

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
METABOLİK PARAMETRELER İLE VİTAMİN D SEVİYESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÜL BERİL ZENGER

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2020



KONYA 2020

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
METABOLİK PARAMETRELER İLE VİTAMİN D SEVİYESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÜL BERİL ZENGER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. BERAY SELVER EKİOĞLU

KONYA 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer aileme,

Kardeşten öte bütün dostlarıma,

Teşekkür ederim...

Dr. Gül Beril Zenger

Eylül 2020

ÖZET

İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA METABOLİK PARAMETRELER İLE VİTAMİN D SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. GÜL BERİL ZENGER

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2020

Amaç: Vitamin D aktif formu, güçlü bir immünmodülatördür. Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık riski ve glikoz/insülin metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Yetişkinler ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı hastalar üzerine yapılan çalışmalar, vitamin D'nin insülin etkinliğini arttırdığını ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını göstermiştir; ancak, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tanılı çocuklarda benzer bir ilişkiyi tanımlayan çalışma literatürde azdır. Bu çalışmanın amacı; T1DM'li çocukların tedavisinde kullanılan insülin miktarı, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık riski ile serum vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2000 - Nisan 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 307 T1DM hastası dahil edildi. Hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet ve diğer antropometrik ölçümler yönünden kayıtlı dosyalarından tarandı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması $11,52 \pm 3,87$ olan, 152'si (%49,5) kız, 155'i (%50,5) erkek olmak üzere 307 diyabet hastası dahil edildi. 193 diyabet hastasında vitamin D eksikliği bulunmuş olup, 56 hastada bu düzey normaldi. Vitamin D düzeyi düşük hastaların günlük ortalama insülin dozu $0,91 \pm 0,31$ U/kg/gün; hemoglobin A1C (HbA1C) seviyesi tanının ilk yılında %11,77 olarak bulundu. Vitamin D düzeyi normal olanlarda ise ortalama insülin dozu $0,94 \pm 0,28$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi tanının ilk yılında %12,19 olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmadı. Kızlarda ortalama Aterojenik Plazma İndeks (AIP) düzeyi $0,28 \pm 0,33$ iken; erkeklerde $0,25 \pm 0,31$ idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastalardan AIP düzeyi yüksek olanların ilk yılki HbA1C değeri ile normal ve düşük olan hastaların ilk yılki HbA1C değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($F(2, 250) = 3,87, p < 0,05$). Vitamin D eksikliği olan vakaların AIP ortalaması $0,29 \pm 0,31$ iken, D vitamini eksikliği olmayanlarda AIP ortalaması ise $0,13 \pm 0,28$ olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, hastalarımızın büyük çoğunluğunda Vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk faktörü olan ve hiperlipideminin göstergelerinden biri olarak kullanılan AIP; vitamin D eksikliği olan ve olmayan T1DM'lu çocuklarda hesaplandığında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Yine, AIP düzeyi yüksek olan hastaların HbA1C değeri ile normal ve düşük olan hastaların HbA1C değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, T1DM'lu çocuklarda uzun dönem morbiditeyi önlemek amacıyla yakın takibin ve uygun tedavinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Tip 1 Diabetes Mellitus, Aterojenik İndeks, Vitamin D

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC PARAMETERS AND VITAMIN D LEVEL IN CHILDREN WITH INSULIN- DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Dr. GUL BERIL ZENGER

DISSERTATION, 2020

Objective: The active form of vitamin D is a potent immunomodulator. It is known to play a significant role in hyperlipidemia, cardiovascular disease risk, and glucose/insulin metabolism. Studies on adults and patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have shown that vitamin D increases insulin efficiency and reduces the risk of cardiovascular disease; however, there are few studies in the literature that describe a similar relationship in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). The aim of this study is; to investigate the relationship between serum vitamin D levels and the amount of insulin used in the treatment of children with T1DM, the risk of hyperlipidemia, and cardiovascular disease.

Method: The study included 307 T1DM patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology Polyclinic between January 2000 and April 2020. The patients were retrospectively analyzed for clinical and laboratory findings. All patients were scanned in terms of age, gender and other anthropometric measurements from their registered files.

Results: 307 diabetic patients, 152 (49,5%) female, and 155 (50,5%) male, with an average age of $11,52 \pm 3,87$, were included in our study. Vitamin D deficiency was found in 193 diabetic patients, and this level was normal in 56 patients. The average daily insulin dose of patients with low vitamin D levels was $0,91 \pm 0,31$ U/kg/day; The hemoglobin A1C

(HbA1C) level was found to be 11,77% in the first year of diagnosis. In those with normal vitamin D levels, the average insulin dose is $0,94\pm 0,28$ U/kg/day; the HbA1C level was found as 12,19% in the first year of diagnosis. There was no significant difference in the results obtained. While the mean Atherogenic Index of Plasma (AIP) level in girls was $0,28\pm 0,33$; it was $0,25\pm 0,31$ in men. There was no significant difference between the two groups. It was observed that there was a significant difference between the HbA1C values in the first year of the patients with high AIP levels and the HbA1C values of the patients with normal and low levels in the first year ($F(2, 250) = 3,87, p < 0,05$). While the average AIP of the cases with vitamin D deficiency was $0,29\pm 0,31$, the average of AIP in those without vitamin D deficiency was found to be $0,13\pm 0,28$. There was a significant difference between the two groups ($p < 0,001$).

Conclusion: Vitamin D deficiency was found in the majority of our patients in our study. AIP, which is a risk factor for cardiovascular complications and employed as one of the indicators of hyperlipidemia; when calculated in T1DM children with and without vitamin D deficiency, the researcher observed a significant difference. Similarly, the researcher detected a significant difference between the HbA1C values of the patients with high AIP levels and the HbA1C values of the patients with normal and low levels. The data obtained as a result of the study show the importance of close follow-up and appropriate treatment to prevent long-term morbidity in children with T1DM.

Keywords: Child, Type 1 Diabetes Mellitus, Atherogenic Index, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞVEAMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tanı	3
2.1.3 Etyolojik Sınıflandırma	4
2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus	7
2.2.1 Epidemiyoloji	8
2.2.2 Etyopatogenez	8
2.2.3 Komplikasyonlar	9
2.2.4 Tedavi	11
2.2.5 Tip 1 Diabetes Mellitus ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar.....	13
2.2.6 Diabetik Ketoasidoz	15
2.2.6.1 Tanım	15

2.2.6.2 Risk Faktörleri	15
2.2.6.3 Tedavi	15
2.2.6.4 İzlem.....	18
2.2.6.5 Tedavinin Durdurulması	19
2.2.6.6 Komplikasyonlar ve Mortalite	19
2.3 Vitamin D	21
2.3.1 Vitamin D Sentezi ve Etki Mekanizması	21
2.3.2 Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi	23
2.3.3 Çocuklarda Vitamin D Eksikliği	24
2.3.3.1 Risk Faktörleri	24
2.3.3.2 Vitamin D Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları	26
2.3.3.3 Vitamin D Eksikliğinin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri.....	27
2.3.3.4 Vitamin D Eksikliğinin İskelet Dışı Etkileri	27
2.3.3.5 Tedavi	28
2.3.4 Vitamin D ve Tip 1 Diyabetes Mellitus Arasındaki İlişki	29
2.3.5 Vitamin D ve Kardiyometabolik Komplikasyonlar Arasındaki İlişki	29
2.4 Aterojenik İndeks	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Çalışma Grupları	31
3.2 Antropometrik Ölçümler ve Pubertal Değerlendirme	31
3.3 Kan Basıncı Ölçümü	32
3.4 Laboratuvar İnceleme	32

3.5 İstatistiksel Analiz.....	32
3.6 6 Etik Kurul	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇLAR	63
7.KAYNAKLAR.....	67



TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
Tablo 2.2 Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması	4
Tablo 2.3 Tip 1 Diabetes Mellitus için Tarama Rehberi.....	11
Tablo 4.1 Diyabet Hastalarının Cinsiyete göre Yaş Ortalamaları	34
Tablo 4.2 Hastaların Cinsiyete göre Tanı Yaşı Ortalamaları	34
Tablo 4.3 Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri.....	35
Tablo 4.4 Vitamin D Seviyesine göre İnsülin Dozu Ortalamaları.....	35
Tablo 4.5 Vitamin D Düzeyi Düşük ve Normal Olan Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri	36
Tablo 4.6 Hastaların Kilo, Kilo SDS, Boy, Boy SDS, VKI, VKI SDS Değerlerine İlişkin Betimsel Sonuçlar.....	36
Tablo 4.7 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Vücut Kitle İndeksine İlişkin Değerleri	37
Tablo 4.8 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Puberteye ve Cinsiyete göre Sınıflandırılması	37
Tablo 4.9 Aterojenik İndeksi Yüksek Olan Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri.....	39
Tablo 4.10 Aterojenik İndeksi Yüksek, Orta ve Düşük Risk Olan Vakaların İlk Yıllık HbA1C Değerleri.....	39
Tablo 4.11 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Aterojenik İndeksine İlişkin Değerler	40

Tablo 4.12 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Sistolik ve Diastolik Kan Basıncına İlişkin Değerler	40
Tablo 4.13 Diyabet Hastalarının Trigliserit Düzeylerine göre Hipertansiyon Oranları.....	41
Tablo 4.14 Aterojenik İndeksi Düşük, Orta ve Yüksek Risk Olanlarda Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Değerleri Ortalaması	42
Tablo 4.15 Diyabet Hastalarının Trigliserit Düzeyine Göre Dağılımları.....	42
Tablo 4.16 Diyabet Hastalarının Kolesterol Düzeyine Göre Dağılımları.....	43
Tablo 4.17 Diyabet Hastalarının HDL Düzeyine Göre Dağılımları	43
Tablo 4.18 Diyabet Hastalarının LDL Düzeyine Göre Dağılımları.....	43
Tablo 4.19 Hastaların HDL, LDL, TG ve Kolesterol Değerleri.....	44
Tablo 4.20 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların TG, Kolesterol HDL ve LDL Değerleri.....	44
Tablo 4.21 Aterojenik İndeksi Düşük, Orta ve Yüksek Risk Olanların TG, HDL, LDL ve Kolesterol Değerleri.....	45
Tablo 4.22 Diyabet Hastalarının Doğum Ağırlığına Göre Sınıflandırılması	46
Tablo 4.23 Diyabet Hastalarında Aile Öyküsünün Akrabalık Derecesine Göre Sınıflandırılması	46
Tablo 4.24 Diyabet Hastalarının Cinsiyete ve Puberteye göre Dağılımı	47
Tablo 4.25 Diyabet hastalarının Vitamin D Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması. 48	
Tablo 4.26 Diyabet Hastalarında Eş Zamanlı Hastalık Yüzdesi.....	49
Tablo 4.27 Diyabet Hastalarının Tanı Anındaki C-Peptit ve İnsülin Düzeyleri.....	49
Tablo 4.28 Vitamin D Seviyesine göre Vakaların Ca, P, ALP, PTH Değerlerine ilişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	50

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1 Vitamin D metabolizması.....	23
Şekil 4.1 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması	38
Şekil 4.2 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Cinsiyete göre Sınıflandırılması	38
Şekil 4.3 Diyabet Hastalarının Cinsiyete ve Puberteye göre Dağılımı.....	47
Şekil 4.4 Diyabet hastalarının Vitamin D Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması	48



SİMGELELER ve KISALTMALAR

β : Beta

25 (OH) D: 25 hidroksi kolekalsiferol

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

AIP: Aterojenik İndeks

APS: Otoimmün poliglandüler sendrom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DKA: Diabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

GADA: Glutamat Dekarboksilaz

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

HbA1C: Hemoglobin A1C

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IA-2A: Adacık antijen 2 antikoru

IAA: İnsülin oto-antikorları

ICA: Adacık hücresi antikoru

IgA: İmmüoglobulin A

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği)

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MODY: Maturity- Onset Diabetes of Young (Monogenetik Diyabet)

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NPH: Nötr Protamin Hagedorn

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

T1DM: Tip 1 Diabetes mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes mellitus

TG: Trigliserit

U: Ünite

VKİ: Vücut kitle indeksi

ZnT8A: Çinko transporter 8 antikorlar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunda meydana gelen azalma, vücuttaki hedef dokulara karşı azalan insülin yanıtı ya da her iki durumun eşlik ettiği metabolik bir bozukluktur (Craig ve ark 2014). T1DM çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, pankreasın beta hücrelerinin tahrip olmasına bağlı kısmi veya mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Lipton ve ark 2005).

Tip 1 diabetes mellitus komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar hipo/hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Kronik komplikasyonlar 3 ana grupta toplanabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati ve nefropati, makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik arter hastalığı; çeşitli periferik ve otonomik organ ve sistemleri etkileyen nöropatiler olarak gruplandırılır. Ek olarak gözde katarakt sıklıkla meydana gelir (Svoren ve Jospe 2016). Diyabet başlangıcında vasküler komplikasyonların (nefropati, retinopati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık) patogenezi başlar. Bu sekellerin riski, düzensiz glisemik kontrol ve uzamış diyabet süresi ile artar. Vasküler hastalıkların subklinik bulguları çok sayıda diyabetli çocuk ve ergende tespit edilebilir (Urbina ve ark 2010).

Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda ve ergenlerde D vitamini eksikliğinin yüksek prevalansı ve her ikisi arasında bir ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir (Svoren ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda, T1DM hastalarının 25 hidroksi kolekalsiferol [25(OH)D] seviyesinin kontrol gruplarından daha düşük olduğu ve erken bebeklik döneminde D vitamini takviyesinin T1DM riskini yaklaşık % 30 azalttığı tespit edilmiştir (Jacobsen ve ark 2016). D vitamininin, T1DM'nin otoimmün patolojisini etkileyebilecek anti-enflamatuar ve immunmodülatör etkileri vardır (Hewison 2010).

Düşük vitamin D seviyesi ve genetik nedenler dislipidemi için risk faktörüdür (Hirschler ve ark 2013). Epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki 25OHD seviyeleri ile aterosklerotik lipit profili de dâhil olmak üzere koroner vasküler hastalık risk biyobelirteçleri arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Kim ve ark 2008). Vitamin D'nin yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak ve trigliseritlerin (TG) serum seviyelerini

azaltarak lipit profilini değiştirmede hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Wang ve ark 2009).

Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda kardiyak ve metabolik komplikasyonlar üzerine D vitamini eksikliğinin etkisini ve ilave değerlerle bu durumun detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiği düşünölmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, T1DM tanılı çocukların vitamin D düzeylerinde eksiklik olup olmadığına bakılması; vitamin düzeyi eksik ve normal olanlardaki insölin kullanım dozu, HbA1C seviyesi, tansiyon düzeyleri, hiperlipideminin tespitinde kullanılan ve daha önce literatürde diyabetli çocuklarda bakılmadığı gözlenen AIP gibi değerlerin hesaplanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın diyabetli çocukların kardiyometabolik komplikasyonlar açısından takiplerinde kolaylık sağlayacağını ve literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunda meydana gelen azalma, vücuttaki hedef dokulara karşı azalan insülin yanıtı ya da her iki durumun eşlik ettiği metabolik bir bozukluktur. Yetersiz insülin sekresyonu veya vücuttaki hedef dokulara karşı azalan insülin yanıtı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormalliklerine yol açar (Craig ve ark 2014).

2.1.2 Tanı

Diabetes mellitus tanısı kandaki glikoz ölçümleri ve semptomların varlığına dayanır. Gençlerde diyabet genellikle poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, kilo kaybı gibi karakteristik semptomlarla tespit edilir. Bulanık görme ve belirli enfeksiyonlara yatkınlık bu semptomlara eşlik edebilir. En şiddetli formu olan ketoasidoz veya daha az sıklıkla non-ketotik hiperosmolar sendrom tablosu etkili tedavi edilmediğinde stupor, koma veya ölümle sonuçlanabilir (Craig ve ark 2014).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association) tarafından yayınlanan tanı kriterleri Tablo-2.1'de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre hastada kriterlerden birinin bulunması tanı için yeterlidir (American Diabetes Association 2018).

Tablo 2.1 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (American Diabetes Association 2018)

1) Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). (En az 8 saat açlık sonrası ölçülmelidir*)

Veya

2) Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) sonrası 2.saatte ölçülen plazma glikozunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). (Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gibi 75 gr anhidroz glikoz, suda çözülerek yapılmalıdır*)

Veya

3) HbA1C \geq %6.5 (48 mmol/mol). (Test standartize DCCT metodu ile NGSP sertifikalı bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır*)

Veya

4) Hastada klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında, rastgele ölçülen plazma glikozunun \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

**Hipergliseminin tanısı için iki ayrı örnekten anormal sonuç elde edilmelidir.*

DCCT: Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

2.1.3 Etyolojik Sınıflandırma

Diyabetin etyolojisi heterojen olsa da, diyabet vakalarının çoğu iki gruba ayrılır.

Tip 1 Diyabetes Mellitus insülin sekresyonunun mutlak eksikliği ile Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) insülin etkisine karşı doku direnci ve azalmış insülin sekresyonu ile karakterize edilir. T1DM diyabetin en yaygın şekli olmaya devam etmektedir. Ancak birçok toplumda genç nüfusta T2DM giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (Craig ve ark 2014). Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association) tarafından yayınlanan DM sınıflandırılması Tablo-2.2' de gösterilmiştir (Craig ve ark 2014).

Tablo 2.2 Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması

- I. Tip 1 Diabetes Mellitus (β -hücre yıkımı ile mutlak insülin eksikliği)
 - A. İmmun aracılı (otoimmün)
 - B. İdiyopatik
- II. Tip 2 Diabetes Mellitus (göreceli insülin eksikliği ve insülin direncine bağlı)
- III. Diğer spesifik tipler

A. β -hücre fonksiyonunun genetik defektleri

1. Kromozom 12, HNF(*hepatocyte nuclear factor*)1A (MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*) 3)
2. Kromozom 7, GCK (MODY2)
3. Kromozom 20, HNF4B (MODY1)
4. MODY gen defektinin diğer nadir formları
 - Kromozom 13, IPF-1 (*insulin promoter factor*) (MODY4)
 - Kromozom 17, HNF1B (MODY5)
 - Kromozom 2, NEUROD1 (MODY6)
 - Kromozom 2, KLF11(*Kruppel-like factor*) (MODY7)
 - Kromozom 9, CEL (*carboxyl ester lipase*) (MODY8)
 - Kromozom 7, PAX4 (*Paired Domain gene 4*) (MODY9)
5. TNDM (PLAGL1/HYMAI en yaygın gen defekti 6q24)
6. PNDM (en yaygın gen defekti KCNJ11)
7. Mitokondrial DNA mutasyonu
8. Diğer

B. İnsülin etkisini bozan genetik defektler

1. Tip A insülin direnci
2. Rabson–Mendenhall sendromu
3. Leprechaunism
4. Lipoatrofik diyabet sendromu
5. Diğer

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/ pankreatektomi
3. Tümör
4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Diğer

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing Sendromu
3. Glukaganoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Diğer

E. İlaç veya kimyasal kaynaklı

1. Vacor (rodentisid)
2. Pentamidin
3. Nikotirik asit
4. Glukokortikoid
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. β -Adrenerjik blokörler
8. Tiazid
9. Dilantin
10. α -İnterferon
11. Diğer

F. İnfeksiyonlar

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirus
3. Enterovirus
4. Diğer

G. İmmun aracılı diabetin nadir formları

1. Stiff-man sendromu

2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Otoimmün poliendokrin sendrom (APS) tip I ve II
4. IPEX (immünodisfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e ba
5. Diğer

H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich'in ataksisi
6. Huntington'ın koresi
7. Prader-Willi sendromu
8. Laurence – Moon – Biedl sendromu
9. Myotonik distrofi
10. Porfiriya
11. Diğer

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

2.2 Tip 1 Diabetes Mellitus

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan T1DM, pankreasın beta hücrelerinin tahrip olmasına bağlı kısmi veya mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. En sık çocukluk çağında görülür, ancak vakaların dörtte biri yetişkinlerde tespit edilmektedir. T1DM, T2DM'deki artış hızına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde 19 yaşın üzerindeki hastalarda yeni diyabet tanısının yaklaşık üçte ikisini oluşturan, çocukluk çağında en sık görülen diyabet şeklidir (Lipton ve ark 2005).

2.2.1 Epidemiyoloji

Çocukluk çağı T1DM insidansı coğrafyaya, yaşa, cinsiyete, aile öyküsüne ve etnik kökene göre değişir. Bildirilen en yüksek T1DM insidansı Finlandiya ve Sardunya'da görülür (15 yaşından küçük her 100.000 çocukta 37 ila 65) (Harjutsalo ve ark 2013). Bu ülkelerdeki oranlar, en düşük insidansa sahip olan (100.000 çocukta 0,1 ila 1,9) Venezuela ve Çin'inkinden en az 20 kat daha fazladır (Silink M 2002). Çocukluk çağında T1DM'nin ortaya çıkma yaşı, dört ila altı yaşlarında bir pik ve erken ergenlikte (10 ila 14 yaş arası) bir ikincisi olan bimodal dağılıma sahiptir (Felner ve ark 2005). Genel olarak, çocukların yaklaşık yüzde 45'i 10 yaşından önce başvurmaktadır (Dabelea ve ark 2007). Otoimmün hastalıkların çoğu kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, çocukluk çağı T1DM'nin genel insidansında cinsiyet farkı yoktur (Dabelea ve ark 2014). 2000'li yılların başlarına kadar çocukluk çağı T1DM insidansının dünya çapında arttığı bildirilmiştir ve Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da yılda yüzde 2 ila 5 artış olduğu görülmektedir (Mamoulakis ve ark 2003). T1DM'nin insidansı farklı ülkeler ve ülke içindeki farklı etnik gruplarda büyük değişkenlik gösterir. Bu değişkenliğin HLA doku grubundaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Craig ve ark 2014). Ülkemizde 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Ocak-2011 ile Aralık 2013 arasında T1DM tanısı almış, 0-18 yaş aralığındaki 17,175 olgu incelenerek T1DM insidansı ve prevelansını rapor edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak ulusal özellik taşıyan bu çalışmaya göre, T1DM insidansının 10,8/100000, prevelansının 0,75/1000 olduğu bildirilmektedir (Yeşilkaya ve ark 2016).

2.2.2 Etyopatogenez

Tip 1 diabetes mellitus kronik bağışıklıkla karakterize bir hastalıktır. Etyolojisinde çevresel ve genetik çok sayıda faktör rol oynar. Yapılan çalışmalarda otoimmün T1DM'nin 60'dan fazla gen lokusuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Craig ve ark 2014).

Serolojik olarak iki gruba ayrılan T1DM; Tip 1A diabetes mellitus, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır (Atkinson ve ark 1994). Bu süreç genetik olarak duyarlı kişilerde meydana gelir, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel ajan tarafından tetiklenir ve genellikle hastanın asemptomatik ve öglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca ilerler. Bu nedenle, tip 1A

diyabet için genetik belirteçler doğumdan itibaren mevcuttur, otoimmün sürecin başlamasından sonra bağışıklık belirteçleri saptanabilir ve metabolik belirteçler, yeterli beta hücre hasarı meydana geldikten sonra, ancak semptomatik hipergliseminin başlamasından önce hassas testlerle tespit edilebilir (McCulloch ve ark 1991). Tip 1B diabetes mellitus, otoimmün olmayan adacık yıkımına karşılık gelir.

Çoklu genlerin polimorfizmlerinin tip 1A diyabet riskini etkilediği bildirilmektedir (HLA-DQalpha, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsülin, *PTPN22* geni, CTLA-4, interferon kaynaklı helisaz, IL2 reseptörü (CD25) dâhil) (Smyth ve ark 2006).

Her ne kadar bazı HLA alellerinin T1DM ile ilişkisi güçlü olsa da, bu genetik lokusun hastalık duyarlılığına genetik katkısının yüzde 50'den daha azını oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Pankreatik beta hücrelerinde, Adacık hücresi antikorları (ICA) veya diğer adacık otoantikorları (glutamik asit dekarboksilaz [GAD] antikorları; insülin; tirozin fosfatazlar, insülinoma ilişkili protein 2 [IA-2] ve çinko taşıyıcı ZnT8) dâhil olmak üzere otoimmün adacık hasarının başlangıcında veya ilerlemesinde önemli roller oynayabilen bir dizi otoantijen vardır. Otoantikor testi teşhisi koymak önemliyse kandan bakılabilir; pozitif sonuç bağışıklık aracılı veya tip 1A diyabetin bir göstergesidir. Bununla birlikte; pankreas otoantikorlarının olmaması, tip 1 diyabet olasılığını göz ardı etmez. Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite kanıtı yoktur ve beta hücre yıkımının bilinen başka bir nedeni yoktur. İdiyopatik veya tip 1B diabetes mellitus tanısı alırlar (Chiang ve ark 2014).

2.2.3 Komplikasyonlar

Tip 1 diabetes mellitus komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar hipo/hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Kronik komplikasyonlar 3 ana grupta toplanabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati ve nefropati, makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik arter hastalığı; çeşitli periferik ve otonomik organ ve sistemleri etkileyen nöropatiler olarak gruplandırılır. Ek olarak gözde katarakt sıklıkla meydana gelir (Svoren

ve Jospe 2016). Diyabet başlangıcında vasküler komplikasyonların (nefropati, retinopati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık) patogenezi başlar. Bu sekellerin riski, düzensiz glisemik kontrol ve uzamış diyabet süresi ile artar. Vasküler hastalıkların subklinik bulguları çok sayıda diyabetli çocuk ve ergende tespit edilebilir (Urbina ve ark 2010)

Tip 1 diabetes mellituslu çocukların çoğu normal büyüme ve gelişmeyi sürdürse de, zayıf glisemik kontrolü olan hastalarda büyüme geriliği ve gecikmiş ergenlik görülebilir. Obezite, fazla miktarda insülin ve / veya aşırı kalori alımına bağlı fazla kilo artışına neden olabilir (Franzese ve ark 2001).

Bununla birlikte çocuklar ve ergenler diğer otoimmün hastalıklar (en sık otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı) gelişmesi açısından risk altındadır. Amerikan Diyabet Derneği, T1DM'li çocukların bu hastalıklara karşı taranmasını önermektedir (Chiang ve ark 2014).

Diyabetin çocuklar ve ergenler üzerinde olumsuz psikolojik yan etkisi vardır ve öncelikle depresyon olarak kendini göstermektedir (Grey ve ark 2002). Diğer psikiyatrik bozukluklar; kaygı bozuklukları, yeme bozuklukları, maddelerin kötüye kullanımı ve kişilik bozuklukları olarak kendini gösterir (Dybdal ve ark 2018). Genel risk, diyabet tanısından beş yıl ve sonrasında artar.

Tip 1 diabetes mellitus'a eşlik eden komplikasyonlar için önerilen tarama rehberi Tablo 2.3'te gösterilmiştir (Svoren ve Jospe 2016).

	Tarama zamanı	Tarama sıklığı	Tarama yöntemi	Tedavi
Retinopati	Prepubertal→5 yıldan sonra Pubertal→2 yıldan sonra	1-2 yılda bir	Fundus fotoğrafı Floresan anjiyografi Midriyatik oftalmoskopi	Glisemik kontrol, Lazer tedavisi
Nefropati	Prepubertal→5 yıldan sonra Pubertal →2 yıldan sonra	Yıllık	Spot idrarda albumin/kreatinin oranı 24 saatlik idrarda albumin düzeyi, Albumin/kreatinin oranı,	Glisemik kontrol, Anjiyotensin Converting enzim inhibitörü Kan basıncı kontrolü
Nöropati	Çocuklarda belirsiz	Belirsiz	Sinir iletimi, termal ve vibrasyon eşiği, pupilometri, fizik muayene	Glisemik kontrol
Makrovasküler Hastalık	2 yıldan sonra	5 yılda bir	Lipit düzeyi, Kan basıncı ölçümü	Statinler, Kan basıncı kontrolü
Tiroid hastalığı	Tanı anında	2-3 yılda bir veya daha sıklıkla semptom ve tiroid otoantikör varlığına göre	Tiroid Stimulan Hormon, Tiroid peroksidaz, Tiroglobulin antikör	Tiroksin
Çölyak hastalığı	Tanı anında	2-3 yılda bir	Doku transglutaminaz, Anti-Endomisyum Antigliadin antikörleri	Glutensiz diyet

Tablo 2.3 T1DM için Tarama Rehberi (Svoren ve Jospe 2016).

2.2.4. Tedavi

İnsülin tedavisi, T1DM'nin temel dayanağıdır. İnsülin tedavisinin amacı, eksik hormonu yerine koymak ve normoglisemiye ulaşmaktır. Birçok farklı insülin preparatı mevcuttur. Seçilen rejim, glisemik kontrol sağlarken çocuk ve ailenin yaşam tarzına uyması ve uyumu optimize etmesi için kişiselleştirilir (Levitsky ve ark 2020).

İnsülin tipleri, başlangıcına ve etki süresine göre sınıflandırılır.

Hızlı etkili (örn. Lispro, aspart, glulisin) ve / veya kısa etkili insülinler (örn. Human regüler) gıdaların karbonhidrat içeriği ve kan şekeri seviyesine göre (hızlı etkililer için yemekten 5 ila 15 dakika önce ve kısa etkili insülin için öğünlerden 20 ila 30 dakika önce) bolus olarak verilir. Gerekirse hızlı etkili insülin, yemek alımının öngörülemediği küçük çocuklarda yemekten sonra uygulanabilir (Levitsky ve ark 2020).

Orta etkili Nötr Protamin Hagedorn (NPH) insülini genellikle uzun etkili insülinlerle birlikte hedeflenen şekilde verilir. Bu nedenle orta etkili insülin, yemek için biraz kapsama alanı sağlar (örn. Kahvaltıdan önce verilen NPH insülin öğle yemeğini kapsayacaktır.) (Levitsky ve ark 2020).

Uzun etkili insülin preparatları (örn. Glargin, detemir) günde bir veya iki kez verilir. Genel olarak, tek bir enjeksiyon kullanılacaksa, gece boyunca insülin mevcudiyetini korumak ve sabaha karşı olan dengeleyici hormon tepkisini bastırmak için akşam verilmelidir. Bununla birlikte, hipoglisemi riski daha yüksek olan bazı küçük çocuklarda sabah saatlerinde uygulama ile daha iyi sonuç verir (Biester ve ark 2014).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) insülin glargin'i sadece altı yaş ve üstü çocuklarda onaylamış olsa da, insülin glargin kullanımı küçük çocuklarda da faydalıdır. Altı yaşından küçük çocuklarda yapılan gözlemsel çalışmalar, insülin glargin kullanımının şiddetli hipoglisemik atakların görülme sıklığını azalttığını ve glisemik kontrolü sağladığını göstermiştir (Dixon ve ark 2005).

İnsülin; enjektör, kalem veya pompa ile uygulanır.

Enjektörün bir avantajı, NPH ve kısa veya hızlı etkili insülinlerin tek bir enjeksiyonda karıştırılabilmesi ve böylece enjeksiyon sayısını azaltmasıdır. Bununla birlikte, insülin glargin ve detemir başka bir insülin formuyla karıştırılamaz ve ayrı olarak verilmelidir.

Kalemler, insülinle önceden doldurulmuş olarak verilir. Tek kullanımlık veya tekrar kullanılabilir. Kalemlerin kullanım kolaylığı ve taşınabilirliği birçok hasta için caziptir.

İnsülin pompası (sürekli subkutan insülin infüzyonu, CSII) pediatrik popülasyonda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği; tekrarlayan şiddetli hipoglisemi atakları ve kan şekeri seviyelerinde geniş dalgalanmaları olan, mikrovasküler ve / veya makrovasküler komplikasyonları açısından risk faktörleri bulunan hastalar için insülin pompası tedavisinin düşünümlerini önermektedir. İnsülin pompasının yararlı olabileceği diğer durumlar

arasında küçük çocuklar ve bebekler, yeme bozukluğu olan ergenler, hamile ergenler, ketoasidoza eğilimli bireyler ve rekabetçi sporcular bulunmaktadır (Phillip ve ark 2007).

2.2.5 Tip 1 Diabetes Mellitus ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı çocuklar ve ergenler diğer otoimmün hastalıkları (en sık otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı) geliştirme riski altındadır. İngilterede yapılan bir çalışmada, 21 yaşından küçük T1DM'li hastaların neredeyse dörtte birinin organa özgü başka bir veya daha fazla antikora sahip olduğu bildirilmiştir (Kozhakhmetova ve ark 2018).

- **Otoimmün tiroidit:** T1DM'li hastaların yüzde 20'sinde tiroid otoantikörleri pozitifdir (anti-tiroid peroksidaz veya anti-tiroglobulin) (Kordonouri ve ark 2002). Dolaşımda otoantikörler tespit edilen hastalar ötiroid olabilir veya T1DM'li hastalarda prevalansı yaklaşık yüzde 2 ila 5 olan otoimmün hipotiroidizm gelişebilir (Kordonouri ve ark 2005). Nadiren, T1DM'li çocuklarda prevalansı yaklaşık yüzde 1 olan hipertiroidi görülebilir (Dost ve ark 2015). Otoimmün tiroidit prevalansı diyabetli kızlarda erkeklere göre daha fazladır ve yaşla birlikte artmaktadır (Karavanaki ve ark 2009). Beta hücre otoantikörleri (glutamik asit dekarboksilaz: anti-GAD) pozitif olan çocukların tiroid otoantikörlerine sahip olma riski daha yüksektir (Hwang ve ark 2018). Yüksek tiroidit prevalansı ve potansiyel klinik etkisi nedeniyle, T1DM'li tüm çocuklar Tiroid stimulan hormon (TSH) ölçülerek düzenli olarak tiroid hastalığı açısından taranmalıdır (American Diabetes Association 2018). TSH olarak da bilinen tirotropin en yararlı tarama testidir. TSH, T1DM tanısından birkaç hafta sonra test edilmelidir. Bunun nedeni, T1DM'in ilk tanısı konulduğunda hastaların en az yüzde 20'sinde geçici tiroid fonksiyon anormallikleri olmasıdır; bu durum diyabet tedavi edilirken düzelir (Gilani ve ark 1984). TSH düzeyi yüksek olan hastalar tiroid hormonu replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir (American Diabetes Association 2018).

- **Çölyak:** T1DM'li hastaların yaklaşık yüzde 7 ila 10'unda anti-endomisyum antikörleri veya doku transglutaminaz antikörleri pozitifdir ve yüzde 5'ine ince bağırsak biyopsisi ile çölyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati) tanısı konur (Aktay ve ark 2001). Çölyak hastalığı vakalarının çoğu (bir çalışmada yüzde 79'a kadar) diyabetin

başlamısından sonraki beş yıl içerisinde tespit edilir (Pham-Short ve ark 2015). Çölyak hastalığı için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet olmak, diyabetin daha genç yaşta başlaması, daha uzun T1DM süresi olması ve tiroid hastalığının eşlik etmesi gibi faktörler yer almaktadır (Cerutti ve ark 2004; Fröhlich-Reiterer ve ark 2008).

Tip 1 diabetes mellituslu çocuklar, doku transglutaminaz (TTG) antikorları ölçülerek veya T1DM tanısından hemen sonra anti-endomisyum antikorlarına (EMA) bakılarak çölyak hastalığı açısından taramalıdır. Bu testler immünoglobulin A (IgA) antikorlarına dayandığından, IgA eksikliğinden dolayı seviyelerinin yanlış ve düşük sonuçlar vermesini engellemek için tarama işlemi sırasında kantitatif bir serum IgA seviyesi de bakılmalıdır. Çölyak hastalığına genetik yatkınlığı belirlemek için HLA DQ2 / DQ8 testi genellikle yararlı değildir, çünkü T1DM'li bireylerin büyük bir kısmı da bu risk alellerini taşır, bu nedenle pozitif bir sonuç ortaya çıkmaz (Binder ve ark 2019). Tarama testi pozitifse, hasta doğrulayıcı ince bağırsak biyopsisi için bir gastroenterologa yönlendirilmelidir. Tarama testi negatifse, hastalar tanıdan iki yıl sonra ve daha sonra beş yılda bir çölyak hastalığı için yeniden taramalıdır (American Diabetes Association 2018).

Tip 1 diabetes mellitus ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklardan bazıları şunlardır:

Addison hastalığı; T1DM'li çocukların yüzde 1'inden azında otoimmün adrenalit vardır (Peterson ve ark 1997). Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 (APS 2); otoimmün poliglandüler sendromlar tip 1 ve 2'de diğer otoimmün endokrin bozukluklarla birlikte otoimmün adrenal yetmezlik mevcuttur. Her ne kadar T1DM her iki sendromda görülse de, daha yaygın olarak APS 2'nin bir bileşeni olarak görülür (Flesch ve ark 2014).

IPEX; immün yetmezlik, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı seyreden bir sendromudur. Şiddetli immün yetmezlik tablosu, geç endokrinopati ve enteropati ile karakterizedir. Genellikle yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar ve ishal, dermatit ve T1DM ile karakterizedir (Verbsky ve ark 2013).

2.2.6 Diyabetik Ketoasidoz

2.2.6.1 Tanım

Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 1 diyabetli çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir ve Birleşik Devletler ve gelişmiş ülkelerde ölüm oranı yüzde 0,15 ile 0,31 arasında değişmektedir (Levitsky ve ark 1991). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tip 1 diyabet tanılı çocukların yaklaşık yüzde 30'unda ilk tanı anında DKA ortaya çıkar (Wolfsdorf ve ark 2006). Daha az yaygın olmasına rağmen, tip 2 diyabetli çocuklarda, özellikle obez ergenlerde ketoz ve DKA oluşabilir (Klingensmith ve ark 2016).

Diyabetik ketoasidoz, 2018'de Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Derneği (ISPAD) konsensüs bildirisinde belirtildiği gibi diyabetli bir hastada aşağıdakilerin hepsinin varlığıyla tanımlanır (Wolfsdorf ve ark 2018):

- Hiperglisemi - Kan şekeri > 200 mg / dL (11 mmol / L)
- Metabolik asidoz - Venöz pH <7,3 veya plazma bikarbonat <15 mEq / L (15 mmol/ L)
- Keto - Kanda veya idrarda ketonların varlığı ile belirlenir.

2.2.6.2 Risk Faktörleri

Metabolik kontrolü zayıf olan çocuklar (daha yüksek HbA1C düzeyleri ve insülin gereksinimleri olan), dehidratasyon ile seyreden gastroenterit tablosu, peripubertal ve ergenlik çağındaki kızlar, psikiyatrik bozuklukları (yeme bozuklukları dâhil) olan çocuklar, tıbbi bakıma sınırlı erişimi olan çocuklar, insülin pompasının arızalanması da dahil olmak üzere, insülinin yanlışlıkla veya kasıtlı olarak ihmal edilmesi gibi durumlar diyabetik ketoasidozu tetikleyebilir (Rewers ve ark 2002).

2.2.6.3 Tedavi

Genel yaklaşım ve yönetim ilkeleri, şiddeti ne olursa olsun, DKA'lı tüm çocuklar için aynıdır. Orta ve şiddetli DKA'lı hastalar için, yönetimin ana hedefi, ketozu çözmek ve

hiperglisemi için insülin uygulanması; dehidratasyonu ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek için intravenöz (IV) sıvılarla ve elektrolit replasmanı ile gerekli desteğin sağlanmasıdır (Wolfsdorf ve ark 2018).

Diabetik ketoasidoz tanılı çocuklarda ortalama su kaybı yaklaşık 70 mL / Kg'dır (30 ila 100 mL / Kg aralığındadır) (Koves ve ark 2004). Sıvı hesaplamaları genellikle hafif ila orta DKA için yüzde 5 ila 7 dehidratasyon ve şiddetli DKA için yüzde 7 ila 10 varsayımına dayanmalıdır.

Hiperglisemi, serum sodyum konsantrasyonunu düşürme eğilimindedir, çünkü plazma ozmolaritesini artırır, suyun ozmotik kuvvetlerinin bir sonucu olarak hücre içinden hücre dışı boşluğa hareket etmesine neden olur, böylece serum sodyumu dilüsyona bağlı olarak azalır. Bu durumda; hastanın sodyum düzeyi "düzeltilmiş" bir plazma sodyum konsantrasyonu hesaplanarak tahmin edilebilir. Düzeltilmiş serum sodyumu değerini elde etmek için; ölçülen serum sodyum değeri, 100 mg / dL'nin üzerindeki kan şekeri konsantrasyonundaki her 100 mg / dL (5,5 mmol / L) artış için 1,6 mmol / L artırılır (Katz 1973).

İlk aşamada hacim genişletici verilmesinin amacı; bu azalan sodyum düzeyi ve su kaybının bir kısmını akut olarak geri kazanmak, etkili dolaşım hacmi sağlamak, ketonların ve glikozun kandan temizlenmesini artırmak için glomerüler filtrasyonu hızlandırmaktır (Wolfsdorf ve ark 2018). 10 ila 20 mL / kg'lık ilk yükleme, izotonik salin (% 0,9 luk sodyum klorür [NaCl]) veya Ringer laktat kullanılarak IV bolus olarak uygulanmalıdır (Kuppermann ve ark 2018). Çocuk hemodinamik olarak stabil hale geldikten sonra, kalan sıvı açığını 24 ila 48 saat içinde, % 0,45 ila 0,9 NaCl içeren IV sıvıları kullanarak değiştirmek için hesaplanan ilave IV sıvıları uygulanmalıdır.

Bir dizi IV sıvı protokolü, DKA'lı çocukları rehidrate etmek için güvenle kullanılabilir. Bu durum, daha hızlı veya yavaş rehidrasyonla tedavi edilen DKA'lı çocukların akut veya iyileşme sonrası nörolojik sonuçlarında hiçbir fark bulamayan büyük bir randomize klinik çalışmada (Pediatrik Acil Bakım Uygulamalı Araştırma Ağı FLUID Çalışması) gösterilmiştir (Kuppermann ve ark 2018).

İlk IV sıvı bolusunun ardından bir IV insülin infüzyonu uygulanmalıdır. İnsülin uygulaması, insülin direncini dengeler, hepatik glikoz çıkışını ve ketogenezi baskılar, serum glikoz konsantrasyonlarını azaltmak ve ketozu çözmek için periferik glikoz alımını ve metabolizmayı uyarır (Edge ve ark 2006). İnsülin, 0,1 ünite / kg / saat oranında IV infüzyon olarak uygulanmalıdır (Wolfsdorf ve ark 2018). Küçük veya malnütrisyonu olan çocuklarda olduğu gibi insüline karşı belirgin bir duyarlılık varsa, ketoasidozun devam etmesi şartıyla hipoglisemiden kaçınmak için insülin infüzyon hızını azaltmak gerekebilir (örn. 0,05 ünite / kg / saat) (Wolfsdorf ve ark 2018).

Çoğu hastada, insülin ve IV sıvı tedavisi, ketoasidozu çözmeden önce hiperglisemiye düzeltir. Serum glikoz konsantrasyonu 250 ila 300 mg / dL' ye (13,9 ila 16,7 mmol / L) düştüğünde, IV sıvı infüzyonuna dekstroz ilave edilmelidir. Bu, ketoasidozu düzeltmek için gerekli olan insülin infüzyonunun devam etmesine izin verir (Wolfsdorf ve ark 2018). Ketoasidozun tamamen çözülmesinden önce kan şekeri seviyesi 150 mg / dL'nin (8,0 mmol / L) altına düşerse, IV çözeltideki dekstroz konsantrasyonu insülin infüzyonunun devam edebilmesi için arttırılmalıdır (Glaser 2019).

Diabetik ketoasidoz tanılı hastalarda totalde potasyum eksikliği vardır; ancak başvuru sırasında potasyum seviyeleri normal veya hatta artmış olarak bulunabilir. Potasyumun insülin tarafından uyarılma sonucu hücre içine transferi ve asidozun düzeltilmesi ile hücre içindeki hidrojen iyonlarının potasyum ile yer değiştirmesi nedeniyle DKA tedavisi sırasında rutin olarak kandaki potasyum seviyesi azalır. Bu nedenle, hemen hemen tüm DKA hastaları için potasyum replasmanı gereklidir (Wolfsdorf ve ark 2018).

Hasta hiperkalemikse, potasyum replasmanı başlangıçta verilmemelidir; ancak serum potasyumu normal seviyeye geldiğinde ve idrar üretimi ile yeterli böbrek fonksiyonunu doğruladıktan sonra potasyum replasmanı verilmelidir (Wolfsdorf ve ark 2018).

Hasta normokalemik ve idrar çıkışı varsa; insülin tedavisinin başlamasıyla eş zamanlı olarak potasyum replasmanı yapılmalıdır. Rutin uygulanan başlangıç konsantrasyonu, IV sıvı çözeltisine ilave edilen 40 mEq / L (40 mmol / L) potasyumdur (Wolfsdorf ve ark 2018).

Hasta hipokalemik ise, potasyum replasmanı derhal başlatılmalı ve insülin infüzyonu serum potasyumu normale yakın bir konsantrasyona gelinceye kadar ertelenmelidir. Serum potasyum konsantrasyonları saatlik olarak izlenmeli ve değişim gerektiği şekilde ayarlanmalıdır (Wolfsdorf ve ark 2018).

Potasyum replasmanı, potasyum fosfat veya potasyum klorür karışımı olarak verilmelidir. Replasman, IV insülin ve sıvı tedavisi boyunca devam etmelidir. Serum potasyum tipik olarak iki ila dört saatte bir izlenmeli ve IV sıvılardaki potasyum konsantrasyonu normal serum potasyum seviyesini korumak için gerektiği şekilde ayarlanmalıdır (Wolfsdorf ve ark 2018).

Bikarbonat tedavisi genellikle DKA'lı çocuklarda kullanılmamalıdır (Hale ve ark 1984). Bikarbonat tedavisinde karbondioksit (CO₂) hızla kan beyin bariyerine geçerek serebral asidoza neden olabilir ve serebral hasar gelişebilir (Assal ve ark 1974), ketozun çözülme hızını yavaşlatabilir (Okuda ve ark 1996), asidozun bikarbonat tedavisi ile hızlı düzeltilmesi hipokalemiye neden olabilir (Lever ve ark 1983). Nadir durumlarda (hemodinamik instabilite, hayatı tehdit eden hiperkalemi ile sonuçlanan şiddetli asidoz gibi) bikarbonat tedavisinin temkinli uygulanması düşünülebilir (Wolfsdorf ve ark 2018).

Hüresel fosfat tüketimi kontrolsüz diyabette yaygındır. Serum potasyum konsantrasyonuna benzer şekilde, serumdaki fosfat konsantrasyonu başlangıçta normal olabilir veya fosfatın hücrelerden dışarı taşınması nedeniyle yükselebilir. Serum fosfat konsantrasyonları tipik olarak DKA tedavisi sırasında azalır ve hipofosfatemi oluşur. Bu nedenle fosfat tedavisi, serum fosfat konsantrasyonlarının aralıklı izlenmesi ile yönlendirilen DKA tedavisi sırasında (tipik olarak IV sıvılara potasyum fosfat ilave edilerek) değiştirilmelidir (Wolfsdorf ve ark 2018).

2.2.6.4 İzlem

Diyabetik ketoasidoz tedavisi; yaşamsal belirtiler, nörolojik durum, sıvı-elektrolit durumu ve metabolik durum değişiklikleri dâhil olmak üzere hastanın klinik seyrinin yakından izlenmesini gerektirir (Wolfsdorf ve ark 2018).

Hastaya IV insülin infüzyonu yapılırken kan şekeri konsantrasyonları saatlik olarak izlenmelidir. Elektrolitler (sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, üre, kreatinin), venöz kangazında pH her iki ile dört saatte bir ölçülmelidir. Şiddetli elektrolit bozuklukları veya hızla değişen elektrolit seviyeleri olan hastalar için daha sık ölçümler gerekebilir. Serum fosfat, kalsiyum ve magnezyum seviyeleri önemli bozukluk olmadıkça genellikle daha az sıklıkla (dört ila altı saatte bir) ölçülebilir (Glaser 2019).

Kalp atış hızı, solunum hızı, kan basıncı ve oksijen saturasyonu gibi klinik parametreler sürekli izlenmelidir. Olası beyin hasarını tespit etmek için nörolojik muayene saat başı yapılmalıdır. Aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı doğru bir şekilde ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Hasta nörolojik olarak uygun değil veya idrar çıkışını belirlemek zorsa, bir idrar kateteri yerleştirilmelidir (Wolfsdorf ve ark 2018).

2.2.6.5 Tedavinin Durdurulması

İnsülin infüzyonu, aşağıdaki koşulların tümü karşılanıncaya kadar 0,05 ila 0,1 ünite/ kg / saat arasında devam etmelidir:

- Serum anyon açığının normale (12 ± 2 mEq / L) dönmesi,
- Venöz kangazı pH > 7,3 veya serum bikarbonat > 15 mEq / L
- Kan şekeri <200 mg / dL (11,1 mmol / L)
- Hastanın oral alımı tolere edebilmesi durumunda infüzyon stoplanabilir (Harrison ve ark 2017).

Bazal bolus insülin kullanan hastalar için bir öğün saatinden hemen önce subkütan insülin enjeksiyonu yapılmalı ve uygulamadan 15 ila 30 dakika sonra IV insülin infüzyonu kesilmelidir (Harrison ve ark 2017).

2.2.6.6 Komplikasyonlar ve Mortalite

Diyabetik ketoasidoz için bildirilen mortalite oranları, Kanada, İngiltere ve ABD gibi gelişmiş ülkelerin ulusal nüfus çalışmalarında yüzde 0,15 ile 0,31 arasında

değişmektedir (Levitsky ve ark 1991). Serebral hasar yüzde 60-90 oran ile ölümlerin en sık nedenini oluşturur (Edge ve ark 2001).

Beyin hasarı DKA'lı çocukların yüzde 0,3 ila 0,9'unda görülür ve mortalite oranı yüzde 21 ila 24'tür (Lawrence ve ark 2005). Şiddetli asidoz ve şiddetli dehidratasyonu olan çocuklar en büyük riske sahiptir. Serebral hasar genellikle tedavinin ilk 12 saatinde gelişir, ancak tedaviden önce de ortaya çıkabilir (Glaser ve ark 2001). DKA tedavisi süresince tüm çocuklar, zihinsel durum değişiklikleri, idrar kaçırma ve yeni başlayan baş ağrısı veya kusmanın tekrarlaması gibi serebral hasarın göstergesi olan belirti ve semptomlar açısından dikkatle izlenmelidir (Wolfsdorf ve ark 2018). Tedavi kararı bilinç durumundaki klinik değişikliklere veya nörolojik muayeneye dayanmalıdır; bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanabilen anormallikler geç ortaya çıkabilir. DKA ile ilişkili serebral hasardan şüpheleniliyorsa, tedaviye mannitol ile derhal başlanmalıdır (Glaser ve ark 2001).

Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında serebral hasarlanma ile ilgili klinik bulguları olmayan hastalarda bile tedaviden sonra hafif nörokognitif disfonksiyon meydana gelebilir (Ghetti ve ark 2010).

Diyabetik ketoasidozlu çocuklar, özellikle femoral santral venöz kateter yerleşimi ile ilişkili olarak, derin ven trombozu açısından yüksek risk altındadır (Worly ve ark 2004).

Diyabetik ketoasidozlu çocukların yaklaşık yüzde 40'ında serum amilaz ve lipaz değerlerinde hafif yükselmeler görülür ve DKA'lı yetişkinlerde de bu durum yaygındır (Haddad ve ark 2004). Çoğu durumda, bu tablo akut pankreatiti yansıtmaz. Akut pankreatit tanısı klinik bulgulara dayanmalı ve BT taraması ile doğrulanmalıdır (Quiros ve ark 2008).

Pediyatrik DKA'nın nadir komplikasyonları arasında elektrolit bozuklukları, akut böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, çoklu organ disfonksiyonu sendromu, bağırsak nekrozu ve akut pankreatitten kaynaklanan kardiyak aritmiler bulunur (Bialo ve ark 2015).

2.3. Vitamin D

Vitamin D yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal olarak vitamin D içerir, bu nedenle dermal sentez vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet veya dermal sentezden elde edilen vitamin D biyolojik olarak inaktiftir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir (Pazirandeh ve ark 2019).

2.3.1 Vitamin D Sentezi ve Etki Mekanizması

Vitamin D veya kalsiferol, jenerik bir terimdir ve dört halkalı kolesterol omurgasına sahip bir grup lipitte çözünür bileşik anlamına gelir. Vitamin D (kolekalsiferol) normalde güneş ışığının etkisi altında ciltte enzimatik olmayan bir şekilde sentezlenir. Ek olarak, vitamin D (ergokalsiferol) balık veya bitki kaynaklarından alınabilir ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır (Hatun ve ark 2003). Diyet veya dermal sentezden elde edilen vitamin D biyolojik olarak aktif değildir. Karaciğer ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. Vitamin D ilk aşama olarak karaciğere gider ve D vitamini yeterliliğini tespit etmekte en iyi indeksi olarak kullanılan 25-hidroksivitamin D'ye (kalsidiol, 25 [OH] D) hidroksillenir. 25 [OH] D, Vitamin D' nin dolaşımdaki en önemli şeklidir ve ikiyle üç hafta arasında bir yarı ömre sahiptir (Christakos ve ark 2010). Karaciğer tarafından üretilen kalsidiol dolaşıma katılır ve yine D vitamini bağlayıcı proteine sahip olan böbreğe gider. Renal tübüler hücreler 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) isimli iki enzim içerir. 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) tarafından 25 (OH) D daha fazla hidroksillenir ve en aktif vitamin formu olan 1,25-dihidroksivitamin D üretilir (Zehnder ve ark 1999). 24,25-dihidroksivitamin D, inaktif bir metabolittir (Zierold ve ark 1994). Her iki enzim de P450 sisteminin üyeleridir (Takeyama ve ark 1997). Distal tübül, D vitamini yeterliliği koşulları altında 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesidir (Zehnder ve ark 1999). Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi öncelikle aşağıdaki faktörler tarafından düzenlenir (Takeyama ve ark 1997) :

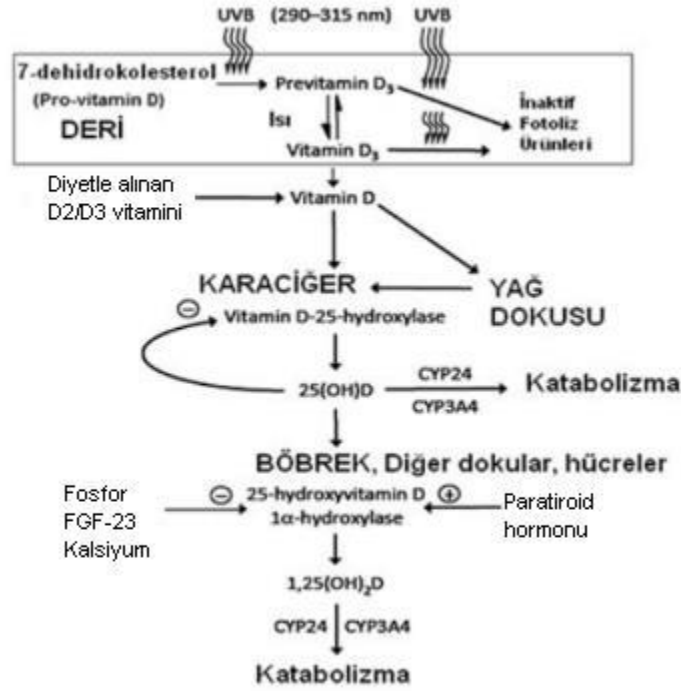
- Parathormon (PTH)

- Serum kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) konsantrasyonları
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)

Artan PTH sekresyonu (çoğunlukla plazma Ca konsantrasyonunda bir düşüğe bağlı olarak) ve hipofosfatemini enzimi uyarır ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır (Portale ve ark 1989). 1,25-dihidroksivitamin D, PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif geri besleme regülasyonunu sağlar. FGF23, renal proksimal tübüldeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24,25-dihidroksivitamin D (aktif olmayan bir metabolit) üretimini artırarak 1,25-dihidroksivitamin D'nin böbrek üretimini inhibe eder (Prié ve ark 2010).

1,25-dihidroksivitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık dört ila altı saattir (Vaziri 1993). 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (Lowe ve ark 1992). Nükleer hücrelerde neredeyse evrensel olarak eksprese edilen tek bir D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla işlev gördüğü görülmektedir. En önemli biyolojik etkisi enterosit farklılaşmasını sağlamak ve kalsiyumun bağırsaktan emilimini teşvik etmektir (DeLuca 2004).

1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, deri, vasküler, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dâhil olmak üzere ekstrarenal bölgelerde de eksprese edilir (Hewison ve ark 2007). 1,25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal sentezinin en yaygın olarak görülen örneği, sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkları olan hastalarda akciğer ve lenf düğümlerinde aktive olan makrofajlar tarafından paratiroid hormondan bağımsız artmış 1,25-dihidroksivitamin D üretimine bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsüri meydana gelmesidir.



Şekil 2.1 Vitamin D metabolizması (Özkan ve ark 2011)

2.3.2 Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi

Vitamin D yeterliliğinin en iyi laboratuvar göstergesi serum 25 (OH) D konsantrasyonudur (Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine 1997). 25 (OH) D seviyeleri için normalin alt limiti, referans popülasyonun coğrafi konumuna ve güneş ışığına maruz kalmasına bağlı olarak değişir (Aralık 8 ile 15 ng / mL). Bununla birlikte, iskelet veya iskelet dışı sağlık için en uygun 25 (OH) D konsantrasyonu üzerinde bir fikir birliği yoktur. The Institute of Medicine (IOM) , çoğu birey için 20 ng /mL (50 nmol / L) serum 25 (OH) D konsantrasyonunun yeterli olduğu sonucuna varmıştır. Ancak, diğer uzmanlar ((Endocrine Society, National Osteoporosis Foundation [NOF], International Osteoporosis Foundation [IOF], American Geriatrics Society [AGS]) yaşlılarda kırık riskini en aza indirmek açısından minimum seviyenin 30 ng/mL (75 nmol/L) olması gerektiğini söylemektedir (American Geriatrics Society 2014).

Pediatric Endocrine Society (PES) 2011 tavsiyelerine benzer ve 2016 Küresel Konsensüs tavsiyeleri ile uyumlu olarak sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde 25OHD serum konsantrasyon standartları şu şekildedir (Munns ve ark 2016) :

- Vitamin D yeterliliği: 20 ile 100 ng /mL (50 ila 250 nmol / L)
- Vitamin D yetersizliği: 12 ila 20 ng / mL (30 ila 50 nmol / L)
- Vitamin D eksikliği: <12 ng / mL (<30 nmol / L)

Sağlıklı çocuklarda vitamin D alım düzeyi National Academy of Medicine (NAM) ve The American Academy of Pediatrics (AAP) tarafından; vaktinde doğan ve vitamin D eksikliği olmayan bebeklerde 1 yaşına kadar 400 IU/gün (10 mikrogram), 1 ila 18 yaş arası çocuklarda 600 IU/gün (15 mikrogram) olarak belirtilmektedir (Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Pediatrics 2012). Sadece anne sütü alan bebeklere vitamin D takviyesi verilmelidir, çünkü anne sütünün vitamin D içeriği düşüktür (Misra ve ark 2008).

2.3.3 Çocuklarda Vitamin D Eksikliği

2.3.3.1 Risk Faktörleri

•**Maternal Vitamin D eksikliği:** Vitamin D plasenta boyunca anneden fetüse aktarılır ve annedeki azalmış Vitamin D depoları bebekte daha düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir (Specker ve ark 1985).

•**Prematürite:** Vitamin D düzeyleri prematüre bebeklerde özellikle düşüktür, çünkü transplasental yolla anneden D vitamini biriktirmek için daha az zamanları vardır (Greer 2001). Üçüncü trimester, vitamin D transferi için kritik bir zamandır. Bu dönem, fetal iskeletin kalsifiye olduğu zamandır, bu da maternal böbreklerde ve plasentada 25OHD ile 1,25-dihidroksivitamin D'nin aktivasyonunu gerektirir. Bu dönemde annede vitamin D eksikliği, fetal vitamin D eksikliğine ve ciddi vakalarda fetal raşitizmlere neden olabilir (Greer 2001).

•**Anne sütü ve formül mama:** Anne sütü yeterli annede bile anne sütünün vitamin D içeriği düşüktür (15 ila 50 IU/ L [0,4 ile 1,2 mikrogram / L]) (Misra ve ark 2008).

Formül mama ile beslenen bebeklerde, formül mamaların güçlendirilmesi nedeniyle vitamin D eksikliği nadir olmasına rağmen, annedeki vitamin D eksikliği nedeniyle doğumda düşük D vitamini depolarının olması ve formül mamanın D vitamini içeriğinin yetersiz olması durumunda yine de eksiklik ortaya çıkabilir (Callaghan ve ark 2006).

- **Yetersiz beslenme:** Vitamin D'nin birincil doğal kaynakları yağlı balıklar, karaciğer ve yumurta sarısıdır. Bu doğal kaynaklar, nadiren diğer kaynakların yokluğunda çocuklar tarafından hedef 25OHD konsantrasyonlarını korumak için yeterli miktarda tüketilir (Bischoff-Ferrari ve ark 2004).

- **Cilt pigmentasyonu ve düşük güneşe maruz kalma:** Kutanöz Vitamin D sentezi güneş ışığına, özellikle ultraviyole B'ye (UVB) maruz kalmaya bağlıdır ve bu sentez, melaninin doğal güneş kremi olarak işlev gördüğü cilt pigmentasyonu fazla olan çocuklarda azalır. Açık tenli bireylerde, ilkbahar, yaz ve sonbahar boyunca saat 10:00 ila 15:00 arasında, 10 ila 15 dakika güneşe maruz kaldığında (kollara ve bacaklara veya eller, kollar ve yüze) yeterli kutanöz vitamin D sentezi elde edilebilir (Misra ve ark 2008).

- **Obezite:** Obezite ile 25OHD seviyeleri arasında yağda vitamin D'nin sekestrasyonuna atfedilen ters bir ilişki vardır. Vitamin D gereksinimi bu nedenle obezitesi olan ergenlerde normal ağırlıktaki ergenlere göre daha yüksektir (Moore ve ark 2016).

- **İlaçlar:** Bazı antikonvülzanlar (Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi) ve HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan antiretroviral ilaçlar 25OHD ve 1,25-dihidroksivitamin D katabolizmasını hızlandırarak Vitamin D eksikliğine neden olabilir (Hahn 1980). Yine glukokortikoid tedavisi alan hastalarda, glukokortikoidler bağırsaktan D vitamini bağımlı kalsiyum emilimini inhibe ettikleri için vitamin D eksikliği daha sık görülmektedir (Canalis ve ark 2007). Ketokonazol ve diğer bazı antifungal ajanlar, 1-hidroksilasyonu bloke ettikleri için vitamin D gereksinimini artırır (Lehmann ve ark 2000).

- **Malabsorpsiyon ve diğer tıbbi durumlar:** Vitamin D emilimi şilomikrona bağımlı olduğu için yağ emilimini bozan durumlarda bağırsaktan yetersiz vitamin D emilimi meydana gelir. Çölyak hastalığı, influmatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibroz gibi

pankreas yetersizliğinin eşlik ettiği durumlar, bağırsak rezeksiyonu ve obezite cerrahisi vitamin D eksikliğine neden olabilir (Pazianas ve ark 2005, Tangpricha ve ark 2012).

Karaciğer ve böbrek hastalığı olan çocuklarda sırasıyla yetersiz 25-hidroksilasyon ve 1-hidroksilasyon meydana gelebilir ve bu nedenle raşitizme neden olabilir.

●**Genetik bozukluklar:** Daha önce D vitaminine bağımlı raşitizm olarak bilinen *CYP2R1* mutasyonlarının neden olduğu 25-hidroksilaz eksikliği, (Thacher ve ark 2016) D vitamini bağımlı raşitizm tip 1A olarak bilinen *CYP27B1* 1-alfa-hidroksilaz eksikliği gibi bozukluklar D vitamini eksikliğine sebep olur (Kim ve ark 2007).

●**Düşük 25-hidroksivitamin D olan ancak Vitamin D eksikliği olan durumlar:** Nefrotik sendrom gibi bazı durumlarda, düşük D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) konsantrasyonları nedeniyle 25OHD serum konsantrasyonları düşük olabilir (Koenig ve ark 1992).

2.3.3.2 Vitamin D Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları

Vitamin D eksikliğinde bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Vitamin D eksikliğinin artan şiddeti ile 25OHD seviyeleri düşer ve PTH ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri artar. 1,25- dihidroksivitamin D seviyeleri başlangıçta artan PTH seviyelerine yanıt olarak artar, ancak daha sonra substratı 25OHD olması sebebiyle seviyesi azalabilir. PTH'deki artış, bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına rağmen, serum kalsiyum seviyelerinin normal kalması için kalsiyumun kemikten harekete geçirilmesini sağlar. Azalmış bağırsak emilimi ve yükselen PTH seviyeleri fosfor seviyesinde giderek azalmaya neden olur. Düşük fosfor düzeyi, hipertrofik kondrositlerin apoptozunu önler ve büyüme çağındaki çocuklarda büyüme plakasının düzensizleşmesine neden olur (Hatun ve ark 2003).

2.3.3.3 Vitamin D Eksikliğinin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Raşitizm, büyüyen kemik ve kırıkdağın mineralizasyonundaki başarısızlık anlamına gelir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda vitamin D eksikliğinin temel sonucudur. Şiddetine bağlı olarak, hasta asemptomatik olabilir veya değişen derecelerde ağrı ve sinirlilik hali, motor gecikme ve zayıf büyüme görülebilir (Pettifor 2006). İskelet bulguları olarak; fontanelerin gecikmeli kapanması, kranyotablar (yumuşak kafatası kemikleri), göğsün anterolateral yönleri boyunca kostokondral kavşağın genişlemesine bağlı olarak gelişen boncuk görünümü (raşitik tespah), yumuşamış alt kaburgaların diyafragmatik bağlantılarının içe doğru çekilmesinin neden olduğu toraksın alt kenarında meydana gelen “Harrison Oluğu” oluşumu, el bileğinin genişlemesi ve distal radius ve ulnada çanaklaşma, femur ve tibiyanın progresif olarak laterale doğru eğilmesi meydana gelebilir (Misra ve ark 2008).

Osteomalazi herhangi bir yaş grubunda gelişebilir. İleri yaş ergenlerde ve yetişkinlerde vitamin D eksikliğinin temel sonucudur. Osteomalazi bozulmuş kemik mineralizasyonunu yansıtır. Asemptomatik olabilir veya izole ya da genel kas ve kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilir (Lips ve ark 2013). Büyüyen çocukların aksine, daha büyük ergenlerde ve yetişkinlerde raşitizm veya kemik deformiteleri gelişmez çünkü büyüme tamamlanır, epifiz plakaları kaynaşır ve genellikle rezerv mineral vardır (Pitt 1991).

2.3.3.4 Vitamin D Eksikliğinin İskelet Dışı Etkileri

Kalsiyum ve kemik homeostazındaki rolüne ek olarak, vitamin D potansiyel olarak diğer birçok hücrel fonksiyonu düzenler. VDR çekirdekli hücrelerde neredeyse evrensel olarak ifade edilir. İnsan genomunun yaklaşık yüzde 3'ü, aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin kontrolü altındadır. Ayrıca, böbrek dışındaki en az 10 doku, sorumlu enzim olan 1-alfa-hidroksilazı (*CYP27B1*) eksprese eder. Bu nedenle, D vitamininin etki spektrumu kalsiyum / kemik homeostazından çok daha geniştir (Bouillon 2010, Holick 2007).

25-hidroksivitamin D seviyeleri <20 ng/mL (50 nmol/L) olduğunda kanser, bulaşıcı hastalık, otoimmün ve kardiyovasküler hastalık risklerinin daha yüksek olduğunu gösteren

çok sayıda epidemiyolojik veri vardır ve riskler daha yüksek 25 (OH) D konsantrasyonları ile azalır. Bununla birlikte, vitamin D takviyesinin kanser riskini veya prognozunu; enfeksiyon, kardiyovasküler, metabolik, otoimmün hastalıkların riskini veya şiddetini azaltabileceği konusunda ikna edici randomize çalışma verileri yoktur (Bouillon ve ark 2019, Bouillon ve ark 2013).

2.3.3.5 Tedavi

Vitamin D replasman tedavisi, düşük seviyede 25OHD <20 ng / mL (50 nmol / L) veya raşitizm ile başvuran çocuklar için gereklidir (Misra ve ark 2008). Global Konsensüs önerilerine göre; vitamin D eksikliğine bağlı raşitizmi olan 12 aydan küçük bebekler için 6 ila 12 hafta boyunca 2000 IU/gün (50 mikrogram), ardından günde en az 400 IU/gün (10 mikrogram) vitamin D replasmanı yapılır. 12 ay ve üstündeki çocuklar için 6 ila 12 hafta boyunca 2000 IU/gün (50 mikrogram), ardından günlük 600 ila 1000 IU/gün (15 ila 25 mikrogram) replasmanı yapılır (Munns ve ark 2016). 25OHD serum seviyesi 20 ng / mL'den (50 nmol / L) az olan ancak raşitizm kliniği olmayan bebekler ve çocuklar için bazı yetkililer, yukarıda açıklandığı gibi raşitizm olan çocuklar için kullanılanla aynı doz şemasını önermektedir (Misra ve ark 2008).

Alternatif bir tedavi protokolü, tek bir günde verilen yüksek doz vitamin D içeren "stoss terapisi" dir. Global Konsensüs, stoss terapisinden ziyade günlük tedaviyi tercih eder, ancak stoss terapisinin bazen daha pratik olduğunu kabul eder (Munns ve ark 2016). 3 aylıktan küçük bebekler için stoss tedavisi önerilmez. 3 ila 12 aylık bebekler için tek doz 50.000 IU/doz, 1 ila 12 yaş arası çocuklar için 150.000 IU/doz, 12 yaşından büyük çocuklar için 300.000 IU/doz önerilmektedir (Munns ve ark 2016).

Obezite, malabsorbsiyon hastalığı olan veya vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan çocukların daha yüksek replasman dozları kullanmaları gerekebilir.

Tedaviye ayrıca diyet kaynaklarından veya takviyelerden günde 30 ila 50 mg elementel kalsiyum / kg eklenmelidir. Bu, özellikle yüksek PTH seviyeleri olan hastalarda "aç kemik sendromu" (Vitamin D tedavisinin başlamasından sonra gelişen hipokalsemi) oluşumunu önlemek için gereklidir (Munns ve ark 2016).

2.3.4 Vitamin D ve Tip 1 Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda ve ergenlerde vitamin D eksikliğinin yüksek prevalansı, her ikisi arasında bir ilişki olduğu birkaç epidemiyolojik çalışmada bildirilmiştir (Svoren ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda, T1DM hastalarının 25 (OH) D seviyesinin kontrol gruplarından daha düşük olduğu ve erken bebeklik döneminde vitamin D takviyesinin T1DM riskini yaklaşık % 30 azalttığı tespit edilmiştir (Jacobsen ve ark 2016). Vitamin D' nin, T1DM'nin otoimmün patolojisini etkileyebilecek anti-enflamatuar ve immunomodülatör etkileri vardır (Hewison 2010).

Vitamin D, inflamasyonu ve immün reaksiyonu inhibe edebilir, insülin sentezini ve salgılanmasını teşvik edebilir ve insülin duyarlılığını arttırabilir (Mona Hafez ve ark 2016). Vitamin D eksikliği olan T1DM hastalarında düşük insülin duyarlılığı olması sebebiyle, daha yüksek açlık glikozu ve yüksek HbA1C düzeyleri ile birlikte önemli ölçüde daha yüksek insülin gereksinimleri vardır (Kositsawat ve ark 2010). D vitamini eksikliği, nefropati ve retinopati gibi diyabet komplikasyonlarının gelişiminde de rol oynamaktadır (Kaur ve ark 2011).

2.3.5 Vitamin D ve Kardiyometabolik Komplikasyonlar Arasındaki İlişki

Düşük vitamin D seviyesi ve genetik nedenler dislipidemi için risk faktörüdür (Hirschler ve ark 2013). Epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki 25OHD seviyeleri ile aterosklerik lipit profili de dâhil olmak üzere koroner vasküler hastalık risk biyobelirteçleri arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Kim ve ark 2008). Vitamin D' nin yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak ve TG serum seviyelerini azaltarak lipit profilini değiştirmede hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Wang ve ark 2009). Ancak, vitamin D takviyesi ile yapılan girişimsel çalışmalarda 25OHD'nin TG'nin serum düzeyleri üzerindeki etkileri konusunda genel bir anlaşma yoktur. Bazı çalışmalarda pozitif bir ilişki gözlenirse de, diğerlerinde 25OHD ve TG serum seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Jorde ve ark 2011).

Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyesi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler risk arasında bir ilişki gösterse de, randomize çalışmaların çoğunda

vitamin D takviyesinin kardiyovasküler faydası görülmemiştir (Theodoratou ve ark 2014). Genel olarak, vitamin D takviyesinin kan basıncı üzerinde yararlı bir klinik etkisi olduğu görülmemektedir. Kan basıncı düzeylerinde coğrafi ve ırksal farklılıklar vardır, kuzey yarımkürede hipertansiyon riski güneyden kuzeye doğru artar. Güneş ışığına maruz kalmanın, vitamin D' nin etkisi sebebiyle hipertansiyon açısından koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Rostand 1997). Normotansif ve hipertansif bireylerde 25 [OH] D düzeyi ile kan basıncı arasında ters bir ilişki vardır (Bouillon 2009).

2.4 Aterojenik İndeks

Kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilen dislipidemi, yetişkin dönemde tespit edilene kadar çocukluk çağında yavaş yavaş ve sessizce başlayan bir süreçtir (De Ferranti 2012). AIP değerinin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini tahmin etmek için kullanılan güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. AIP; $\log (TG / HDL-C)$ olarak hesaplanır. AIP oranı 0,11 ve altında olanlar düşük risk; $>0,11$ ve $\leq 0,21$ olanlar orta risk ve AIP $>0,21$ yüksek risk olarak kabul edilir (Fernández-Macías ve ark 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2000 - Nisan 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 307 T1DM hastası dahil edildi. Hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet ve diğer antropometrik ölçümler yönünden kayıtlı dosyalarından tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 0-18 yaş aralığında olmak, insülin bağımlı diyabetes mellitus tanısının bulunması olarak belirlendi. Dışlanma kriteri olarak, insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus hastaları, vitamin D metabolizmasını bozan ilaç kullanım öyküsü ve hastalığı olanlar belirlendi.

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmaya Vitamin D düzeyi bakılan 249, bakılmayan 58 toplam 307 T1DM hastası dahil edilmiştir. Hastaların 193 tanesinde vitamin D eksikliği varken, 56 hastada bu düzeyin normal olduğu bulunmuştur.

3.2 Antropometrik Ölçümler ve Pubertal Değerlendirme

Çalışmaya alınan çocuk ve adölesanların vücut ağırlıkları, NAN marka mekanik tartı cihazında ölçülerek (100 grama duyarlı) kilogram (kg) cinsinden, boyları standart tipte stabil Holtain Limited boy ölçüm cihazı (1milimetreye duyarlı) ile ölçülerek santimetre (cm) cinsinden kaydedildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Boy ölçümü sırasında ideal pozisyon olarak boy ölçerin parçası ile 4 noktada (basın arka oksipital bölümü, sırtı, gluteus maximus yüzeyleri ve topukları) temas amaçlandı. İstenilen pozisyon elde edildikten sonra, boy ölçerin baş parçası aşağıya doğru yavaşça hareket ettirilerek çocuğun başı ile temas etmesi sağlandı. Vücut kitle indeksleri (VKI), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)) formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut ağırlıkları, boyları ve vücut kitle endeksleri Standart deviasyon Skoru (SDS) ile değerlendirildi. SDS'ler yaşa ve cinse göre hazırlanmış uygun bilgisayar programında hesaplandı (Cacciari et al 2002). VKİ-SDS $\geq +2$ olan hastalar obez, +1,5, +1,99 arasında olanlar fazla kilolu; -2, +1,5 arasında olanlar normal kilolu; < -2 olanlar düşük kilolu olarak değerlendirilmiştir (Demiral ve ark 2016).

Puberte sınıflaması için Tanner evrelemesi kullanıldı (Marshall ve Tanner 1969, 1970). Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi (Needleman 2008).

3.3 Kan Basıncı Ölçümü

Bütün hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, yaşına uygun manşon kullanılarak, civalı sfingomanometre ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, sesin kaybolduğu değer diastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı sınırlarına boy persentiline ve yaşa göre belirlenen tablolardan bakılmıştır. Her iki cinsiyet için farklı tablo mevcuttur. Kan basıncı seviyesi 95 persentilin üstünde olanlar hipertansif olarak kabul edilmiştir (A Working group Report from National High Blood Education Program. Pediatrics 1996).

3.4 Laboratuvar İnceleme

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların ilk başvuru anında ve takiplerinde serum elektrolitleri Ca, P, ALP, PTH, İnsülin, C-peptit, HbA1C, lipid profili (Total kolesterol, TG, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)) ve Vitamin D düzeyleri kaydedildi. Biyokimyasal parametreler rutin metodlarla Abbot Architect c8000 marka cihaz kullanılarak tayin edildi. 25OHD düzeyi ölçümü için ise, Siemens Centaur cihazı kullanıldı. D vitamini seviyesi 20 ng / mL'nin altında olanlarda eksik kabul edildi.

Aterojenik İndeks (AIP) $\log(TG / HDL-C)$ olarak hesaplandı. AIP oranı 0,11 ve altında olanlar düşük risk; $>0,11$ ve $\leq 0,21$ olanlar orta risk ve $AIP >0,21$ yüksek risk olarak kabul edildi (Fernández-Macías ve ark 2019).

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, tanımlayıcı istatistikler sürekli değişken olan yaş değişkeni için ortalama, standart sapma ve en düşük ve en yüksek değerleri kapsayacak bir tablo halinde verildi. Kategorik olan bütün değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak özetlendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık

karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Analiz sonuçlarının görselleştirilmesinde çapraz tablolar eklendi. Bağımsız sayısal değişkenlerin normal dağılmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bütün analizler, SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirildi ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi $<0,05$ (p-value) olarak dikkate alındı.

3.6 Etik Kurul

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 06 Haziran 2020 tarihinde 2020/2549 sayılı karar ile onaylandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 2,1 ile 18 arasında (Ort. = 11,52±3,87) değişen, 152'si (%49,5) kız, 155'i (%50,5) erkek olmak üzere 307 T1DM hastası dahil edilmiştir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.1 incelenebilir.

Tablo 4.1 Diyabet Hastalarının Cinsiyete göre Yaş Ortalamaları

Cinsiyet	n	En Düşük	En Yüksek	Ort	S
Kız	152	2,10	18,00	11,30	4,05
Erkek	155	2,29	18,00	11,74	3,70
Toplam	307	2,10	18,00	11,52	3,87

Hastaların tanı yaşı incelenmiştir. Ortalama tanı yaşı 8,28±4,02 olarak bulunmuştur. Ayrıca kızların tanı yaşı ortalaması 8,18±3,95; erkeklerin ise 8,28±4,02 olarak hesaplanmıştır ve yapılan Bağımsız Gruplar için t-Testi analizinde kız ve erkeklerde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.2 incelenebilir.

Tablo 4.2 Hastaların Cinsiyete göre Tanı Yaşı Ortalamaları

	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Kızlar	152	0,50	17,00	8,18	3,95
Erkekler	155	0	17,00	8,37	4,09
Toplam	307	0	17,00	8,28	4,02

Diyabet hastalarının insülin kullanım dozlarının ortalaması hesaplanmıştır. Hastaların ortalama 0,90±0,30 Ü/kg/g insülin kullandıklarını görülmektedir. Ayrıca toplam insülin dozlarının %62'sinin kısa etkili, %38'inin uzun etkili insülin preparatlarından oluştuğu tespit edilmiştir.

Diyabet hastalarının; tanının birinci, üçüncü ve beşinci yıllarındaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla bir dizi Bağımlı Gruplar için t-Testi analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, tanının birinci yılındaki HbA1C seviyesinin, üçüncü ve beşinci yıllardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (Sırasıyla; $t(225) = 9,56$, $p < 0,001$; $t(150) = 5,74$, $p < 0,001$). Aksine üçüncü

ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.3 incelenebilir.

Tablo 4.3 Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri

Yıl	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
1.yıl	281	5,70	19,90	11,90	2,83
3.yıl	244	6,10	18,70	10,03	2,32
5.yıl	172	6,50	16,40	10,20	2,10

Çalışmamıza 307 diyabet hastası dahil edilmiş olup, 58 hastada vitamin D seviyesine bakılmamıştır. D vitamini bakılan hastaların %77,5'inde (n=193) D vitamini eksikliği varken, %22,5'inde (n=56) bu düzey normaldi. Vitamin D düzeyi düşük ve normal olan vakaların insülin kullanım dozu ortalamaları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Vitamin D düzeyi düşük hastalarda ortalama dozun $0,91 \pm 0,31$ U/kg/gün; vitamin D düzeyi normal olanlarda ise $0,94 \pm 0,28$ U/kg/gün olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.4 incelenebilir.

Tablo 4.4 Vitamin D Seviyesine göre İnsülin Dozu Ortalamaları

İnsülin Dozu	Vitamin D Düzeyi	n	Ort.	S
İnsülin Dozu	Düşük	193	0,91	0,31
	Normal	56	0,94	0,28

Tip 1 diabetes mellitus tanılı vitamin D eksikliği olan vakalarda; tanının birinci, üçüncü ve beşinci yıllarındaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için bir dizi Bağımlı Gruplar için t-Testi analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, tanının birinci yılındaki HbA1C seviyesinin, üçüncü ve beşinci yıllardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (sırasıyla; $t(159) = 7,57$, $p < 0,001$; $t(106) = 4,16$, $p < 0,001$). Aksine üçüncü ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıca T1DM tanılı D vitamini eksikliği olmayan vakalarda; birinci, üçüncü ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için bir dizi Bağımlı Gruplar için t-Testi analizi yapılmıştır.

Birinci yıldaki HbA1C seviyesinin, üçüncü ve beşinci yıllardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (sırasıyla; $t(40) 3,60, p < 0,001$; $t(34) = 2,90, p < 0,01$). Aksine üçüncü ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$).

Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan vakalarda insülin kullanım dozu ve tanının 1.yılındaki HbA1C değeri arasında anlamlı fark olup olmadığını incelemek için iki ayrı Bağımsız Grup için t-Testi analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.5 incelenebilir.

Tablo 4.5 Vitamin D Düzeyi Düşük ve Normal Olan Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri

Vitamin D Düzeyi	Yıl	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	1.yıl	181	5,70	19,90	11,77	2,85
	3.yıl	167	6,10	18,70	9,96	2,37
	5.yıl	118	6,50	15,90	10,28	2,13
Normal	1.yıl	46	6,40	19,40	12,19	3,20
	3.yıl	49	6,60	15,40	10,10	2,07
	5.yıl	44	7,20	16,40	10,11	2,02

Hastaların kiloları, boyları ve VKI incelenmiştir. Boy ortalamaları $144,51 \pm 21,83$ cm; kilo ortalamaları $41,08 \pm 3,14$ kg, VKI ortalamaları ise $19,08 \pm 5,95$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. Ayrıca kilo, boy ve VKI'ne ait SDS değerlerinin ortalaması aşağıdaki tabloda verilmiştir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4. 6 incelenebilir.

Tablo 4.6 Hastaların Kilo, Kilo SDS, Boy, Boy SDS, VKI, VKI SDS Değerlerine İlişkin Betimsel Sonuçlar

Değişkenler	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Kilo	12	101	41,08	17,28
Kilo SDS	-51	2,76	-0,18	3,14
Boy	87,80	196	144,51	21,83
Boy SDS	-20,90	2,98	-0,15	1,62
VKI	11,70	75,40	19,08	5,95
VKI SDS	-5,89	2,38	0,06	1,15

Vitamin D eksikliği olan ve olmayan vakaların VKI incelenmiştir. Vitamin D eksikliği olan vakaların VKI ortalaması $19,50 \pm 5,74$ kg/m² iken, vitamin D eksikliği olmayan vakalarınki ise $18,57 \pm 8,12$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. Bağımsız Gruplar için yapılan t-Testi analizi sonucunda grupların ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.7 incelenebilir.

Tablo 4.7 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Vücut Kitle İndeksine İlişkin Değerleri

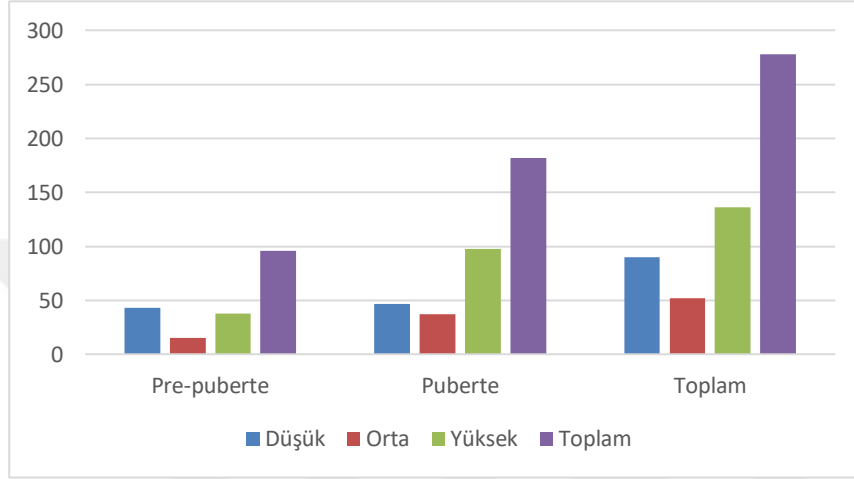
Vitamin D Düzeyi	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	193	12,10	73,50	19,50	5,74
Normal	56	13,70	75,40	18,57	8,12

Hastaların AIP düzeylerinin puberteye ve cinsiyete göre sınıflandırılması incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda pre-pubertal ve pubertal gruplarda AIP düzeylerine göre dağılımların anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($\chi^2(2) = 10,34$, $p < 0,01$). Pre-pubertal vakaların çoğunda AIP değeri düşükken, pubertal hastalarda ise AIP değeri yüksek olan grup ön plandadır. Kız ve erkeklerin AIP düzeylerinde ise, anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Kızlarda ortalama AIP değeri $0,28 \pm 0,33$ iken, erkeklerde ortalama AIP değeri $0,25 \pm 0,31$ 'dir. Bununla birlikte prepubertal hastaların ortalama AIP değeri $0,18 \pm 0,33$ iken, pubertal hastalarda ise bu değer $0,31 \pm 0,30$ 'dur. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.8, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 incelenebilir.

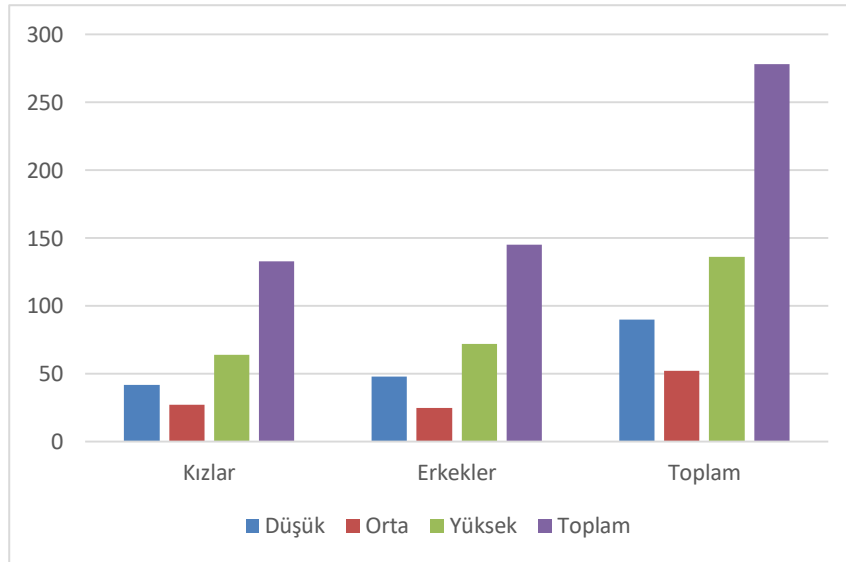
Tablo 4.8 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Puberteye ve Cinsiyete göre Sınıflandırılması

		Aterojenik İndeks Düzeyi			Toplam
		Düşük	Orta	Yüksek	
Pre-pubertal	n	43	15	38	96
	%	44,8	15,6	39,6	
Pubertal	n	47	37	98	182
	%	25,8	20,3	53,8	
Toplam	n	90	52	136	278
	%	32,4	18,7	48,9	

Kız	n	42	27	64	133
	%	31,6	20,3	48,1	
Erkek	n	48	25	72	145
	%	33,1	17,2	49,7	
Toplam	n	90	52	136	278
	%	32,4	18,7	48,9	



Şekil 4.1 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması



Şekil 4.2 Hastaların Aterojenik İndeks Düzeylerinin Cinsiyete göre Sınıflandırılması

Diyabet hastalarında AIP değeri yüksek olan vakalarda; tanının birinci, üçüncü ve beşinci yıllarındaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için bir dizi Bağımlı Gruplar için t-Testi analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, birinci yıldaki HbA1C seviyesinin, üçüncü ve beşinci yıllardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (sırasıyla; $t(101) = 7,15, p < 0,001$; $t(70) = 4,92, p < 0,001$). Aksine üçüncü ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.9 incelenebilir.

Tablo 4.9 Aterojenik İndeksi Yüksek Olan Diyabet Hastalarının; Tanının Birinci, Üçüncü ve Beşinci Yıllarındaki HbA1C Seviyeleri

Yıl	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
1.yıl	124	5,70	19,90	12,46	2,73
3.yıl	108	6,10	18,70	10,19	2,42
5.yıl	81	6,50	15,90	10,45	2,11

Aterojenik indeksi yüksek olan hastaların ilk yıllık HbA1C değeri ile AIP'si orta ve düşük risk olan hastaların ilk yıllık HbA1C değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için Tek Yönlü ANOVA analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($F(2, 250) = 3,87, p < 0,05$). Farkın nereden kaynaklandığını incelemek için yürütülen ileri analizlerde AIP düzeyi düşük olan hastaların ilk yıllık HbA1C değeri ortalamasının, AIP düzeyi yüksek olan hastalarinkinden anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.10 incelenebilir.

Tablo 4.10 Aterojenik İndeksi Yüksek, Orta ve Düşük Risk Olan Vakaların İlk Yıllık HbA1C Değerleri

Düzye	Ort	S	n	% 95 Güven Aralığı	
				En Düşük	En Yüksek
Düşük	11,34	2,81	82	10,72	11,95
Orta	11,94	3,18	47	11,13	12,76
Yüksek	12,46	2,73	124	11,96	12,96
Toplam	12,00	2,88	253	-	-

Vitamin D eksikliği olan ve olmayan vakaların ortalama AIP değerleri incelenmiştir. Vitamin D eksikliği olan vakaların AIP ortalaması $0,29\pm 0,31$ iken, vitamin D eksikliği olmayanlarda bu oran $0,13\pm 0,28$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.11 incelenebilir.

Tablo 4.11 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Aterojenik İndeksine İlişkin Değerler

Vitamin D Düzeyi	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	183	-0,54	1,22	0,29	0,31
Normal	52	-0,44	0,80	0,13	0,28

Vitamin D eksikliği olan ve olmayan vakaların sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları incelenmiştir. Vitamin D eksikliği olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması $103,94\pm 11,24$ mmHg; diastolik kan basıncı ortalaması $65,31\pm 8,91$ mmHg olarak bulunmuştur. Ayrıca Vitamin D eksikliği olmayan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması $104,11\pm 10,62$ mmHg; diastolik kan basıncı ortalaması $64,64\pm 9,53$ mmHg olarak hesaplanmıştır. Bağımsız Gruplar için yapılan t-Testi sonucunda D vitamini eksikliği olan ve olmayan vakaların sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.12 incelenebilir.

Tablo 4.12 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların Sistolik ve Diastolik Kan Basıncına İlişkin Değerler

Vitamin D Düzeyi	n	Kan Basıncı	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	193	Sistolik Kan Basıncı	80	150	103,94	11,24
		Diastolik Kan Basıncı	40	90	65,31	8,91
Normal	56	Sistolik Kan Basıncı	90	130	104,11	10,62
		Diastolik Kan Basıncı	50	80	64,64	9,53

Diyabet hastalarının TG düzeylerine göre hipertansiyon oranları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar sadece 13 vakada hipertansiyon olduğunu göstermektedir. Hipertansiyonu olan T1DM’li vakaların 11’inde TG düzeyi normal iken, 1’er tanesinde ise TG düzeyi sınırdaki yüksek ve yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.13 incelenebilir.

Tablo 4.13 Diyabet Hastalarının Trigliserit Düzeylerine göre Hipertansiyon Oranları

TG Düzeyi	Hipertansiyon	
	Normal	Yüksek
Normal	n	221
	%	95,3
Sınırdaki yüksek	n	18
	%	94,7
Yüksek	n	27
	%	96,4
Çok yüksek	n	2
	%	100
Toplam	n	268
	%	95,4

Aterojenik indeksi düşük, orta ve yüksek risk olan vakaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları incelenmiştir. AIP değeri düşük risk olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması 103,50±11,67 mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması 64,44±8,72 mmHg; AIP değeri orta risk olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması 102,88±10,40 mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması 65,77±10,01 mmHg; AIP değeri yüksek risk olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması 105,59±10,89 mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması 65,59±9,09 mmHg olarak hesaplanmıştır. Yapılan Tek Yönlü ANOVA analizi sonuçları aterojenik indeksi düşük, orta ve yüksek risk olan vakaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.14 incelenebilir.

Tablo 4.14 Aterojenik İndeksi Düşük, Orta ve Yüksek Risk Olanlarda Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Değerleri Ortalaması

Aterojenik İndeks Düzeyi	Değişkenler	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	Sistolik KB	90	80,00	150,00	103,50	11,67
	Diastolik KB	90	50,00	90,00	64,44	8,72
Orta	Sistolik KB	52	80,00	130,00	102,88	10,40
	Diastolik KB	52	50,00	90,00	65,77	10,01
Yüksek	Sistolik KB	136	80,00	135,00	105,59	10,89
	Diastolik KB	136	40,00	90,00	65,59	9,09

Diyabet hastalarının TG düzeyine göre dağılımları incelendiğinde, vakaların büyük bir kısmının (%82,6) TG değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Sadece 2 vakanın (%0,3) TG değeri çok yüksektir. Ayrıca 19 vakanın TG değerinin (%6,8) sınırda yüksek, 28 vakanın ise yüksek (%10) olarak rapor edildiği görülmektedir. Gruplandırma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarındaki referans aralığı değerlerine göre yapılmıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.15 incelenebilir.

Tablo 4.15 Diyabet Hastalarının Trigliserit Düzeyine Göre Dağılımları

TG Düzeyi	n	%
Normal	232	82,6
Sınırdaki yüksek	19	6,8
Yüksek	28	10
Çok yüksek	2	0,7
Toplam	281	100

Diyabet hastalarının kolesterol düzeyine göre dağılımları incelendiğinde, vakaların büyük bir kısmının (%82,6) kolesterol düzeyinin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca 31 vakanın (% 11) kolesterol düzeyi sınırda iken, 18 vakanın (%6,4) ise yüksektir. Gruplandırma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarındaki referans aralığı değerlerine göre yapılmıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.16 incelenebilir.

Tablo 4.16 Diyabet Hastalarının Kolesterol Düzeyine Göre Dağılımları

Kolesterol Düzeyi	n	%
Normal	232	82,6
Sınırdaki	31	11,0
Yüksek	18	6,4
Toplam	281	100

Diyabet hastalarının HDL düzeyine göre dağılımları incelendiğinde, hastaların büyük kısmının (%82,4) HDL düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir. Ayrıca 19 vakanın (%6,8) HDL düzeyi düşük tespit edilmiştir. Gruplandırma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarındaki referans aralığı değerlerine göre yapılmıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.17 incelenebilir.

Tablo 4.17 Diyabet Hastalarının HDL Düzeyine Göre Dağılımları

HDL Düzeyi	n	%
Düşük	19	6,8
Normal	229	82,4
Yüksek	30	10,8
Toplam	278	100,0

Diyabet hastalarının LDL düzeyine göre dağılımları incelendiğinde, hastaların büyük kısmının (%67,5) LDL düzeylerinin normal sınırlar, 64 vakanın ise (%23,1) normale yakın sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir. Ayrıca 16 vakanın (%5,8) LDL düzeyi sınırda yüksek, 7 vakanın (%2,5) yüksek olarak rapor edilirken, 3 vakanın (%1,1) LDL düzeyi ise çok yüksek olarak rapor edilmiştir. Gruplandırma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarındaki referans aralığı değerlerine göre yapılmıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.18 incelenebilir.

Tablo 4.18 Diyabet Hastalarının LDL Düzeyine Göre Dağılımları

LDL Düzeyi	n	%
Normal	187	67,5
Normale Yakın	64	23,1
Sınırdaki Yüksek	16	5,8

Yüksek	7	2,5
Çok yüksek	3	1,1
Toplam	277	100,0

Hastaların HDL, LDL, TG ve kolesterol değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda hastaların HDL değeri ortalaması 53,97±14.41 mg/dL, LDL değeri ortalaması 91,15±31,24 mg/dL, TG ortalaması 114,94±91,62 mg/dL, kolesterol değeri ortalamasının ise 168,27±40,59 mg/dL olduğu bulunmuştur. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.19 incelenebilir.

Tablo 4.19 Hastaların HDL, LDL, TG ve Kolesterol Değerleri

Değişkenler	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
HDL	278	15,40	132,00	53,97	14,41
LDL	277	17,90	212,00	91,15	31,24
TG	281	23,00	972,00	114,94	91,62
Kolesterol	281	89,00	364,00	168,27	40,59

Vitamin D eksikliği olan ve olmayan vakaların TG, kolesterol, HDL ve LDL değerlerinin ortalaması incelenmiştir. Bağımsız Gruplar için yapılan t-Testi analizi sonuçları vitamin D eksikliği olan vakaların TG düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir ($t(236) = -4.09, p < 0,001$). Ancak kolesterol, HDL ve LDL ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.20 incelenebilir.

Tablo 4.20 Vitamin D Eksikliği Olan ve Olmayan Vakaların TG, Kolesterol HDL ve LDL Değerleri

D Vitamini Düzeyi	Değişkenler	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
Düşük	TG	185	23	972	119.92	93.41
	Kolesterol	185	89	364	169.49	42.81
	HDL	183	15.40	107.70	53.11	13.66
	LDL	183	17.90	212	91.62	32.85
Normal	TG	53	28	224	82.02	40.99
	Kolesterol	53	102	254	165.04	35.15
	HDL	52	25.50	132	56.97	16.43

	LDL	52	32.20	148.50	90.21	27.04
--	-----	----	-------	--------	-------	-------

Aterojenik indeksi düşük, orta ve yüksek risk olan hastaların TG, kolesterol, HDL ve LDL değerlerinin ortalamalarını karşılaştırmak için bir dizi Tek Yönlü ANOVA analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, bütün değişkenlerde grupların ortalamaları arasında farklılık olduğunu göstermektedir. Farkın kaynağını incelemek için yürütülen ileri analizlerde AIP değeri düşük olanların TG ortalamasının orta ve yüksek olanlardan, AIP değeri orta risk olanların TG ortalamasının da yüksek olanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur. HDL ortalamalarında ise; AIP değeri düşük olanların HDL ortalamasının orta ve yüksek olanlardan, AIP değeri orta risk olanların HDL ortalamasının da yüksek olanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca AIP değeri düşük olanların LDL ve kolesterol değeri ortalamalarının AIP değeri yüksek olanlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.21 incelenebilir.

Tablo 4.21 Aterojenik İndeksi Düşük, Orta ve Yüksek Risk Olanların TG, HDL, LDL ve Kolesterol Değerleri

Değişkenler	Aterojenik İndeks Düzeyi	n	Ort.	S	% 95 Güven Aralığı		F	p
					Alt Sınır	Üst Sınır		
TG	Düşük	90	55,49	14,81	52,39	58,59	61,387	0,000
	Orta	52	85,71	14,30	81,73	89,69		
	Yüksek	136	166,46	108,53	148,05	184,86		
	Toplam	278	115,43	91,98	104,57	126,29		
HDL	Düşük	90	64,25	14,02	61,32	67,19	65,381	0,000
	Orta	52	56,93	8,86	54,47	59,40		
	Yüksek	136	46,03	11,38	44,10	47,96		
	Toplam	278	53,97	14,41	52,27	55,67		
LDL	Düşük	90	84,30	21,69	79,76	88,84	3,521	0,031
	Orta	52	91,87	26,46	84,50	99,23		
	Yüksek	135	95,45	37,16	89,13	101,78		
	Toplam	277	91,15	31,24	87,46	94,85		
Kolesterol	Düşük	90	159,71	26,39	154,18	165,23	3,737	0,025
	Orta	52	166,22	32,46	157,18	175,25		
	Yüksek	136	174,50	49,41	166,12	182,88		
	Toplam	278	168,16	40,63	163,37	172,96		

Diyabet hastalarının doğum ağırlığına göre oranları incelendiğinde hastaların büyük bir kısmının (n= 282, %92,2) normal doğum ağırlığında olduğu görülmektedir. Sadece 1

(%0,3) hasta çok düşük ağırlığında iken, 13 (%4,2) hasta düşük doğum ağırlığında, 10 (%3,3) hasta ise yüksek doğum ağırlığındadır (Tablo 4.22). Ayrıca örnekleme sadece 11 (%3,6) diyabet hastasının prematüre olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.22 Diyabet Hastalarının Doğum Ağırlığına Göre Sınıflandırılması

Doğum Ağırlıkları	Referans Değeri	n	%
Çok Düşük Doğum Ağırlığı	1000-1500	1	0,3
Düşük Doğum Ağırlığı	1500-2500	13	4,2
Normal Doğum Ağırlığı	2500-4000	282	92,2
Yüksek Doğum Ağırlığı	>4000	10	3,3
Toplam	-	306	100

Diyabet hastalarında ailede diyabet öyküsü incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda 137 (%44,6) hastada ailede diyabet öyküsü yokken, 170 (%55,4) hastada bu öykü mevcuttur. En yüksek oran (%41,4) ikinci dereceden akrabalarda bulunmaktadır. İkinci derece akrabaların %93,7'si (n= 119) T2DM tanısı almıştır. 57 (%18,6) hastada ise, anne baba arasında akrabalık mevcuttur. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.23 incelenebilir.

Tablo 4.23 Diyabet Hastalarında Aile Öyküsünün Akrabalık Derecesine Göre Sınıflandırılması

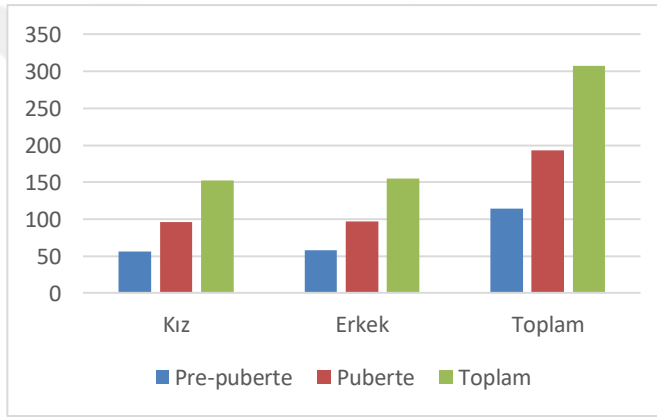
Akrabalık Derecesi	n	%
Birinci Dereceden	30	9,8
İkinci Dereceden	127	41,4
Üçüncü Dereceden	8	2,6
Dördüncü Dereceden	5	1,6
Akrabalık Yok	137	44,6
Toplam	307	100

Diyabet hastalarının puberteye göre dağılımları incelendiğinde, 114 (%37,1) hastanın pre-pubertal, 193 (%62,9) hastanın ise pubertal olduğu görülmektedir. Ayrıca hastaların cinsiyete göre puberteye dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda gruplardaki dağılım oranları

arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.24 ve Şekil 4.3 incelenebilir.

Tablo 4.24 Diyabet Hastalarının Cinsiyete ve Puberteye göre Dağılımı

Cinsiyet	Pre- puberte		Puberte		Toplam
	n	%	n	%	
Kız	56	36,8	96	63,2	152
Erkek	58	37,4	97	62,6	155
Toplam	114	37,1	193	62,9	307

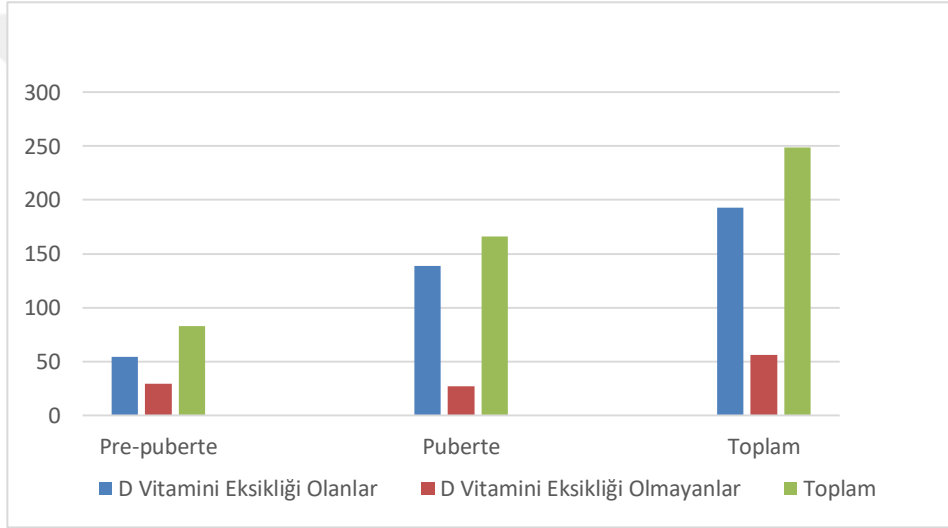


Şekil 4.3 Diyabet Hastalarının Cinsiyete ve Puberteye göre Dağılımı

Diyabet hastalarının vitamin D düzeyinin puberteye göre sınıflandırılması incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda pre-pubertal ve pubertal gruplarda vitamin D düzeylerine göre dağılımlarının anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($\chi^2(1) = 11,07$, $p < 0,001$). Elde edilen sonuçlarda pre-pubertal vakaların %83,7'sinde vitamin D eksikliği varken, pubertal vakalarda ise bu oran %65,1'dir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.25 ve Şekil 4.4 incelenebilir.

Tablo 4.25 Diyabet hastalarının Vitamin D Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması

Gelişim Evresi	Vitamin D Düzeyi			
	Düşük	Normal	Toplam	
Pre-pubertal	n	54	29	83
	%	65,1	34,9	
Pubertal	n	139	27	166
	%	83,7	16,3	
Toplam	n	193	56	249
	%	77,5	22,5	



Şekil 4.4 Diyabet hastalarının Vitamin D Düzeylerinin Puberteye göre Sınıflandırılması

Diyabet hastalarının %77,9'u (n= 239) eş zamanlı bir hastalığa sahip değilken, %22,1'inde (n = 68) eşlik eden bir başka hastalık tespit edilmiştir. En sık görülen eş zamanlı hastalığın çölyak (n= 22, %32,4) ve hipotiroidi (n = 16, %23,5) olduğu görülmektedir. Ayrıca toplam diyabet hastalarının %7,2'sinde çölyak, %5,2'sinde hipotiroidi, %0,3'ünde vitiligo ve yine %0,3'ünde down sendromunun eşlik ettiği görülmüştür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.26 incelenebilir.

Tablo 4.26 Diyabet Hastalarında Eş Zamanlı Hastalık Yüzdesi

Eş Zamanlı Hastalık	n	%	%
Hipotiroidi	16	5,2	23,5
Çölyak	22	7,2	32,4
İşitme Kaybı	3	1,0	4,4
Epilepsi	5	1,6	7,4
Nöropati	2	0,7	2,9
Overweight	7	2,3	10,3
Turner Sendromu	1	0,3	1,5
Adrenal Yetmezliği	1	0,3	1,5
Boy Kısaldığı	4	1,3	5,9
Down Sendromu	1	0,3	1,5
Hiperlipidemi	1	0,3	1,5
Karaciğer Transplantasyonu	1	0,3	1,5
İmmun Yetmezlik	1	0,3	1,5
Vitiligo	1	0,3	1,5
Graves	1	0,3	1,5
Kistik Fibrozis	1	0,3	1,5
Toplam	68	22,1	100

* İlk % sütunu bütün diyabet hastaları içerisindeki oranı, ikinci % sütunu ise sadece eş zamanlı hastalığı olan bireyler içindeki oranı göstermektedir.

Diyabet hastalarının tanı anındaki c-peptit ve insülin düzeyleri incelenmiştir. Vakaların c-peptit ortalaması $0,07\pm 0,73$ ng/ml iken, insülin ortalaması ise $14,60\pm 32,49$ uIU/ml olarak hesaplanmıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.27 incelenebilir.

Tablo 4.27 Diyabet Hastalarının Tanı Anındaki C-Peptit ve İnsülin Düzeyleri

	n	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ort.	S
C-Peptit	291	0,01	5,90	0,66	,73
İnsülin	281	0,09	300,00	14,60	32,49

Vitamin D düzeyi düşük ve normal olan vakaların Ca, P, ALP, PTH değerleri incelenmiştir. Vitamin D düzeyi düşük olanların Ca değeri ortalaması $9,66\pm 0,40$ mg/dL, normal olanların Ca değeri ortalaması $9,75\pm 0,39$ mg/dL'dir. D vitamini düzeyi düşük

olanların P değeri ortalaması $4,39 \pm 0,77$ mg/dL, normal olanların P değeri ortalaması $4,52 \pm 0,75$ mg/dL'dir. Vitamin D düzeyi düşük olanların ALP değeri ortalaması $234,96 \pm 105$ IU/L, normal olanların ALP değeri ortalaması $263,27 \pm 207,51$ IU/L'dir. Vitamin D düzeyi düşük olanların PTH değeri ortalaması $39,82 \pm 22,59$ pg/mL, normal olanların PTH değeri ortalaması $27,80 \pm 22,18$ pg/mL'dir. Bağımsız Gruplar için yapılan t-Testi analizi sonuçları vitamin D eksikliği olan vakaların PTH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir ($t(206) = -3.34$, $p < 0,001$). Ancak Ca, P ve ALP değeri ortalamaları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.28 incelenebilir.

Tablo 4.28 Vitamin D Seviyesine göre Vakaların Ca, P, ALP, PTH Değerlerine ilişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Değişkenler	Vitamin D Düzeyi	n	Ort.	S
Ca	Düşük	193	9,66	0,40
	Normal	56	9,75	0,39
P	Düşük	193	4,39	0,77
	Normal	56	4,52	0,75
ALP	Düşük	179	234,96	105
	Normal	54	263,27	207,51
PTH	Düşük	156	39,82	22,59
	Normal	52	27,80	22,18

5.TARTIŞMA

Vitamin D, immün sistemin bütünlüğünde rol oynar (Wagner ve ark 2008). Otoimmün hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde immünomodülatör etkileri nedeniyle günlük D vitamini kullanımı önerilmektedir. Vitamin D'nin, glikoz ve insülin metabolizması bozukluklarında da rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, yeterli D vitamini desteğinin, T1DM insidansını azaltabileceğini ve diyabet hastalarında metabolik kontrolü iyileştirebileceğini göstermektedir (Tunc ve ark 2011). Bununla birlikte, vitaminin D' nin yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak ve TG serum seviyelerini azaltarak lipit profilini değiştirmede hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (Wang ve ark 2009).

Çocukluk çağında T1DM'nin ortaya çıkma yaşı, dört ila altı yaşlarında bir pik ve erken ergenlikte (10 ila 14 yaş arası) bir ikincisi olan bimodal dağılıma sahiptir (Felner ve ark 2005). Genel olarak, çocukların yaklaşık yüzde 45'i 10 yaşından önce tanı almaktadır (Dabelea ve ark 2007). 2016 yılında Suudi Arabistan'da Al Shaikh ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların yaş ortalaması $13,9\pm 3,8$ yıl olarak bulunmuştur (erkekler için $13,86\pm 3,88$ ve kızlar için $14,06\pm 3,86$). Ortalama tanı yaşı ise, erkeklerde ($6,01\pm 3,65$) kızlarda ($6,33\pm 3,45$) olarak belirlenmiştir. Ülkemizde 2013 yılında Kocabaş ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı $12\pm 3,7$; tanı yaşı $7,5\pm 3,9$ yıl; 2017 yılında Acar ve ark tarafından yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı $8,5\pm 4,0$ yıl olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $11,52\pm 3,87$ (erkekler için $11,74$ ve kızlar için $11,3$) olup, ortalama tanı yaşı $8,28\pm 4,02$ (erkekler için $8,28\pm 4,02$ ve kızlar için $8,18\pm 3,95$) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulgular içermektedir.

Otoimmün hastalıkların çoğu kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, çocukluk dönemindeki T1DM' nin genel insidansında cinsiyet farkı bulunmamaktadır (Craig ve ark 2014). Finlandiya'da Turtinen ve ark (2018)'nin yaptığı çalışmada hastaların %56,6 erkek, %43,4 kız; ülkemizde 2016 yılında Demiral ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların % 48,5 erkek, %51,5 kız olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dâhil edilen 307 T1DM'li vakanın %50,5 erkek, %49,5 kız olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki T1DM'li

olguların cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde kız - erkek oranı literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Tip 1 diabetes mellitus'un tedavisi, ekzojen insülinin ömür boyu uygulanmasını gerektirir. Çocuklarda ve ergenlerde T1DM tedavisinin birincil amacı, yoğun insülin tedavisi ile normoglisemiyi korumak, akut komplikasyonlardan kaçınmak ve uzun süreli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlemek ve mümkün olduğunca normal bir yaşama uyum sağlamaktır (Malik, Taplin 2014). ISPAD'a göre; T1DM başlangıcında tipik olarak 0,5-0,75 U/kg/gün toplam insülin dozları seçilir ve daha sonra hedef glisemiye ulaşmak için günlük olarak bu dozlar ayarlanır. Yaygın olarak kullanılan; toplam günlük dozun %40-50'sini uzun etkili analogtan, kalanı modern hızlı etkili analoglardan seçilen yöntemdir (Bangstad ve ark 2009). Hayes ve ark tarafından 2012 yılında Avusturya'da yapılan bir çalışmada total günlük insülin dozu 1,00 [0,43 ile 1,78] U/kg/gün olarak bulunmuştur. Savastio ve ark tarafından 2016 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada ise günlük insülin dozu $0,79 \pm 0,29$ U/kg/gün olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar hastaların ortalama $0,90 \pm 0,30$ U/kg/gün insülin kullandıklarını ve toplam insülin dozlarının %62'sinin kısa etkili, %38'sinin uzun etkili insülin preparatlarından oluştuğunu göstermektedir. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulgular içermekte olup, tedavi dozlarının genel yaklaşıma uygun olduğu bulunmuştur.

Hemoglobin A1C 2-3 aylık ortalama kan şekeri seviyesini yansıtır ve diyabet komplikasyonların gelişme riskini tahmin etmek için kullanılır. Literatürde pediatrik popülasyondaki T1DM hastalarının HbA1C düzeyiyle ilgili farklı yaklaşımlar olsa da ortalama değer $\leq 7,5$ altında olması beklenir. Geleneksel öneriler, HbA1C seviyesinin 6 yaşın altındaki gençler için $< 8,5$, 6-12 yaşları için < 8 ve 13-19 yaşları için $< 7,5$ olması beklenir (Chiang ve ark 2014). ISPAD'a göre HbA1C hedefi $\leq 7,5$ 'tir ve vakaların sadece %25'i tarafından karşılanmıştır. Ülkemizde Demiral ve ark tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada 103 hastanın ortalama HbA1C değeri $11,4 \pm 2,77$ (%6,5-18,2) olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, hastaların tanının birinci yılındaki HbA1C seviyesinin $11,90$ olduğu tespit edilmiş ve literatürdeki çalışmalarla benzerlik dikkati çekmiştir.

Hastalarımızın tanı anındaki HbA1C düzeylerinin tanının üçüncü ve beşinci yıllarındaki düzeye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sırasıyla; $t(225) = 9,56, p < 0,001$; $t(150) = 5,74, p < 0,001$). Ancak, üçüncü ve beşinci yıllar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Vitamin D eksikliği olan T1DM hastalarında düşük insülin duyarlılığı olması sebebiyle, daha yüksek açlık glikozu ve yüksek HbA1C düzeyleri ile birlikte önemli ölçüde daha yüksek insülin gereksinimleri vardır (Kositsawat ve ark 2010). 2017 yılında Hafez ve ark tarafından Mısır’ da yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan T1DM hastalarının insülin dozu $1,2 \pm 0,38$ U/kg/gün; normal seviyede olanlarda ise; $0,99 \pm 0,16$ U/kg/gün bulunmuştur. HbA1C seviyeleri vitamin D eksikliği olan hastalar için $9,38 \pm 1,99$; normal olanlar için ise, $8,56 \pm 0,49$ olarak tespit edilmiştir. Savastio ve ark tarafından 2016 yılında İtalya’da yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan hastaların insülin dozu $0,85 \pm 0,2$ U/kg/gün, HbA1C seviyesi $11,4 \pm 1,9$; vitamin D seviyesi normal olan hastaların insülin kullanım dozu $0,91 \pm 0,28$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi $12,0 \pm 1,0$ olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi düşük hastaların günlük ortalama insülin dozu $0,91 \pm 0,31$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi tanının ilk yılında $11,77$ olarak bulunmuştur. Vitamin D düzeyi normal olan hastalarda ise ortalama insülin dozu $0,94 \pm 0,28$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi tanının ilk yılında $12,19$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu iki ayrı Bağımsız Grup için t-Testi analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0,05$). Literatürdeki çalışmalarda D vitamini eksik ve normal olan hastalardaki insülin kullanım dozu ve HbA1C seviyesindeki anlamlı fark çalışmamızda tespit edilmemiştir. Bu durumun, hastalarımızın vitamin D düzeyine tanı anında ve HbA1C düzeyine bakılan dönemde düzenli bakılmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Vücut Kitle İndeksi kilogram cinsinden ağırlığın metrekare cinsinden boya bölünmesiyle elde edilir (Norton ve ark 1996). 2012 yılında Hayes ve ark tarafından Avusturya’da yapılan bir çalışmada ortalama ağırlık SDS’si $1,05$ [$0,32$ ila $2,76$] ; boy SDS’si $0,18$ [$1,12$ ila $2,43$] ; BMI SDS’si $0,99$ [$0,34$ ila $2,30$] idi, hastaların 32 ’si aşırı kilolu veya 18 ’i ise obez olarak sınıflandırıldı. Ülkemizde Bala ve ark tarafından 2017

yılında yapılan çalışmada hastaların ağırlık ortalaması $42,08 \pm 20,1$ kg iken, boy ortalaması $142 \pm 25,7$ cm idi. VKI ortalaması $18,7 \pm 2,93 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda boy ortalamaları $144,51 \pm 21,83$ cm, boy SDS $-0,15$; kilo ortalamaları $41,08 \pm 3,14$ kg, kilo SDS $-0,18$; vücut kitle indeksi ortalamaları ise $19,08 \pm 5,95$, VKI-SDS $0,06$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulgular içermektedir.

Suudi Arabistan'da 2016 yılında Al Shaikh ve ark tarafından yapılan çalışmada ortalama sistolik-diastolik kan basıncı ölçümü D vitamini yetersiz olanlarda $113,2 \pm 11,2 / 67,8 \pm 9,0$ mmHg, normal olanlarda $111,9 \pm 12,8 / 67,9 \pm 8,5$ mmHg olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada D vitamini eksik olanların VKI $21,6 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$; normal olanların ise VKI $20,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması $103,94 \pm 11,24$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $65,31 \pm 8,91$ mmHg olarak hesaplanmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliği olmayan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması $104,11 \pm 10,62$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $64,64 \pm 9,53$ mmHg olarak bulunmuş olup, vitamin D düzeyi eksik ve normal olanlarda anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Hastalarımızdan vitamin D eksikliği olan vakaların VKI ortalaması $19,50 \pm 5,74 \text{ kg/m}^2$ iken, eksiklik olmayan vakaların VKI ortalaması ise $18,57 \pm 8,12 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Çalışmamız literatür ile benzer bulgular içermektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilen dislipidemi, çocukluk çağında yavaş ve sessiz başlayan bir süreçtir (De Ferranti 2012). 2019 yılında Fernández-Macías ve ark tarafından Meksika' da yapılan çalışmada AIP'nin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini tahmin etmek için kullanılan güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Sapunar ve ark tarafından 2018 yılında Şili'de 208 çocukta yapılan bir çalışmada erkeklerdeki AIP değeri $0,25 \pm 0,31$; kızlarda ise $0,26 \pm 0,23$; prepubertal çocuklarda $0,25 \pm 0,30$, pubertal çocuklarda $0,26 \pm 0,21$ olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2017 yılında Nogay tarafından 400 çocuk üzerine yapılan çalışmada pubertal hastalarda kızlarda AIP değeri $-0,15 \pm 0,22$; erkeklerde $-0,15 \pm 0,25$

olarak bulunmuştur. Prepubertal hastalarda kızlarda AIP oranı -0.04 ± 0.20 ; erkeklerde -0.24 ± 0.31 olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda yapılan Ki-kare analizi sonucunda pre-pubertal ve pubertal gruplarda AIP düzeylerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2(2) = 10,34, p < 0,01$). Prepubertal hastaların %39,6'sında, pubertal hastaların %53,8'sinde AIP oranı yüksek; kızların %48,1'inde ve erkeklerin %49,7'sinde bu indeks yüksek tespit edilmiştir. Kız ve erkeklerin AIP düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yine çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda, kızlarda ortalama AIP değeri $0,28 \pm 0,33$ iken; erkeklerde ortalama AIP değeri $0,25 \pm 0,31$ 'dir. Bununla birlikte prepubertal vakalarda ortalama AIP değeri $0,18 \pm 0,33$ iken, pubertal hastalarda ise $0,31 \pm 0,30$ olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda vakaların T1DM tanılı olmaması sebebiyle AIP ortalamasında farklılık oluştuğunu düşünmekteyiz. Yine pubertal, prepubertal vakalar arasında oluşan bu farkın hastalardaki beslenme bozukluğu ve beraberinde kan şekeri regülasyonundaki düzensizliğin ergenlik döneminde artmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Bangladeş'te Zabeen ve ark tarafından (2018) yapılan bir çalışmada 576 T1DM'li hastadan %65'inde dislipidemi mevcuttur. Hastaların %50'sinde yüksek TG düzeyi, %66'sinde yüksek LDL, %48'sinde düşük HDL düzeyi olduğu bulunmuştur. Dislipidemisi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek ortalama HbA1C ($\%9,8 [8,4-11,8]$ karşı $\%7,9 [9,3-10,5]$) düzeyi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda AIP ile HbA1C seviyesi arasındaki ilişkinin kıyaslamasında AIP değeri yüksek risk olan hastaların ilk yılki ortalama HbA1C düzeyi $\%12,4$; düşük risk olanların ise $\%11,34$ olarak bulunmuştur. AIP değeri yüksek olan hastalar ile AIP değeri orta ve düşük risk olan hastaların ilk yılki HbA1C değerleri karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($F(2, 250) = 3,87, p < 0,05$). Literatürde T1DM hastalarında AIP ile HbA1C arasındaki ilişkinin kıyaslanmasıyla ilgili herhangi bir çalışma bulunamamış olup; dislipideminin HbA1C artışı üzerine etkisinin olduğu çalışmamızda da tespit edilmiştir.

2017 yılında Cai ve ark tarafından Çinde erişkinlerde yapılan bir çalışmada AIP'nin TG ile pozitif; HDL ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Literatürde T1DM'li çocuklarda AIP ile TG ve HDL arasındaki ilişkiyle alakalı çalışma tespit edilmemiş olup,

bizim çalışmamızda AIP değeri düşük olanların TG ortalamasının orta ve yüksek olanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur. AIP değeri düşük olanların HDL ortalamasının AIP değeri yüksek olanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine, AIP değeri düşük olanların LDL ve kolesterol değeri ortalamalarının AIP değeri yüksek olanlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir.

Vitamin D'nin yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak ve TG'in serum seviyelerini azaltarak lipit profilini değiştirmede hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Wang ve ark 2009). Suudi Arabistan'da 2016 yılında Al Shaikh ve ark tarafından yapılan çalışmada vitamin D seviyesi normal olanlara göre eksik olanlarda trigliserit düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 2017 yılında Hafez ve ark tarafından Mısır'da yapılan bir çalışmada 50 T1DM hastası incelenmiş olup, vitamin D seviyesi yetersiz olan 30 hastanın serum TG seviyesi $111,57 \pm 47,55$ mg/dL, HDL seviyesi 50,6 mg/dL, LDL seviyesi 126,9 mg/dL, kolesterol seviyesi 208,8 mg/dL'dir. Vitamin D seviyesi normal olanların ise ortalama TG değeri $127 \pm 77,38$ mg/dL, HDL seviyesi 54 mg/dL, LDL seviyesi 130,5 mg/dL, kolesterol seviyesi 215,4 mg/dL bulunmuş olup; her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. 2016 yılında Wang ve ark tarafından Çin'de erişkinlerde yapılan bir çalışmada özellikle erkeklerde serum 25(OH)D konsantrasyonlarının aterojenik indeks ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan vakaların ortalama TG değeri $119,92 \pm 93,41$ mg/dL, HDL seviyesi 53,1 mg/dL, LDL seviyesi 91,6 mg/dL, kolesterol seviyesi 169,4 mg/dL iken, vitamin D eksikliği olmayanların TG değeri ortalaması $82,02 \pm 41,00$ mg/dL, HDL seviyesi 56,9 mg/dL, LDL seviyesi 90,2 mg/dL, kolesterol seviyesi 165 mg/dL olarak bulunmuştur. Vitamin D eksikliği olan vakaların TG düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0,001$). Ancak kolesterol, HDL ve LDL ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Literatürde T1DM tanılı pediatrik hastaların vitamin D seviyesinin aterojenik indeks ile değerlendirilmesiyle ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği olan vakaların AIP ortalaması $0,29 \pm 0,31$ iken, vitamin D eksikliği olmayanların AIP ortalaması ise $0,13 \pm 0,28$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Vitamin D eksikliği olan T1DM hastalarında AIP ortalama değerinin 0.21'in üstünde olması ve ortalama trigliserit değerlerinde normal vitamin D seviyesi olanlara göre belirgin fark

bulunması, bu hastalarda vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk oluşturduğunun bir göstergesidir.

Dislipidemi, T1DM hastalarında çok yaygındır (Krantz ve ark 2004). Hindistan'da 2016 yılında Parthasarathy ve ark tarafından yapılan bir çalışmada T1DM tanılı çocuklarda LDL-C düzeyi daha yüksek, HDL-C seviyesi daha düşük bulunmuştur. T1DM'li çocukların %35'inde yüksek LDL-C, %18'inde düşük HDL-C ve %2'sinde yüksek TG düzeyi tespit edilmiştir. İran'da 2019 yılında Mostofizadeh ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %35'inde dislipidemi söz konusudur. Bunların %20,8'inde yüksek LDL-C, %12,8'inde düşük HDL-C, %6,2'sinde yüksek trigliserit düzeyi tespit edilmiştir. Yine 2017 yılında Hafez ve ark tarafından Mısır'da yapılan bir çalışmada; lipit profilindeki ortalama değerler LDL için $128,37 \pm 36,12$ mg / dL, HDL için $52,02 \pm 14,42$ mg/dL, Total Kolesterol için $211,46 \pm 41,36$ mg/dL ve TG için $117,74 \pm 60,98$ mg/dL bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların %10,03'ünde trigliserit düzeyi yüksek ve çok yüksek; HDL düzeyi %6,8'sinde düşük; LDL düzeyi %9,4'ünde yüksek bulunmuştur. Yine hastalarımızdan elde edilen sonuçlarda ortalama HDL düzeyi $53,97 \pm 14,41$ mg / dL, ortalama LDL düzeyi $91,15 \pm 31,24$ mg / dL, ortalama TG seviyesi $114,94 \pm 91,62$ mg / dL, ortalama kolesterol düzeyi $168,27 \pm 40,59$ mg / dL olarak bulunmuştur. Literatür ile benzer bulgular içermektedir.

Bangladeş'te Zabeen ve ark tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada dislipidemisi olmayan hastalarda sistolik- diastolik kan basıncı ortalaması 100 mmHg (90-100)/ 70mmHg(60-70), dislipidemisi olanlarda 100mmHg (100-110)/ 70mmHg(60-80) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TG seviyesi sınırda yüksek olan hastaların %5,3'ü; TG seviyesi yüksek olanların %3,6'sı hipertansif bulunmuştur. Yine çalışmamızda AIP'e göre tansiyon seviyeleri kıyaslandığında AIP değeri düşük, orta ve yüksek risk olan vakaların sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları incelenmiştir. AIP değeri orta risk olan hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $102,88 \pm 10,40$ mmHg; diastolik kan basıncı ortalaması $65,77 \pm 10,01$ mmHg; AIP düzeyi yüksek olan vakaların sistolik kan basıncı ortalaması $105,59 \pm 10,89$ mmHg; diastolik kan basıncı ortalaması $65,59 \pm 9,09$ mmHg olarak hesaplanmıştır. Dislipidemisi olan hastaların ortalama tansiyon seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş olup, literatür ile benzer bulgular içermektedir.

Hafez ve ark tarafından 2019 yılında Mısır'da yapılan bir çalışmada hastaların %48'i prepubertal, %52'si pubertal bulunmuştur. Ülkemizde 2013 yılında Kocabaş ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %76,4'ü prepubertal dönemde, %23,6'sı pubertal dönemde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda 114 (%37,1) hastanın pre-pubertal, 193 (%62,9)'nün ise pubertal olduğu görülmektedir ve literatürdeki çalışmalarla benzer bulgular içermektedir.

Çalışmamızda vakaların vitamin D düzeyinin puberteye göre sınıflandırılması incelenmiştir. Yapılan Ki-kare analizi sonucunda pre-puberte ve puberte gruplarının vitamin D düzeylerine göre dağılımlarının anlamlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur ($\chi^2(1) = 11,07, p < 0,001$). Elde edilen sonuçlara göre pre-pubertal olan hastaların %83,7'sinde vitamin D eksikliği varken, pubertal hastalarda ise bu oran %65,1'dir. Bu duruma, pubertal bireylerin gündüz saatlerinde dışarı çıkma konusunda ebeveynlerine daha az bağımlı olmalarının bir sebep olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde T1DM tanılı pediatrik olguların vitamin D düzeylerine göre pubertal dağılımlarıyla ilgili çalışma bulunamamıştır.

İngiltere'de 2018 yılında Goldacre tarafından yapılan bir çalışmada T1DM tanılı hastaların %30,2'si 38 haftanın altında doğan prematüre çocuklardır. Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda miad doğan çocuklara kıyasla tip 1 diyabet tanısı konma olasılığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. T1DM tanısı almış hastaların %12'si 2500 gramın altında, %36,7'si 2500-4000 gram arasında, %13,2'si 4000 gramın üzerinde bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı öyküsü olanlarda insidansın daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise, T1DM tanılı hastaların büyük bir kısmının (n= 282, %92,2) normal doğum ağırlığında olduğu görülmektedir. Sadece %3,6 diyabet hastasının prematüre olduğu tespit edilmiştir. %3,3 hasta ise yüksek doğum ağırlığındadır. Bunun nedeni olarak ebeveynlerin hastaların doğum haftası ve doğum kilosunu tam olarak bilmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tip 1 diyabetin aile öyküsü ile olan ilişkisi göze çarpan bir özelliktir; tip 1 diyabet geliştirme riski birinci derece akrabalarda yaklaşık 8-15 kat; ikinci dereceden akrabalarda yaklaşık 2 kat daha fazla bulunmuştur. Buna rağmen, çocukların büyük çoğunluğuna sporadik diyabet teşhisi konur (Hemminki ve ark 2009). 2013 yılında Parkkola ve ark

tarafından Finlandiya’ da yapılan bir çalışmada hastaların %12,2’sinde T1DM olan birinci dereceden ve %11,9’unda ikinci dereceden akrabalık öyküsü bulunmuştur. Ülkemizde 2016 yılında Demiral ve ark tarafından yapılan çalışmada hastaların birinci derece akrabalarında %6,8 tip 1 diyabet, %22,3’ünde tip 2 diyabet saptanmış olup; %5,8’inde anne baba arasında akrabalık tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda %55,4 hastada aile öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Aile öyküsü olanlarda ise en yüksek oran %41,4 ikinci dereceden akrabalıklardır. İkinci derece akrabaların %93,7’si T2DM tanısı almıştır. Hastaların %18,6’ında anne baba arasında akrabalık mevcuttur. Çalışmamızda 2.derece akrabaların büyük çoğunluğunu anneanne, babaanne ve dedeler oluşturmaktadır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ikinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsünün daha fazla olduğu bulunmuştur ve bunların büyük bir çoğunluğunu T2DM oluşturmaktadır. Literatür ile uyumsuz bulguların sebebinin, ülkemizde ileri yaş ve düzensiz beslenme ile beraber artan T2DM insidansından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar diyabet hastalarında çölyak hastalığının prevalansının düşünülenenden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Ortiz-Rivera ve ark 2013). Kolombiyada Velasco-Benítez ve ark tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada T1DM olan olguların %2,6’sında çölyak hastalığı , %4,5’inde ise potansiyel çölyak hastalığı varlığı tespit edilmiştir. 2018 yılında Lewandowska ve ark tarafından Polonya’da yapılan bir çalışmada T1DM tanılı hastaların %6,2’sinde anti endomisyum antikoru pozitif, %11,4’ünde anti gliadin IGA pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diyabet hastalarının %22,1’inde eş zamanlı bir başka hastalığın eşlik ettiği bulunmuştur. Toplam diyabet hastalarımızın %7,2’sinin çölyak olduğu tespit edilmiştir ve literatür ile benzer bulgular içermektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabetli hastaların %17-30’unda görülen, diyabetle ilişkili en yaygın otoimmün bozukluktur (Roldan ve ark 1999). 2011 yılında Amerika’da Triolo ve ark tarafından yapılan bir çalışmada otoimmün hipotiroidizm sıklığı %12,3; yine 2017 yılında Hollanda’da Spaans ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hipotiroidizm oranı %3,16 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 2013 yılında Kocabaş ve ark tarafından yapılan bir çalışmada otoimmün hipotiroid sıklığı %12,2 olarak tespit edilmiştir. Bizim

çalışmamızda, vakaların %5,2'sinin otoimmün hipotiroidi olduğu bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında en sık eşlik eden komplikasyon çalışmamızda çölyak hastalığı olarak bulunmuştur ve literatürle benzerlik göstermemektedir. Bunun sebebi olarak, hastalarımızın büyük bir kısmında tanı anında ve yıllık takiplerinde tiroid fonksiyon testleriyle eş zamanlı düzenli çölyak otoantikörlerine bakılması ve çölyak hastalığı teşhisinin erken ve hızlı tespit edilmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Tip 1 diabetes mellituslu hastaların üçte birine yakın bir oranda bir otoimmün poliglandüler sendrom gelişir. T1DM'li hastalarda diğer otoimmün bozuklukların varlığı, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Barker 2006). 2014 yılında Hindistan'da Shaikh ve ark tarafından yapılan bir çalışmada APS'nin bir parçası olan vitiligo sıklığı diyabet hastalarında %6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise, vitiligo sıklığı %0,3 olarak tespit edilmiştir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, Down sendromlu hastalarda T1DM gelişme riski oldukça fazladır, Down sendromu diabetes mellitus ile ilişkili en yaygın genetik sendromdur (Schmidt ve ark 2012). 2017 yılında Guaraldi ve ark tarafından yapılan çalışmada da down sendromlularda otoimmün hastalık sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda vakaların %0,3'üne down sendromunun eşlik ettiği bulunmuştur.

Savastio ve ark tarafından 2016 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada ilk başvuruda tespit edilen c-peptit düzeyi 0.48 ± 0.46 ng/ml; ülkemizde 2016 yılında Demiral ve ark tarafından yapılan çalışmada tanı anındaki serum insülin düzeyi $2,92 \pm 2,01$ uIU/ml (0,2-9 uIU/ml), C-peptid seviyesi $0,57 \pm 0,43$ ng/ml (0,09-1,9 ng/ml) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda vakaların c-peptit ortalaması $0,07 \pm 0,73$ ng/ml iken, tanı anındaki insülin ortalaması ise $14,60 \pm 32,49$ uIU/ml olarak tespit edilmiştir. C-peptit seviyesi literatürdeki çalışmalarla benzer bulgulara sahipken, tanı anındaki insülin düzeyi uyumsuz bulunmuştur. Tanı anı insülin düzeyindeki farklılığın sebebi olarak, hastalarımızın insülin seviyesine bakıldığı zamanın bazen balayı dönemine denk gelmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Vitamin D eksikliğinde bağırsaktan kalsiyum ve fosfor Emilimi azalır. Vitamin D eksikliğinin artan şiddeti ile PTH ve ALP seviyeleri artar (Hatun ve ark 2003). 2017

yılında Hafez ve ark tarafından Mısır'da yapılan bir çalışmada 50 T1DM hastası incelenmiş olup, vitamin D seviyesi yetersiz olanların ortalama Ca seviyesi $9,1\pm 0,76$ mg/dL, P seviyesi $4,4\pm 0,6$ mg/dL, PTH seviyesi $25,7\pm 34,6$ pg/mL, ALP seviyesi $194,2\pm 76,8$ IU/L olarak bulunmuştur. D vitamini normal olanlarda ise; ortalama kalsiyum seviyesi $9,4\pm 1,15$ mg/dL, fosfor seviyesi $5\pm 0,85$ mg/dL, parathormon seviyesi $20,2\pm 5,1$ pg/mL, alkalin fosfataz seviyesi $227\pm 62,3$ olarak bulunmuştur. Yine Bae ve ark tarafından 2018 yılında Kore'de 85 T1DM hastasında yapılan bir çalışmada diyabet hastalarının % 48'sinde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliği olanlarda ortalama Ca seviyesi $9,5\pm 0,3$ mg/dL, P seviyesi $4,1\pm 0,7$ mg/dL, PTH seviyesi $27,9\pm 15$ pg/mL, ALP seviyesi $157,2\pm 79,3$ IU/L olarak bulunmuştur. Vitamin D normal olanlarda ise; ortalama Ca seviyesi $9,8\pm 0,5$ mg/dL, P seviyesi $4,2\pm 0,8$ mg/dL, PTH seviyesi $15,6\pm 6,8$ pg/mL, ALP seviyesi $167,1\pm 70,3$ IU/L olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyi düşük olanların ortalama Ca seviyesi $9,66\pm 0,40$ mg/dL, P değeri $4,39\pm 0,77$ mg/dL, ALP seviyesi $234,96\pm 105$ IU/L, PTH seviyesi $39,82\pm 22,59$ pg/mL olarak bulunmuştur. Vitamin D düzeyi normal olanlarda ise, ortalama Ca seviyesi $9,75\pm 0,39$ mg/dL, P seviyesi $4,52\pm 0,75$ mg/dL, ALP seviyesi $263,27\pm 207,51$ IU/L, PTH seviyesi $27,80\pm 22,18$ pg/mL olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız vitamin D eksikliği olan vakaların PTH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir ($t(206) = -3.34, p < 0,001$). Ancak Ca, P ve ALP değeri ortalamaları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$) ve diğer çalışmalarla benzer bulgular olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız 2000-2020 yılları arasındaki T1DM tanısı almış 307 hastayı kapsamaktadır. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan T1DM hastalarında AIP ortalama değerinin 0,21' in üstünde olması ve normal seviyede olanlara göre belirgin fark bulunması, bu hastalarda vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk oluşturduğunun bir göstergesidir. Ayrıca, AIP değeri yüksek ve düşük olan hastaların ilk yılki HbA1C değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Literatürde T1DM tanılı çocuklarda vitamin D düzeyinin glisemik kontrol ve metabolik parametreler üzerine etkisini araştıran çalışma sayısının kısıtlı olduğu görülmüştür (Tunc ve ark 2011). Yine, hiperlipideminin değerlendirilmesinde kullanılan AIP değerinin T1DM tanılı çocuklarda hiç çalışılmadığı tespit edilmiştir. Hastanemizin

Özellikli vakaların toplandığı merkez hastane konumunda olması ve hasta sayımızın yeterli düzeyde bulunması sebebiyle kısıtlı sayıda çalışma olan bu konuda literatüre katkı yapmayı amaçlamaktayız.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza ortalama yaşı $11,52 \pm 3,87$ olan; 152'si (%49,5) kız, 155'i (%50,5) erkek olmak üzere 307 diyabet hastası dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $8,28 \pm 4,02$ (erkekler için $8,28 \pm 4,02$ ve kızlar için $8,18 \pm 3,95$) olarak bulundu.
2. Diyabet hastalarının günlük insülin kullanım dozu ortalaması $0,90 \pm 0,30$ U/kg/gün olarak bulundu. Hastaların; tanının birinci yılındaki HbA1C seviyesinin, üçüncü ve beşinci yıllardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Sırasıyla; $t(225) = 9,56, p < 0,001$; $t(150) = 5,74, p < 0,001$). Aksine üçüncü ve beşinci yıllardaki HbA1C seviyeleri arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ($p > 0,05$).
3. Çalışmamızda 193 diyabet hastasında vitamin D eksikliği bulunmuş olup, 56 hastada bu düzey normaldir. 58 hastaya vitamin D seviyesi bakılmamıştır. D vitamini düşük hastaların günlük ortalama insülin dozu $0,91 \pm 0,31$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi tanının ilk yılında %11,77 olarak bulundu. Vitamin D düzeyi normal olanlarda ise ortalama insülin dozu $0,94 \pm 0,28$ U/kg/gün; HbA1C seviyesi tanının ilk yılında %12,19 olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).
4. Çalışmamızda hastaların boy ortalaması $144,51 \pm 21,83$ cm, boy SDS -0,15; kilo ortalaması $41,08 \pm 3,14$ kg, kilo SDS -0,18; VKI ortalaması ise $19,08 \pm 5,95$, VKI-SDS 0,06 olarak hesaplandı.
5. Hastalarımızdan vitamin D eksikliği olan vakaların VKI ortalaması $19,50 \pm 5,74$ kg/m² iken, vitamin D eksikliği olmayan vakaların VKI ortalaması ise $18,57 \pm 8,12$ kg/m² olarak hesaplanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).
6. Kızlarda ortalama AIP değeri $0,28 \pm 0,33$ iken, erkeklerde ortalama AIP değeri $0,25 \pm 0,31$ olarak bulundu. Kız ve erkeklerin AIP düzeylerinde ise, anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

7. Pre-pubertal ve pubertal gruplarda AIP düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan Ki-kare analizi sonucuna göre dağılımların anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi ($\chi^2(2) = 10,34, p < 0,01$). Prepubertal hastalarda ortalama AIP değeri $0,18 \pm 0,33$ iken, pubertal hastalarda ise $0,31 \pm 0,30$ olarak bulundu.
8. Vitamin D eksikliği olan vakaların AIP ortalaması $0,29 \pm 0,31$ iken, eksiklik olmayan vakaların AIP ortalaması ise $0,13 \pm 0,28$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$).
9. Çalışmamızda AIP düzeyi yüksek olan hastaların ilk yılki ortalama HbA1C düzeyi %12,4; 3.yıldaki ortalama HbA1C değeri %10,1 olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar, birinci yıldaki HbA1C seviyesinin, üçüncü yıldan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi (sırasıyla; $t(101) = 7,15, p < 0,001$; $t(70) = 4,92, p < 0,001$). Yine, hastalardan AIP düzeyi yüksek olanların ilk yılki HbA1C değeri ile AIP normal ve düşük olan hastaların ilk yılki HbA1C değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($F(2, 250) = 3,87, p < 0,05$).
10. Vitamin D eksikliği olan hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $103,94 \pm 11,24$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $65,31 \pm 8,91$ mmHg; D vitamini normal olanların sistolik kan basıncı ortalaması $104,11 \pm 10,62$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $64,64 \pm 9,53$ mmHg olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).
11. Aterojenik indekse göre hastaların tansiyon düzeyleri kıyaslandığında, AIP değeri normal olan hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $102,88 \pm 10,40$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $65,77 \pm 10,01$ mmHg; AIP değeri yüksek olanların ise sistolik kan basıncı ortalaması $105,59 \pm 10,89$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması $65,59 \pm 9,09$ mmHg olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).
12. Hastalarımızdan elde edilen sonuçlarda ortalama HDL düzeyi $53,97 \pm 14,41$ mg/dL, ortalama LDL düzeyi $91,15 \pm 31,24$ mg/dL, ortalama TG seviyesi

114,94±91,62 mg/dL, ortalama kolesterol düzeyi 168,27 ±40,59 mg/dL olarak bulundu.

13. Vitamin D eksikliği olan vakaların ortalama TG değeri 119,92±93,41 mg/dL, HDL seviyesi 53,1 mg/dL, LDL seviyesi 91,6 mg/dL, kolesterol seviyesi 169,4 mg/dL iken, vitamin D eksikliği olmayanların TG değeri ortalaması 82,02±41,00 mg/dL, HDL seviyesi 56,9 mg/dL, LDL seviyesi 90,2 mg/dL, kolesterol seviyesi 165 mg/dL olarak bulundu. Vitamin D eksikliği olan vakaların TG düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ancak kolesterol, HDL ve LDL ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).
14. AIP değeri düşük olanların TG ortalamasının orta ve yüksek olanlardan, AIP değeri orta risk olanların TG ortalamasının da yüksek olanlardan daha düşük olduğu bulundu. HDL ortalamalarında ise; AIP değeri düşük olanların HDL ortalamasının orta ve yüksek olanlardan, AIP değeri orta risk olanların HDL ortalamasının da yüksek olanlardan daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca AIP değeri düşük olanların LDL ve kolesterol değeri ortalamalarının AIP değeri yüksek olanlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.
15. 114 (%37,1) hastanın pre-pubertal, 193'nun (%62,9) ise pubertal olduğu görüldü. Ayrıca hastaların cinsiyete göre puberteye dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).
16. Vitamin D düzeyinin puberteye göre sınıflandırılması incelendiğinde, pre-pubertal ve pubertal gruplarda vitamin D düzeylerine göre dağılımların anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($\chi^2(1) = 11,07, p < 0,001$). Elde edilen sonuçlarda pre-pubertal vakaların %83,7'sinde vitamin D eksikliği varken, pubertal vakalarda ise bu oran %65,1'di.
17. Hastaların büyük bir kısmının ($n = 282, \% 92,2$) normal doğum ağırlığında olduğu tespit edildi. Sadece %3,6 diyabet hastasının prematüre olduğu, %3,3 hastanın ise yüksek doğum ağırlığında olduğu görüldü.

18. 170 (%55,4) hastada ailede diyabet öyküsü vardı. En yüksek oran (%41,4) ikinci dereceden akrabalardaydı ve bunların %93,7'sinde (n= 119) T2DM tanısı olduğu bulundu. 57 (%18,6) hastada anne baba arasında akrabalık mevcuttu.
19. Hastaların %22,1'sinde (n = 68) eş zamanlı bir başka hastalık tespit edildi. En sık görülen eş zamanlı hastalığın çölyak (n= 22, %32,4) ve hipotiroidi (n = 16, %23,5) olduğu görüldü.
20. Vitamin D düzeyi düşük hastaların ortalama Ca seviyesi $9,66\pm 0,40$ mg/dL, P değeri $4,39\pm 0,77$ mg/dL, ALP seviyesi $234,96\pm 105$ IU/L, PTH seviyesi $39,82\pm 22,59$ pg/mL olarak bulunmuş olup, vitamin D düzeyi normal olanlarda ise, ortalama Ca seviyesi $9,75\pm 0,39$ mg/dL, P seviyesi $4,52\pm 0,75$ mg/dL, ALP seviyesi $263,27\pm 207,51$ IU/L, PTH seviyesi $27,80\pm 22,18$ pg/mL olarak tespit edildi. Vitamin D eksikliği olan vakaların PTH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($t(206) = -3.34, p < 0,001$). Ancak Ca, P ve ALP değeri ortalamaları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ($p > 0,05$).

7. KAYNAKLAR

- Acar S, Paketci A, Gören Y, Çatlı G, Anık A, Tuhan H et al. Tip 1 diyabetes mellitus olgularının tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2017; DOI:10.12956/tjpd.2017.317
- Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The Prevalence and Clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(4):462-5.
- Al Shaikh A, Al Zahrani AM. Impact of Vitamin D Status on Cardiometabolic Complications among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;5; 8(1):48-54.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41(Suppl 1):S13-S27.
- American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41:S126.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147.
- Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23:405.),
- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428
- Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, Song DJ, Lee KH. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):21-27.
- Bala KA, Didin M, Kaba S, Aslan O, Karaman S, Kocaman S, et al. Evaluation of our type 1 diabetes mellitus patients. *Van Med J.* 2017;24(2):85-90.
- Bangstad H-J, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:82–99.
- Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1210–7.

- Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Pediatrik diyabetik ketoasidozun nadir komplikasyonları. *Dünya J Diyabet* 2015; 6: 167.
- Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(1):27-33.
- Binder E, Rohrer T, Denzer C, Marg W, Ohlenschläger U, Schenk-Huber H, et al. Screening for coeliac disease in 1624 mainly asymptomatic children with type 1 diabetes: is genotyping for coeliac-specific human leucocyte antigen the right approach? *Arch Dis Child* 2019; 104:354
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 1;40(4):1109-1151.
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence - based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1283-304
- Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009; 22:816.
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.1089
- Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, Debelle G, Shaw NJ Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006; 91:606.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319.
- Cacciari E, S. Milani, A. Balsamo et al (2002). Italian cross-section charts for height, weight and BMI (6–20 y). *Eur J Clin Nutr* 56(2): 171–180.
- Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(37):e8058.
- Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1294-8.

- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53, table of contents.
- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(Suppl 20):4-17.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778
- De Ferranti SD. Childhood cholesterol disorders: the iceberg base or nondisease? *Med Clin North Am.* 2012;96(1):141-54.
- Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
- Demiral M, Binay Ç, Şimşek E. Eskişehir ilinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; 59: 14-20
- Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012; 130:e1424
- Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(3):150-4.
- Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM, Boisen KA, Svensson J, Skovgaard AM, et al. Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2018;61(4):831-838.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16.
- Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia.* 2006;49(9):2002-9.
- Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213
- Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Arch Med Res.* 2019;50(5):285-294.

- Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E177.
- Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride, National Academies Press, Washington, DC 1997. p.250
- Franzese A, Iorio R, Buono P, Mascolo M, Mozzillo E, Valerio G. Mauriac syndrome still exists. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54(3):219-21.
- Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al. DPV-Wiss Study Group. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(6):546-53.
- Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010;156(1):109-14.
- Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, Mills BJ, Riley WJ, MacLaren NK. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr.* 1984;105(2):218-22.
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med.* 2001 25;344(4):264-9.
- Glaser N. Treatment and complications of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Updated:18,2019. Available at:
<https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-treatment-and-complications>
- Goldacre RR. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia.* 2018;61(3):616-625.
- Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw* 2001; 20:7
- Grey M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):907-11.
- Guaraldi F, Rossetto Giaccherino R, Lanfranco F, Motta G, Gori D, Arvat E,

- et al. Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome. *Front Horm Res.* 2017;48:133-146.
- Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145:122.
- Hafez M, Hassan M, Musa N, Abdel Atty S, Azim SA. Vitamin D status in Egyptian children with type 1 diabetes and the role of vitamin D replacement in glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 1;30(4):389-394.
- Hafez M, Musa N, Abdel Atty S, Ibrahim M, Abdel Wahab N. Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Vitamin D-Deficient Children with Type 1 Diabetes and Dyslipidemia. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(5):311-318.
- Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:107
- Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1035.
- Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310:427
- Harrison VS, Rustico S, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes* 2017; 18:742
- Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu A, Özkan B Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46:224-241
- Hayes RL, Garnett SP, Clarke SL, Harkin NM, Chan AK, Ambler GR. A flexible diet using an insulin to carbohydrate ratio for adolescents with type 1 diabetes- a pilot study. *Clin Nutr.* 2012 ;31(5):705-9.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009;52:1820–1828
- Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):316-21.
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*2010;39:365–79
- Hirschler V, Maccallini G, Sanchez MS, Castaño L, Molinari C. Improvement in highdensity lipoprotein cholesterol levels in argentine Indian school children after vitamin D supplementation. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(5): 335–42.

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266
- Hwang GB, Yoon JS, Park KJ, Lee HS, Hwang JS. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):33-37.
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. 2011 global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. ISPAD.org. 2011 [cited 2012Jan9].1–132.
https://www.ispad.org/sites/default/files/idfispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011.pdf
- Jacobsen R, Frederiksen P, Heitmann BL. Exposure to sunshine early in life prevented development of type 1 diabetes in Danish boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:417–24.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011; 50(4): 303–12.
- Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71:201
- Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973; 289:843
- Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1400–02
- Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3177-82.
- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;102(11): 1540–4.
- Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diabetes* 2016; 17:266.
- Kocabaş A, Kocabaş BA, Karagüzel G, Akçurum S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2013;7(3):113-8.
- Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992;41(1):161-5.

- Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1346-50.
- Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-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.
- Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27:2485
- Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010;33:1236–8.
- Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, Williams C, Long AE, Chandler K, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol*. 2018 ;192(3):251-258.
- Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR, et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2004;145:452–7.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018; 378:2275.
- Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146:688
- Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, Meurer M. Conversion of vitamin D3 to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents. *Exp Dermatol* 2000; 9:97.
- Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75:263
- Levitsky L. Death from diabetes (DM) in hospitalized children (1970-1988). *Pediatr Res* 1991; 29:A195.
- Levitsky L, Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Updated: 29, 2020. Available at:
<https://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>

- Lewandowska K, Ciepiela O, Szybowska A, Wyhowski J, Głodkowska-Mrówka E, Popko K et al. Celiac antibodies in children with type 1 diabetes - A diagnostic validation study. *Autoimmunity*. 2018;51(2):81-88.
- Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related disorders. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th ed, Rosen CJ (Ed), John Wiley & Sons, Inc, Ames 2013
- Lipton RB, Davul M, Burnet D, Zengin B, Cooper A, Baumann E, et al. Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics* 2005; 115:e553
- Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2:65
- Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):141-50.
- Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92:737
- Marshall WA, Tanner JM, 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 44, 235, 291-303.
- Marshall WA, Tanner JM, 1970. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*, 45, 239, 13-23.
- McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med* 1991; 8:800
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
- Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. *Nutr Res* 2016; 36:72.
- Mostofizadeh N, Hashemipour M, Roostazadeh M, Hashemi-Dehkordi E, Shahsanai A, Reisi M. The impact of poor glycemic control on lipid profile variables in children with type 1 diabetes mellitus. *J Educ Health Promot*. 2019;29;8:6.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from

the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649–58.

- Needlman RD. Puberty. In: Nelson W. et al (eds). *Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Reference ranges chapter 2. 2008.
- Nogay NH. Assessment of the correlation between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: might it be superior to the TG/HDL-C ratio? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 28;30(9):947-955.
- Norton K, Olds T, editors. *Anthropometrica*. first ed. Sydney: University of New South Wales Press; 1996
- Okuda Y, Adroge HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:314
- Ortiz-Rivera CJ, Giraldo-Lora SC, Velasco-Benitez CA, Matallana Rhoades AM. Enfermedad celiaca en el niño diabetico. *Rev Gastrohnutp.* 2013; 15 (2): 28-35.
- Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119
- Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care.* 2013;36(2):348-354.
- Parthasarathy L, Chiplonkar S, Khadilkar V, Khadilkar A. Association Between Metabolic Control and Lipid Parameters in Indian Children with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr.* 2016;53(1):39-41.
- Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* 2005; 16:56.
- Peterson P, Salmi H, Hyöty H, Miettinen A, Ilonen J, Reijonen H, et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82:37.
- Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. In: *Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*, 6th ed, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006. p.399.

- Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170-6.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.
- Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:97.
- Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83:1494
- Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1717.
- Quiros JA, Marcin JP, Kuppermann N, Nasrollahzadeh F, Rewers A, DiCarlo J, et al. Elevated serum amylase and lipase in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(4):418-22.
- Pazirandeh S, Burns D. Overview of vitamin D, Updated:14, 2019. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=overview-of-vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2511.
- Roldan MB, Alonso M, Barrio R. - Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12:27–31
- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30:150.
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, Araneda G, Chandía-Poblete D, Manríquez V, et al. Alta prevalencia de dislipidemias y riesgo aterogénico en una población infanto-juvenil [High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents]. *Rev Med Chil*. 2018;146(10):1112-1122. Spanish.

- Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellomo G, Bagnati M, Secco G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2016 8;11(9):e0162554.
- Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S, Herbst A, Wolf J, Fröhlich-Reiterer EE, et al; DPV-Wiss Study Group; BMBF Competence Network Diabetes: Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:579–585.
- Shaikh SB, Haji IM, Doddamani P, Rahman M. A Study of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) in Patients with Type1 Diabetes Mellitus (T1DM) Followed Up at a Teritiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2014 ;8(2):70-2.
- Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1:1
- Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 2006; 38:617.
- Spaans E, Schroor E, Groenier K, Bilo H, Kleefstra N, Brand P. Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A Nationwide Study (Young Dudes-3). *J Pediatr*. 2017;187:189-193.e1.
- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107:372.
- Svoren BM, Jospe N. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2760-83.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitaminD deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009;154:132–4
- Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*. 1997 19;277(5333):1827-30.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1082-93.
- Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016.

- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348:g2035.
- Tunc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, Aycan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(11-12):1037-41.
- Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1211-3.
- Turtinen M, Härkönen T, Parkkola A, Ilonen J, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Sex as a determinant of type 1 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(7):1221-1228.
- Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010; 156:731.
- Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13:360.
- Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera Á, Matallana-Rhoades AM, Giraldo-Lora SC, Ortíz-Rivera CJ. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. *Colomb Med (Cali).* 2018; 30;49(4):273-279.
- Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:708.
- Wagner CL, Taylor SN, Hollis B. Does vitamin D make the world go ‘ round ’ ? *Breastfeed Med* 2008;3:239 – 50.
- Wang JH, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoAI, LXR [beta] and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *J Steroid Biochem.* 2009; 113(3–5): 222–6.
- Wang Y, Si S, Liu J, Wang Z, Jia H, Feng K, et al. The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status. *PLoS One.* 2016; 21;11(10):e0165157.
- Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:155.
- Wolfsdorf JI, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1150-9.

- Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e57-60.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716
- Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of the type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 2016; 34:405-10
- Zabeen B, Balsa AM, Islam N, Parveen M, Nahar J, Azad K. Lipid Profile in Relation to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Children and Adolescents in Bangladesh. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):89-92.
- Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2465-73.
- Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 900.