan çalışmaların çoğunda T1DM'li hastalarda KMD'nin azaldığı görülmüştür, bazı çalışmalarda ortalama KMD- Z skoru $-0,89$ ile $-0,31$ arasında değişmektedir (Gunczler ve ark.,1998; Vina Simon ve ark., 2000; Valerio ve ark.,2002; Liu ve ark.,2003). Çocukluk çağında diyabet KMD-Z skoru üzerinde olumsuz etkiye sahip olmakla birlikte ortalama değer olarak osteopeni sınırına ulaşmamaktadır.

Diyabette kemik mineralizasyon kaybında öne sürülen mekanizmalardan en önemlisi kan şekeri ve A1C yüksekliğidir. Yapılan çalışmalarda kötü metabolik kontrolün, kemik kaybında artışa neden olduğu görülmüştür (Bouillon,1991). Çamurdan'ın çalışmasında A1C ile KMD arasında önemli korelasyon saptanmışken; Bozkurt'un, Liu ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda da çalışmamıza benzer şekilde korelasyon saptanmamıştır (Liu ve ark.,2003; Çamurdan, 2005; Bozkurt, 2006).

Osteopeni ile diyabet süresi arasındaki ilişki net değildir. Beklenen hiperglisemiye maruz kalma süresi uzadıkça KMD etkilenme şiddetinin artmasıdır. T1DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda, osteopeninin genellikle diyabetin ilk birkaç yılı içerisinde ortaya çıktığı ve çalışmaların çoğunda kemik kaybındaki artışın diyabet süresi ile korelasyon göstermediği bulunmuştur (Okumuş ve ark.,2002). Çalışmamızda da KMD ile diyabet süresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer şekilde KMD ile diyabet süresi arasında korelasyon saptanmamıştır (Okumuş ve ark.,2002; Çamurdan, 2005; Bozkurt, 2006). T1DM'li hastalarda Valerio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 27 hastanın KMD-Z skorları incelenmiş ve DEXA -Z skoru ile hasta yaşı, diyabet süresi ile negatif korelasyon saptamışlardır. A1C arttıkça Z skorunun düştüğünü, metabolik kontrol ile osteopeniyi korele bulduklarını bildirmişlerdir (Valerio ve ark., 2002). Ancak bu şekilde lineer bir ilişkinin gösterilebildiği çalışma sayısı çok azdır.

T1DM'de görülen komplikasyonlar ve bu komplikasyonların diyabet süresi ve KMD ile olan ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda 23 hastada mikrovasküler komplikasyon görüldü. Sadece bir hastada retinopati saptandığından retinopati ile KMD ilişkisi değerlendirilemedi. Okumuş ve arkadaşlarının yaptığı 43 hastanın sadece 10'unda nöropati saptanmış ve bu hastalar ile komplikasyon görülmeyen hastalar KMD'leri açısından karşılaştırıldığında aralarında önemli farklılık tespit edilmemiştir (Okumuş ve ark.,2002). Yapılan çalışmalarda özellikle retinopati ile osteopeni arasında bir ilişki saptanmıştır. Rozadilla ve ark.nın yaptığı çalışmada ciddi diyabetik retinopatili hastalarda KMD'si, retinopatisi olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (Rozadilla ve ark.,2000). Çalışmamızda Okumuş ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde mikrovasküler komplikasyon görülmesiyle KMD arasında korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmaya katılan 69 hastanın 9'unda (%13) KEH tespit edildi. KEH evrelerine göre dağılım değerlendirildiğinde 8 hastada (%11,6) evre 2, 1 hastada evre 3 KEH saptandı. Açıkgöz'ün yaptığı çalışmada 77 olgunun 38'inde (%49,4)'ünde KEH geliştiğini; bu hastaların 21'inin (%55.2) evre 2, 7'sinin (%18.4) 10'unun (%26.3) evre 4 olduğu tespit edilmiştir (Açıkgöz, 2003). Rosenbloom'un yaptığı çalışmada KEH görülme sıklığının %20-55 arasında değiştiği ve bu hastaların yaklaşık %30'unda evre 3 veya evre 4 KEH geliştiği bildirilmiştir (Rosenbloom, 1997). Lindsay ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 20 yıldaki KEH prevalansı %43'den %23'e düştüğü tespit edilmiştir (Lindsay ve ark.,2005). Amin ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 479 T1DM'li hastanın 162'sinde (%35,1) KEH tespit edilmiştir (Amin ve ark.,2005). Çalışmamızda KEH prevalansı literatüre göre düşük bulunmuştur. Düşük bulunmasının nedeni son dönemdeki yoğun insülin tedavi uygulaması sağlanan metabolik kontrole bağlanabilir. Bazı çalışmalarda KEH prevalansının erkeklerde daha fazla olduğunu belirtilirken (Frost, ve Beischer, 2001; Duffin ve ark., 2002; Ataoğlu ve ark.,2004); Amin ve ark.nın yaptığı çalışmada ve bizim çalışmada diğer literatür sonuçlarıyla uyumlu olarak cinsiyetler arasında fark yoktu.

KEH ile ilgili yayınların bazılarında KEH gelişen hastaların glisemik kontrollerinin kötü olduğu, A1C düzeylerinin yüksek olduğu, diyabet sürelerinin fazla olduğu ve tanı yaşlarının daha büyük olduğu gösterilmiştir (Rosenbloom ,1997; Silverstein ve ark.,1998; Infante ve ark., 2001). Çalışmamızda KEH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların tanı yaşı, diyabet süresi, insülin ihtiyacı, A1C düzeylerini ve kan basınçlarını karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktu. Sadece sistolik ve diyastolik kan basınçlarında KEH gelişen hastalarda Amin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde hafif bir yükseklik vardı (Amin ve ark.,2005). Çalışmamızda KEH gelişen hastaların hepsi prepubertal dönemde tanı almıştı. Açıkgöz'ün yaptığı çalışmada KEH gelişen hastaların tanı yaşlarının, diyabet sürelerinin ve A1C düzeylerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Açıkgöz, 2003). Bununla beraber T1DM'li 335 adolesan ve adultlarla yapılan bir çalışmada glisemik kontrol ve KEH arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir (Frost ve Beischer, 2001). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmada olduğu gibi bazı çalışmalarla benzerdi.

Kısıtlı eklem hareketi mikrovasküler komplikasyonların habercisi olması açısından önemli bir belirleyici olup, saptandığında mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının 4 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (Duffin ve ark.,1999; Rosenbloom ve Silverstein,2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005; Kordonouri ve ark.,2009). Ancak çalışmamızda böyle bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızda KEH gelişen hastaların sadece 2'sinde nefropati olduğu görüldü. Sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar da mevcuttur (Schulte ve ark.,1993; Ataoğlu ve ark.,2004).

Hastaları mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 23'ünde (%33,3) MVK geliştiği görüldü. 14'ünde (%20,3) sadece diyabetik nefropati, 6'sında (%8,7) sadece diyabetik nöropati, 2'sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1'inde (%1,4) diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü.

T1DM'lu hastalarda cinsiyet, puberte, A1C düzeyi, tanı yaşı ve diyabet süresi, retinopati varlığı, hipertansiyon, dislipidemi, ailesel ve genetik faktörler mikroalbuminüri prevalansını etkiler. Nefropati üzerine cinsiyetin etkisi yaş bağımlıdır. Puberte döneminde kız hastalarda mikroalbuminüri riski artmakla birlikte kalıcı böbrek hastalığı gelişme riski erkeklerde daha fazladır (Korkmaz ve ark.,1997; Schultz ve ark.,1999; Hovind ve ark., 2004; Raile ve ark.,2007). Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artmakta, 10-18 yaş arası erkeklerde %30,9, kızlarda % 40,4 oranında bir veya birden fazla mikroalbuminüri epizodunun görüldüğü bildirilmektedir (Twyman ve ark.,2001). Beş yaş altında T1DM tanısı almış ve prepubertal DM süresi uzun olan hastalarda puberte öncesinde mikroalbuminüri gözlenmiştir (Borch-Jhonsen ve ark.,1986; Schultz ve ark.,1999). Diyabet süresi mikroalbuminüri için bir risk faktörüdür ancak puberte öncesinde mikroalbuminüri gelişmesi pek görülmez (Gallego ve ark.,2006; Raile ve ark.,2007). Puberte öncesi tanı alanlarda ortalama 14 yılda son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkarken, 12-20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre ortalama 8 yıla inmektedir (The Diabetes Control and Complication Research Group,1994). Puberte gelişimi ile kan şekeri regülasyonunun bozularak A1C düzeylerinin artması ve pubertede oluşan hormon değişiklikleri mikroalbuminüri prevalansının artmasından sorumlu tutulmuştur (Lavson ve ark.,1996; Barcai ve ark., 1998). Postpubertal dönem diyabetik nefropati gelişimi için daha riskli bir dönemdir (Gallego ve ark.,2006). Çalışmamızda nefropati gelişen 17 hastanın 14'ünde (%20,3)

sadece diyabetik nefropati, 2'sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1'inde (%1,4) diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü. Nefropati gelişen hastaların T1DM tanısını 16'sının (%94,1) prepubertal, 1'inin pubertal dönemde aldığı görüldü. Bu sonuç literatürle uyumsuzdu. Nefropati gelişen hastaların A1C ortalaması %8,97 iken; gelişmeyenlerin % 8,47 olarak bulundu. Çalışmamızda diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 13'ünde (%21,0), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) insipient nefropati geliştiği görüldü. Takibinde aşikar nefropati gelişen hastamız yoktu. Açıkgoz'un yaptığı çalışmada hastalığın ilk 5 yılında olan 48 hastadan 4'ünde (%8,3), hastalık süresi 5–10 yıl olan 20 hastadan 6'ında (%30,0) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 hastadan 6'ında (%66,6) mikroalbüminüri geliştiği görülmüştür. Hastalığın 5'inci yılından sonra mikroalbüminüri gelişme oranı %41,3 olarak bulunmuştur. Mikroalbüminüri gelişen hastaların 2'sinin takiplerinde aşikar nefropati gelişmiştir. (Açıkgoz, 2003). Hastalığın ilk 5 yılında mikroalbüminüri prevalansı değişik çalışmalarda %5-20 arasında bulunmuştur (Sochet ve Daneman ,1988; Schultz ve ark.,1999). Hastalığın ilk 5 yılından sonra mikroalbüminüri prevalansı artarak %25-40 oranında görülür (Aydın,1997; Schultz ve ark.,1999). Sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Nefropati gelişimi açısından diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$). Nefropati görülen 17 hastanın 10'u erkekler (%58,8), 7'i kızlar (%41,2) oluşturmaktaydı. Literatürle uyumlu olarak erkek hastaların sayısının daha fazla olduğu görüldü (Raile ve ark.,2007; Akçay ve Bereket ,2008).

Diyabetik nefropatinin gelişmesinde diyabetin başlangıç yaşının etkisi net değildir. Çalışmamızda nefropati gelişen hastaların diyabet tanı yaşı $7,4 \pm 2,4$ yıl iken gelişmeyenlerin tanı yaşı $5,7 \pm 3,2$ yıl olarak bulundu. Diyabet tanı yaşı küçüldükçe nefropati oluşma süresi uzamaktaydı. Holl ve ark.nın yaptıkları çalışmada 15 yaşından önce diyabet tanısı almış çocuklarda proteinüriye daha hızlı bir progresyon görüldüğünü; 21-25 yaşları arasında tanı alan hastalara göre daha kötü renal sonuçlar olduğunu bildirmişlerdir (Holl ve ark.,1999). Diyabet süresi 15 yıldan fazla olan başka bir çalışmada ise puberte öncesi tanı konulan hastalarda puberte sonrası tanı konulanlara göre daha az son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştiği; 5 yaşından önce tanı alan hastaların hiçbirinde SDBY gelişmediği bildirilmiştir (Nordwall ve ark.,2004).

Dislipidemi diyabetik nefropatinin progresyonu ile ilişkilidir. Mikroalbüminüri

ve dislipidemi arasındaki ilişki T1DM’li çocuk ve adolesanlarda kapsamlı olarak araştırılmamıştır; ancak erişkin hastalardaki çalışmalarda total kolesterol ve/veya trigliserit artışı mikroalbuminürlü hastalarda daha belirgin bulunmuştur (Marcovecchio ve ark., 2009). Yapılan bazı çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda nefropati gelişen hastalarda dislipidemili hasta prevalansı gelişmeyenlere göre daha azdı (Raile ve ark.,2007; Marcovecchio ve ark., 2009).

Çalışmamızda Raile ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde nefropati gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarında yükseklik tespit edildi (**p<0,05**) (Raile ve ark.,2007). Çalışmamızda nefropati ile osteopeni-osteoporoz, nöropati arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızda retinopati görülen bir hasta olduğu için retinopati ve nefropati arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Basit retinopati ve mikroanevrizmalar; beş yıldan daha az süredir T1DM’li çocuk ve adolesanların yaklaşık %20’sinde, 5–10 yıl arasında % 60, 10 yıldan fazla süredir öyküsü olanların % 80’inde görülür. Prevalans gibi retinopatinin şiddeti de yaş ve hastalığın süresi ile artmaktadır. Proliferatif retinopati ise diyabet süresi 20 yıl veya daha fazla süredir olan diyabetik hastalarda gelişmektedir. Retinopati gelişiminde diyabet süresi, kötü metabolik kontrol, hipertansiyon, hiperlipidemi, küçük tanı yaşı, diyabetik nöropati birlikteliği risk faktörleridir (Poulaki ve Miller,2006). Prepubertal dönemde görülmesi nadirdir. T1DM’li hastalarda pubertal hormonal değişimlere bağlı olarak retinopatide ilerleme gözlenmektedir (Falck ve ark., 1996). Çalışmamızda diyabetik retinopati görülen 1 hasta vardı ve bu hasta da aynı zamanda nefropati, nöropati de tespit edildi. Hasta Mauriac Sendromu olarak değerlendirilmişti ve retinopati gelişme süresinin 10,8 yıl olduğu görüldü. Hasta fotokoagülasyon tedavisi görmüştü. Akarsu ve ark.nın indirekt oftalmoskopi ile yapılan çalışmada başlangıç retinopati toplam 4 (%7,5) hastada görülmüştür. Bu hastaların hepsi 5 yıldan kısa süreli izlenen hastalardı. Onbeş yıldır izlenen 1 hastada ilerleyici olmayan retinopati geliştiği görülmüştür. İlerleyici retinopati toplam 3(%5,7) hastada görülmüştür (Akarsu ve ark.,2006). Açık göz’ün yaptığı çalışmada ise hastalığın ilk 5 yılında olan hastalarda diyabetik retinopati gözlenmezken; diyabet süresi 5–10 yıl arası olan 20 olgudan l’inde diyabetik retinopati geliştiği tespit edilmiştir (Açıkgöz, 2003). Ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da diyabetik retinopati prevalansının oldukça

düşük olmasının nedeni hastaların direkt oftalmoskopi ile takip edilmesi literatürdeki hastaların ise floresein anjiyografi veya fundus fotografisi ile taranmasına bağlandı.

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık %50'inde görülen diyabetik nöropati, iyi glisemik kontrol ile çocukluk ve adolesan yaş grubunda nadir görülen bir komplikasyondur (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Norris ve Wolfsdorf, 2005). İleri yaş, diyabetin süresi, kötü metabolik kontrol, obezite, sigara, yüksek trigliserid ve LDL, mikrovasküler komplikasyonların varlığı polinöropati için risk faktörü oluşturur (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Solomon ve ark., 2006). Çalışmamızda hastaların 6'sında (% 8,7) sadece diyabetik nöropati, 2'sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1'inde diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü. Nöropati gelişen hastaların tümü prepubertal dönemde tanı almıştı. Nöropati gelişen hastaların tanı yaşı 4,7; diyabet süresi ortalaması 7,8 yıldır. Nöropati gelişen hastaların sistolik ve diastolik kan basınç ortalamalarında, nöropati görülmeyenlere göre hafif bir yükseklik tespit edildi. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak önemli değildi. Nöropati ile dislipidemi, nefropati, osteopeni- osteoporoz arasında ilişki saptanmadı. Hastalar EMG sonuçlarına göre nöropati açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 5'inde (% 8,1), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) nöropati geliştiği görüldü. Çocuk ve adolesanlarda iyi glisemik kontrol ile klinik nöropati nadir görülürken elektrofizyolojik çalışmalarla % 68'lere varan çocuk ve adolesan grupta subklinik nöropati tespit edilebilir (Levitsky ve Mısra, 2009). T1DM'li olguların %20'sinde hastalığın ilk 5 yılında ve %60'ında hastalığın 10 yılından sonra motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliklerinin gösterildiği subklinik nöropati olduğu gösterilmiştir (Güler ve ark., 1997). Açıkgöz'ün yaptığı çalışmada hastalığın ilk 5 yılında olan 48 hastanın 1'inde, hastalık süresi 5-10 yıl olan 20 hastanın 2'sinde (%10) ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 9 hastanın 2'sinde (%22.2) klinik periferik nöropati geliştiği görülmüştür (Açıkgöz, 2003). Young ve ark.'nın İngiltere'de yaptığı çalışmada yaşları 18 ile 80 arasında değişen 2427 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalık süresi 10 yıldan az olan T1DM'li hastalarda %19,1, hastalık süresi 10 yıldan fazla olan olgularda ise %34,9 oranında klinik nöropati saptanmıştır (Young ve ark., 1993). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak bulundu.

Mikrovasküler komplikasyon (MVK) görülme üzerinde risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; sadece tanı yaşının ve diyabet süresinin önemli bir etkiye sahip

olduğu görüldü ($p<0,05$). Tanı yaşındaki bir birimlik artış MVK gelişme riskini 1,275 kat arttırırken; diyabet süresindeki bir birimlik artış MVK gelişme riskini 1,615 kat arttırmaktaydı. Cinsiyet, tanı puberte evresi, A1C düzeyi ve insülin dozunun MVK gelişimi üzerine etkisi saptanmadı.

T1DM’de otoimmün hastalıklardan en sık görüleni hashimoto tiroiditi olup; T1DM’li erkeklerin %15’inde, kızların %20’sinde görüldüğü bildirilmektedir (Rosenbloom ve Silverstein, 2003). Gluten enteropati görülme prevalansı ise % 1-10’dur (Kordonouri ve ark., 2009). Çalışmamızdaki hastaların 14’üne (%20,3) hashimoto tiroiditinin; 8’ine (%11,6) gluten enteropatisinin eşlik ettiği görüldü. Hashimoto tiroidi görülen hastaların 6’sı erkek, 8’i kız; gluten enteropatisi görülen hastaların 4’ü erkek, 4’ü kız hasta olarak saptandı. T1DM, hashimoto tiroidit ve gluten enteropatisi olan bir hasta vardı. Gül’ün yaptığı 441 hastadan oluşan çalışmada T1DM’li hastaların % 2’sinde hashimoto tiroiditi, %1,36’sında gluten enteropatisi tespit edilmiştir (Gül, 2006). Temel’in yaptığı 114 T1DM’li hastadan oluşan çalışmada % 14,9’unda hashimoto tiroiditi, % 11,2’sinde gluten enteropatisi tespit edilmiştir (Temel, 2009). Açıkgöz’ün yaptığı çalışmada ise 68 hastanın % 7,3’ünde hashimoto tiroiditi tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak bulundu.

Sonuç olarak diyabet tedavisinde sağlanan ilerlemeler sayesinde yaşam sürelerinin artması ile birlikte çalışmalar kronik komplikasyonların tanımlanması ve önlemlerinin alınmasına odaklanmıştır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar bilgilerimizi arttıracaktır.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya alınan 69 hastanın 43'ü (% 62,3) erkek, 26'sı (%37,7) kızdı. Erkek hastaların sayısının kız hasta sayısından fazla olduğu görüldü (**p<0,05**).

2- Hastaların takvim yaşları ortalama $13,4 \pm 3,2$ yıl; tanı yaşları ortalama $6,1 \pm 3,1$ yıldır. Hastaların 24'ünün (%34,8) tanı yaşı < 5 iken; 45'inin (% 65, 2) > 5 idi.

3- Hastaların diyabet süreleri ortalaması $7,3 \pm 1,9$ yıldır.

4-Altmış dört hastanın prepubertal dönemdeki ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) $0,7 \pm 0,2$, 52 hastanın pubertal dönemdeki ortalama insülin dozu $0,9 \pm 0,2$ iken; 20 hastanın postpubertal dönemdeki ortalaması $0,9 \pm 0,2$ 'di. Prepubertal, pubertal ve postpubertal dönemdeki insülin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık bulundu (**p< 0,05**). Pubertal ve postpubertal dönemde insülin ihtiyacı artmış olarak bulundu.

5- Son muayene VKİ'lerine göre 69 hastanın 3'ü (%4,3) obez, 5'i (%7,2) fazla kiloluydu. Fazla kilolu hastaların 1' i (%20) erkek iken; 4'ü (%70) kız; obez hastaların 2'si erkek iken, 1'i kızdı. Obez ve fazla kilolu hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu (**p>0.05**).

6-Hastalardan 3'ünün (%4,3) boy kısalığı vardı. Altmış dört hastanın (%92,8) ve final boya ulaşan 20 hastanın boy için SDS'leri normal popülasyondaki dağılıma uygundu.

7- Komplikasyonların cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde sadece dislipidemi görülme oranının farklılık gösterdiği ve kızlarda daha sık gözlemlendiği saptandı (**p< 0,05**).

8- Bir hastada diyabet süresinin 7,8'inci yılında katarakt geliştiği görüldü.

9- Ondokuz hastada lipodistrofi geliştiği görüldü ve bu hastaların lipodistrofi görülme süre ortalaması $4,4 \pm 2,5$ yıldır. Lipodistrofi görülen ve görülmeyen hastalarda A1C ortalaması ve diyabet süresi arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildi (**p>0.05**).

10- Hastaların 22 'sinde (%31,9) dislipidemi geliştiği saptandı. Dislipidemi gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında A1C değerleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı (**p< 0,05**).

11- Hastaların 9'unda (%13) KEH tespit edildi. KEH gelişen 9 hastanın tümü prepubertal dönemde tanı almıştı.

12- KEH gelişen ile gelişmeyen hastalar diyabet süresi, tanı yaşı, A1C ortalama, insülin ortalama, nöropati ve nefropati gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

13- Hastaların L₁-L₄ kemik mineral dansitometre Z skoru -4,5 ile 4,9 arasında olup ortalama $-0,01 \pm 1,58$ olarak bulundu. Hastaların 4'ünde (%5,8) osteopeni; 3'ünde (%4,3) ise osteoporoz tespit edildi. Osteopeni / Osteoporoz gelişen hastaların tümü (n=7) prepubertal dönemde tanı aldığı görüldü.

14- Osteopeni gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyetin, tanı yaşının, tanı puberte evresinin, A1C ve insülin ortalamasının, nefropati, nöropati gelişim etkisi incelendiğinde, hiç bir değişkenin etkisinin istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

15- Hastaların 23'ünde (%33,3) mikrovasküler komplikasyon geliştiği görüldü. Ondört hastada (%20,3) sadece diyabetik nefropati, 6'sında (%8,7) sadece diyabetik nöropati, 2'sinde (%2,9) sadece diyabetik nefropati ve nöropati, 1'inde diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati geliştiği görüldü.

16- Bir hastada diyabetik retinopati gelişmiş olup; retinopati gelişme süresinin 10,8 yıl olduğu görüldü.

17- Mikrovasküler komplikasyon görülen hastaların 14'ü (%60,9) erkek, 9'u (%39,1) kız olarak bulundu.

18- Mikrovasküler komplikasyon (MVK) görülme üzerinde tanı yaşının ve diyabet süresinin önemli bir etkiye sahip olduğu görüldü ($p < 0,05$).

19- Prepubertal dönemde tanı alan hastaların 22'sinde (%33,8) MVK görülürken; pubertal dönemde tanı alan hastaların 1'inde MVK görüldü.

20- MVK görülen hastaların 2'sinde (%8,7) osteopeni-osteoporoz görülürken; MVK görülmeyen hastaların 5'inde (%10,9) osteopeni-osteoporoz görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$).

21-KEH ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece KEH ile birlikte diyabetik nefropatisi olan 2 hasta (%22,2) olduğu görüldü.

22- Diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 13'ünde (%21,0), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) insipient nefropati geliştiği görüldü. Nefropati gelişimi açısından diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$).

23- Diyabetik nefropati gelişme süresi ile T1DM tanı yaşı arasında ters yönlü %53,2'lik bir ilişki vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,05$).

24- Nefropati gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sistolik ve diyastolik kan basınç ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$).

25- Hastalar EMG sonuçlarına göre nöropati gelişimi açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi 5–10 yıl olan 62 hastanın 5'inde (%8,1), diyabet süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) nöropati geliştiği görüldü. Nöropati gelişimi açısından diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$).

26- Nöropati gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sadece diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı ($p<0,05$).

27- Hastaların 14'ünde (%20,3) hashimoto tiroiditinin; 8'inde (%11,6) gluten enteropatisinin eşlik ettiği görüldü.

7. KAYNAKLAR

- 1- Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:101-7.
- 2- Academy of pediatrics. Work Group on Cow's milk protein and Diabetes mellitus: infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1994;94:752-755.
- 3- Açıkgöz Y. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarımızın uzun süreli takip sonuçlarının değerlendirilmesi, Tez, Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2003.
- 4- Aiello, LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
- 5- Akarsu S, Şen Y, Yılmaz T, Kurt A, Girgin İF. Fundus findings in patients with type I diabetes mellitus. *Pediatric Arşivi* 2006; 41: 221- 7
- 6- Akçay T, Bereket A: Diyabetes mellitusun uzun dönem komplikasyonları Ed: Akıncı A, Bundak R., Çocuk ve adolesan diyabeti. Logos tıp yayıncılığı, İstanbul, 2008, s94-112
- 7- Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in Children. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007; 2404-2431 .
- 8- Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract* 2006; 15: 427-30.
- 9- Alikashiöğlu A, Yordam N. Diyabetes mellitus. *Katkı Pediatric Dergisi* 1997;18:16-29.
- 10- Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB .Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study *Arch Dis Child* 2005;90:1039–1044.
- 11- Anonymus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D Supplement in Early Childhood and Risk For Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:51-54.
- 12- Ataoğlu S, Yazıcı S, Yıldız Ö. Diabetes Mellitusta Erken Dönemde Sınırlı Eklem Hareket Kısıtlılığının Belirlenmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 2: 20-26.
- 13- Avrusking TW, Juar CS. Transient neonatal diabetes mellitus, Type 4, Type 1 diabetes mellitus or MODY: which disease is it, anyway? *J Pediatr Endocrinology Metab*. 2002;15:629-636.

- 14- Aydın M. Diyabetik Nefropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 108-113.
- 15- Bangstad HJ, Danne T, Deeb LJ, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. *Pediatric Diabetes* 2009(Suppl 12);10:82-99.
- 16- Barcai L, Vamosi I, Lukacs K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. *Diabetes Care* 1998; 21: 1019-1023.
- 17- Başkal N. Diyabet tedavisinde yeni açılımlar. *Endokrinolojide Diyalog* 2007;4(Özel sayı):1
- 18- Biberoglu S. Sekonder Osteoporoz, Gokce Kutsal. Osteoporoz, genişletilmiş 2. baskı; Güneş Kitabevi, Ankara 2005 p. 61;71.
- 19- Bilginturan N, Özkan B. Tip 1 DM'in uzun süreli tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18:49-62.
- 20- Bircan İ. Tip 1 diyabetes mellitus tanımı, epidemiyoloji ve patogenez 2008 p.7-13
- 21- Boggetti E, Burunelli A, Meschi F. Frequency and correlates of severe hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 589-591
- 22- Borch-Johnsen K, Kreiner S, Deckert T,. Mortality of type 1 diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986; 29: 767-772.
- 23- Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Frenlund P and Sunkvist G. Islet cell antibody frequency differs from that of glutamic acid decarboxylase antibodies/IA2 antibodies after diagnosis of diabetes. *Acta Pediatr.*, 2000; 89: 46-51.
- 24- Bouillon R. Diabetic Bone Disease. *Calcif Tissue Int.* 1991; 49:155-60
- 25- Bozkurt ZB. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesi, Tez, Vakıf Gureba E. A. Hastanesi, 2006.
- 26- CamposPastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez MF, Serrano Pardo MD, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11(5):455-459.
- 27- Castano L, Ziegler A, Ziegler R, Shoelsen S, Eisenbarth GS. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes. *Diabetes*, 1993; 42: 1202-1209.

- 28- Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cocherman RS. Et ali. Glucose control and the renal and retinal complications of insülin dependent diabetes. JAMA 1989; 261: 6967-670.
- 29- Clark CM, Lee AD. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. New Eng J Med 1995; 1210-16
- 30- Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Pediatric Diabetes 2009(Suppl 12);10:134-145.
- 31- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study. Diabetes. 2006;55(12):3556–65.
- 32- Colman PG, Steele C, Couper JJ, Bresford SJ, Powel T, Kewming K, Polard A, Gellert S, Tait B, Honeyman M, Harrison LC. Islet autoimmunity in infants with a type 1 diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. Diabetologia, 2000: 43:203-209.
- 33- Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Pediatric Diabetes, 2009(Suppl 12);10:3-12.
- 34- Cooke D.W, Plotnick L.P. Manangment of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.427-49.
- 35- Çamurdan MO. Tip 1 diyabetli çocuklarda kemik mineral dansitesi etkilenimi ve bu etkilenimde A1C, diyabet süresi ve pubertenin rolü, Tez, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2005.
- 36- Çıkman H., Tip 1 Diabetes Mellitus’lu hastalarda nefropati, retinopati ile plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri., Tez, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 1998.
- 37- David M. Maahs, MD1, R. Paul Wadwa, MD1, Franziska Bishop, MS1, Stephen R. Daniels, MD, PhD2, Marian Rewers, MD, PhD1,3, and Georgeanna J. Klingensmith, MD1 Dyslipidemia in Youth with Diabetes: To Treat or Not to Treat? J Pediatr. 2008 October ; 153(4): 458–465

- 38- Daw K, Powers AC. Two distinct glutamic acid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different episode. *Diabetes*, 1995; 44: 216-220.
- 39- DCCT Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
- 40- De Graaff LC, Smit JW, Radder JKNeth J Med. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. 2007 Jul-Aug;65(7):235-47.
- 41- Demir F. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanların etiyolojiden prognoza retrospektif değerlendirilmesi (1985-2004), Tez, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2004.
- 42- Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 195–203.
- 43- Drash AL. Diabetes mellitus in the child: classification, diagnosis, epidemiology and etiology. In: Lifshitz F, (ed). *Pediatric Endocrinology* 1 ed). New york: Marcel Dekker Inc. 1996: 555-565.
- 44- Duffin AC, Donaghue KC, Potter M, et al. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 125-30.
- 45- Duffin AC, Lam A, Kidd R, et al. Ultrasonography of plantar soft tissues thickness in young people with diabetes. *Diabet Med* 2002;19:1009–13.
- 46- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents *Arch Dis Child*. 2004;89:188–194.
- 47- Ersoy B: Tip 1 diyabetes mellitusla birlikte görülen otoimmün hastalıklar Ed: Akıncı A, Bundak R., Çocuk ve adolesan diyabeti. Logos tıp yayıncılığı, İstanbul, 2008, s94-112
- 48- Falck A, Kaar ML, Laatikainen L. +A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. *Açta Pediatr* 1996; 85: 313-319.
- 49- Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.
- 50- Freemark M, Levitsky L. Screening for Celiac Disease in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1932-39

- 51- Frost,D, Beischer, W, Limited joint mobility in type 1 diabetic patients:associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women.Diabetes Care 2001; 24:95
- 52- Gallego PH, Bulsara MK, Frazer F, Lafferty AR, Davis EA, Jones TW. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia.Pediatric Diabetes 2006; 7: 165–172.
- 53- Gillespie KM: Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ. 2006 Jul 18;175(2):165-70.
- 54- Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. Diabetes Obes Metab. 2005;7(4):318–26.
- 55- Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of Diabetes mellitus in childhood. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 1735-53.
- 56- Gül A. Tip 1 diabetes mellituslu çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi,Tez,İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.A. Hastanesi,2006.
- 57- Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; Retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18: 92-107.
- 58- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005; 52:1553-78.
- 59- Holl RW, Grabert M, SorgoW, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insülin administration to weight gain in subjects with IDDM. Diabetologia. 1998 May;41(5):542-7.
- 60- Holl RW; Grabert M; Thon A; Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. Diabetes Care. 1999 Sep;22(9):1555-60.
- 61- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH: Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ 328:1105, 2004
- 62- Imavaga A, Hanafusa T, Miyagava JI, Matsuvaza Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of Diabetes related antibodies. N Eng J Med. 2000;342:301-307.

- 63- Infante, JR, Rosenbloom, AL, Silverstein, JH, et al. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998, *J Pediatr* 2001; 138:33
- 64- Kahn RN, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus* 13th Ed. Waverly Company, Boston, 1994; 193-200.
- 65- Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile onset IDDM in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36:191-195.
- 66- Karjalainen JK. Islet cell antibody as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. *Diabetes*, 1990;39:1144-1150
- 67- Karvonen M, Viik-Kajander M. The Incidence of Type 1 DM Worldwide. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-1526.
- 68- Khalil I, d'Auriol L, Gobet M et al. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent Diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315
- 69- Kjaere K, Hagen C, Sando SH.: Epidemiology of menarche and menstrual disturbance in an unselected group of women with IDDM compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75:524-529.
- 70- Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-4.,
- 71- Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 204–210.
- 72- Korkmaz A, Dilber E, Gönç N ve ark. Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18:1-3.
- 73- Lavson ML, Sochett EB, Chait PG, et al. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. *Diabetes* 1996; 45:51-55.
- 74- Levitsky LL, Mısra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. <http://www.uptodate.com> 2010.

- 75- Lifshitz F. Pediatric Endocrinology, Fourth edition University of Miami School of Medicine. 2003;(5)–25/27:611–680.
- 76- Lindsay, JR, Kenndy, L, Atkinson ,AB,et al.Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes mellitus in a U.K.clinic population over a 20-year period.Diabetes care 2005;28:658
- 77- Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? Diabetes Care 2003;26:2365-9.
- 78- Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. J Pediatr Endocrinol Metab. 20(6):669-675, 2007.
- 79- Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, Edge J, Neil A, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB.Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009 Apr;32(4):658-63.
- 80- McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. <http://www.uptodate.com> 2010.
- 81- McCulloch DK, Anding RH.Effects of exercise in diabetes mellitus in children. <http://www.uptodate.com> 2010.
- 82- Morales AE, She JX, Schatz DA. Pediatric Endocrinology. 1 st ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004;402-426
- 83- Møller-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. Diabetes Care 1988; 11:531-37.
- 84- Nordwall M; Bojestig M; Arnqvist HJ; Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. Diabetologia. 2004 Jul;47(7):1266-72.
- 85- Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91.

- 86- Okumuş N, Teziç HT, Okumuş M, Zorlu P, Kutlu AO, Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda osteoporozun değerlendirilmesi. *T Klin Pediatri* 2002;11:20-25.
- 87- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-403
- 88- Patterson CC; Dahlquist GG; Gyurus E; Green A; Soltesz G Lancet. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. 2009 Jun 13;373(9680):2027–33
- 89- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.
- 90- Pincelli AL, Grispigni C, Parafioriti A. Involvement of The Musculotendinous Apparatus in Flexion contractures of Limited Joint Mobility of The Diabetic Hand. *Diabetes Care* 1997;20: 1493-1495.
- 91- Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p. 291-318.
- 92- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2523-8.
- 93- Root AW, Diamond- Jr FB: Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent: *Pediatric Endocrinology*, İkinci baskı. Sperling MA (ed) Elsevier Science, Philadelphia 2002, S: 629–669)
- 94- Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes Mellitus , Short Stature and Joint Stiffness-A New Syndrome. *Clin Res* 1974; 22: 92A.
- 95- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC. Limited Joint Mobility in Diabetes Mellitus in Childhood: Natural History and Relationship to Growth Impairment. *J Pediatr* 1982; 101: 874-878
- 96- Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective Tissue and Joint Disease in Diabetes Mellitus. *Endokrinol Metab Clin n Am* 1996; 25: 473-483.

- 97- Rosenbloom AL. Connective tissue disorders in diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, deFronzo RA, editors. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester (England): John Wiley and Sons Ltd 1997, p. 1517-1531.
- 98- Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). Pediatric Endocrinology. 4 edition. New York (USA): Marcel Dekker; 2003. p.611-51.
- 99- Rozadilla A, Nolla JM, Montana E, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Soler Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. Joint Bone Spine. 2000; 67(3):215-8.
- 100- Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph's Pediatric's Textbook 21st edition University of California, 2002;24-10.
- 101- Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara:Kalkan Matbaacılık; 2003; 415-55.
- 102- Scheidegger U, Allemann S, Scheidegger K, Diem P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life. Swiss Med Wkly 2007; 137:476-82.
- 103- Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, Hattersley AT, Fluck CE. Genetic testing for glukokinase mutations in clinically selected patients with MOD: a worthwhile investment. Swiss Med Wkly. 2005;11:135(23-24)352-6.
- 104- Schulte L, Roberts MS, Zimmerman C, Ketler J, Simon LS. A quantitative assessment of limited joint mobility in patients with diabetes. Goniometric analysis of upper extremity passive range of motion. Arthritis Rheum 36(10):1429-43, 1993.
- 105- Schultz JC, Konopelska T, Carroll TA, Dalton NR, Stratton I, Gale EAM. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Diabetes Care 1999; 22: 495-502.
- 106- Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). Diabetes Care 2006;29:218-22

- 107- Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842-9.
- 108- Shield JP, Hunt LP, Baum JO: Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: Which method? *Arch Dis Child*, 1995; 72: 524-526.
- 109- Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1998; 132: 944-947.
- 110- Silverstein, J, Klingensmith, G, Copeland, K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186.
- 111- Slama G. Type 1 Diabetes: An Overview. In *Textbook of Diabetes 1* (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed, Blackwell Publishing. 2003;pp.3.1-3.17.
- 112- Sochet E, Daneman D. Screening tests to detect microalbuminuria in children with diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1988; 12: 744-748
- 113- Solomon T, Giurini J, Logerfo F. The Diabetic Food. In: Aristidis V (eds). *Diabetic Neuropathy*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc.;2006.p.105
- 114- Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science; 2002. p.323-66.
- 115- Stane LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of Cod Liver Oil During Pregnancy Associated with Lower Risk of Type 1 Diabetes in The Offspring. *Diabetologia*. 2000; 49:504-507.
- 116- Stipanić G, La Grasta Sabolić L, Jurčić Z. Growth disorders in children with type 1 diabetes mellitus. *Coll Antropol*. 2006 Jun;30(2):297-304.
- 117- Temel L., Tip 1 diabetes mellitus tanılı çocuklarda hashimoto tiroiditi ve gluten duyarlı enteropati sıklığının araştırılması, Tez, Gaziantep Üniversitesi, 2009.
- 118- Thao P, George A, Werther J, Fergus J. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15 year experience. *Pediatric Diabetes*. 2002;3:82-88.
- 119- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of Intensive Diabetes Treatment on the Development and Progression of Longterm Complications in Adolescents with İnsulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr*. 1994;125:177-188.

- 120- The Diabetes Control and Complication Research Group. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Nephropathy in with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1994;17:1357-1361.
- 121- The Expert Committee on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus: Report of the expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 1):S4-19
- 122- Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, Liu Z, et al. New bone formation is impaired in a model of type I Diabetes mellitus. 25 th Annual Meeting ASBMR, september 19-23 Minneapolis, Minnesota, 2003:SA 406 .
- 123- Twyman S, Rowe D, Mansell P, Schapira D, Betts P, Leatherdale B. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients--Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med* 2001; 18: 402-8.
- 124- Tun RYN, Peakman M, Alviggi L, Lo SS, Shattock M, Pyke DA, Jhonson C, Hearton D, Botazzo GF, Vergani D, Leslie D. Importance of persistent cellular and humoral immune changes before diabetes develops: prospective study of identical twins. *BMJ*. 1994; 308:1063-1068.
- 125- Ujihara N, DawK, Gianani R, Boel E, Yu L, Powers AC. Identificatons of glutamic acid decarboxylase autoantibody heterogeneity and epitope regions in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1994; 43: 975- 986.
- 126- Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41: 513-30.
- 127- Weir GC, Weir SB, Sharma A.Regulation of insülin secretion and islet cell function .In:Atlas of Diabetes. Skyler JS (ed), 3 rd ed, Paramount Printing Co., Hong Kong,2006:1-13
- 128- Wilson ME, Jr., Levin AV, Trivedi RH, et al. Cataract associated with type-1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J AAPOS* 2007; 11: 162-5.
- 129- Winter WE,Haris N,Schatz D:Immunological markers in the diagnosis and predictions of autoimmune type 1 a diabetes.*Clin Diabetes* 20(4):183-191,2002
- 130- Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, and Hanas R.Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium .Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 118–133.

- 131- Wong GWK, Cheng PS, Leung TF. Sex differences in growth of diabetic children. *Diab Res Clin Prac* 2000; 50:187-193.
- 132- Valerio G, Del Puente A, Esposito -del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A: The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 58:266-72, 2002.
- 133- Verge C.F, Stenger D, Bonifacio E et al. "Combined use of autoantibodies IA-2 autoantibody, GAD autoantibodies, insulin autoantibodies, cytoplasmic islet celi autoantibodies in type 1 diabetes: combinatorial islet autoantibody workshop", *Diabetes* 1998; 47,1857-66.
- 134- Vidinlisan S, Aycan Z, Yücel H. Tip 1 diabetli çocukların tanı sıklığındaki artışın mevsimsel dağılımının ve doğum aylarının değerlendirilmesi. *Endokrinolojide Yönelişler*. 2005;141:17-20.
- 135- Vina Simon E, Bueno Lozana G, Armada Maresca MI, et al. Bone mineral density in juvenile-onset diabetes mellitus. *An Esp Pediatr* 52.2000; 52: 507-15
- 136- Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents the next epidemic? *Curr Med Res Opin*. 2006;22(2):297–306.
- 137- Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in The United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-154.