

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA SERUM
MYOSTATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUHAMMED BURAK SELVER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİN BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA SERUM
MYOSTATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUHAMMED BURAK SELVER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET EMRE ATABEK

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime yaptığı katkılarından dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK' e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Beray SELVER EKLİOĞLU' na,

Yetişmemde emeği olan Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Dursun ODABAŞ' a,

Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda ve destekçim olan babam, annem, ablam ve enişteme teşekkürlerimi sunarım.

Kasım 2018

Dr. Muhammed Burak SELVER

ÖZET

Amaç: İnsülin bağımlı (Tip 1) diabetes mellitus' lu çocuklarda serum myostatin düzeyi ve metabolik parametreleri değerlendirip İnsülin bağımlı (Tip 1) diabetes mellitus' lu çocuklarda sarkopeni ile olan ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği' nde İnsülin bağımlı (Tip 1) diabetes mellitus tanısı ile takip edilen 8-16 yaş aralığında 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 45 çocuk kontrol grubu olarak dahil edildi. Antropometrik ölçümler, pubertal evreleme yapıldı. Diyabetli çocukların değerlendirilmesinde rutin olarak yapılan glukoz, insulin, c-peptit, HbA1C, lipid profili (Total koleterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol) AST, ALT, kreatinin tetkikleri alındı. Kreatinin kinaz düzeyi çalışıldı. Kontrol grubunda rutin olarak yapılan glukoz, lipid profili (Total koleterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol) AST, ALT, kreatinin tetkikleri alındı. Kontrol grubunun insulin, c-peptit, HbA1C, kreatinin kinaz düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda serum myostatin düzeyi çalışıldı. Hasta ve kontrol grubuna vücut analizi yapıldı. Yağsız vücut kütle oranı tespit edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında "Myostatin" düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama "Myostatin" değeri (33,17 ng/ml) kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama "Myostatin" değerinden (13,60 ng/ml) anlamlı derecede yüksektir. Hasta ve kontrol grupları arasında "CPK" değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda ortalama "CPK" değeri kontrol grubuna göre düşüktür. Katılımcıların myostatin değerleri ile "HbA1c", "C-peptid", "İnsülin" ve "CPK" değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da ($p>0,05$) HbA1c ile pozitif, CPK, insülin ve C-peptit düzeyleri ile negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Serum myostatin düzeyleri, insülin bağımlı (Tip 1) diyabetes mellitus' lu çocuk ve adolesanlarda kas kütesinden bağımsız olarak, kontrol grubuna göre daha yüksekti ve HbA1c ile pozitif korele bulundu. Bu sonuç özellikle kötü kontrollü insülin bağımlı (Tip 1) diyabetes mellitus' lu çocuk ve adolesanlarda serum myostatin düzeylerinin kas kütesi ve metabolizması üzerinde olası yeni patolojik etkileri olabileceği anlamına gelebilir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnsülin bağımlı (Tip 1) diabetes mellitus, myostatin, sarkopeni, çocuk

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the relationship between serum myostatin levels and metabolic parameters in children with insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus and to show the relationship with sarcopenia in children and insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus.

Methods: 44 patients aged between 8 and 16 years, and 45 control without any chronic disease were enrolled in the study of Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology. Anthropometric measurements, pubertal staging were performed. Glucose, insulin, C-peptide, HbA1c, lipid profile (Total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol), AST, ALT, creatinine tests were routinely used in the evaluation of children with diabetes. Creatinine kinase level was studied. The results of glucose, lipid profile (Total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol), AST, ALT and creatinine tests which were performed before, were used in the control group. Insulin, C-peptide, HbA1c, creatinine kinase levels of the control group were studied. Serum myostatin levels were studied in the patient and control groups. Body analysis was done to the patient and control groups. Lean body mass ratio was detected.

Results: There was a statistically significant difference between the patient and control groups in terms of the myostatin level ($p < 0.01$). The mean "Myostatin" value of the participants in the patient group (33,17 ng/ml) was significantly higher than the mean "Myostatin" value of the participants in the control group (13,60 ng/ml). There was a statistically significant difference between the patient and control groups in terms of "CPK" variable ($p < 0.05$). The mean "CPK" value in the patient group was lower than the control group. Although there was no statistically significant relationship between myostatin values and "HbA1c", "C-peptide", "Insulin" and "CPK" variables, there was a negative correlation with "CPK", "insulin" and "C-peptide" levels and positive correlation with "HbA1c".

Conclusions: Serum myostatin levels were higher in children and adolescents with insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus than in control group, regardless of muscle mass. It was found to be positively correlated with HbA1c. This result may indicate that serum myostatin levels may have potential new pathological effects on muscle mass and metabolism, especially in children and adolescents with poorly controlled insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus. Further studies are needed on the subject.

Key words: Insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus, myostatin, sarcopenia, children

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Diabetes Mellitus' un Tanımı.....	3
2.2 Diabetes Mellitus' un Sınıflandırılması	3
2.1.1. İnsülin Bağımlı (Tip 1) Diabetes Mellitus	4
2.1.1.1. Tanımı ve Özellikleri	4
2.1.1.2. Epidemiyolojisi	5
2.1.1.3. Etiyolojisi	7
2.1.1.4. Patofizyolojisi.....	9
2.1.1.5. Risk Faktörleri.....	11
2.1.1.6. Klinik Presentasyonu.....	12
2.1.1.7. Tanı Kriterleri.....	13
2.1.1.8. Tedavisi	15
2.1.1.9. İnsülin Tipleri.....	16
2.1.1.10. Komplikasyonları	17
2.3 Sarkopeni.....	18
2.4 Myostatin.....	19
2.5 Diyabet, Sarkopeni ve Myostatin İlişkisi	19
3. Gereç ve Yöntem	21
3.1. İstatistiksel Analiz	22
4. Bulgular.....	24
5. Tartışma.....	29
6. Sonuç ve Öneriler	33
7. Kaynaklar	34

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Diabetes Mellitus' un Etiyolojik Sınıflandırılması4
Tablo 2. Katılımcıların cinsiyetleri ve yer aldıkları gruba ilişkin ki-kare analizi sonuçları24
Tablo 3. Normal dağılıma uyum gösteren değişkenler açısından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin bağımsız t testi sonuçları24
Tablo 4. Normal dağılıma uyum göstermeyen değişkenler açısından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin Mann Whitney testi sonuçları26
Tablo 5. Katılımcıların yer aldıkları grup ve cinsiyetlerine göre myostatin değerleri arasındaki farklılığa ilişkin Mann Whitney test sonuçları27
Tablo 6. Hasta veya Kontrol grubunda yer alan katılımcıların Myostatin değerleri ile HbA1c, C_PEPTİD, İnsülin ve CPK değişkenleri arasındaki ilişkiye ait korelasyon testi sonuçları28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Diabetes Mellitus' un gelişim evreleri.....11



SİMGELER VE KISALTMALAR

AIRE:	Otoimmün regülatör (bir gen)
ALT:	Alanin aminotransferaz
APC:	Antijen sunan hücreler
AST:	Aspartat aminotransferaz
BAP:	Bilimsel araştırma projesi
CBLB:	Cbl proto-onkojen B
CO ₂ :	Karbondioksit
CPK:	Kreatin kinaz
CSII:	Sürekli subkutan insülin infüzyonu
CTLA4:	Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4
DAF:	Ayrışma hızlandırıcı faktör geni (bir komplement inhibitörü)
DR3, DR4, DQ:	Doku uyumluluğu loküs antijeni altgrupları
ELISA:	Enzim bağlantılı bağışıklık testi
ESRD:	Son evre böbrek hastalığı
GLUT1 ve GLUT 4:	Glukoz taşıyıcı
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA:	Doku uyumluluğu loküs antijeni
IA-2:	Adacık hücre ilişkili fosfataz
IAA:	İnsülin otoantikoru
ICA:	Adacık hücre sitoplazması
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL2RA:	İnterlökin 2A reseptörü
INS:	Bir gen ismi
IR:	İnsülin direnci
ISPAD:	Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği
ITT:	İnsülin tolerans testi
K:	Potasyum
Kre:	Kreatin
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDI:	Çoklu günlük enjeksiyonlar
MHC:	Majör doku uyumluluğu kompleksi
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit

Na:	Sodyum
NPH:	Nötr protamin hagedorn (bir insülin tipi)
PTPN22:	Protein tirozin fosfataz, reseptör olmayan tip 22 (lenfoid)
SDS:	Standart sapma skoru
VKI:	Vücut kitle indeksi
ZnT8:	Çinko taşıyıcı molekül



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin salgılanması, insülinin etkisi veya ikisindeki bozukluktan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır(2017). Diyabet, tek bir entite olmaktan ziyade glukoz toleransında bozulmaya yol açan patofizyolojik mekanizmalar ve diğer etiyolojik sebepler kadar belirgin genetik kalıpların olduğu heterojen hastalıklar grubudur(Association 2014, Hattersley ve ark 2018). Birçok patojenik olaylar diyabet gelişiminde rol oynar. Pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan insülin eksikliğinden insülin etkisine direnç oluşumuna yol açan anormalliklere kadar birçok sebep olabilir. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temelinde insülinin hedef hücrelerdeki etkisinin eksikliği yatmaktadır. Bu durum ya yetersiz insülin salınımdan ya da insüline karşı azalmış hücre cevabından kaynaklanmaktadır. Fakat, insülin sekresyonundaki bozukluk ve insülin etkisindeki defekt aynı hastada genellikle bir arada bulunur ve hangisinin hipergliseminin birinci sebebi olduğu net değildir(Atkinson ve ark 2014). Diyabet, genellikle çocukluk çağında görülür ama vakaların dörtte biri erişkin dönemde tanı almaktadır. Tip 2 Diabetes Mellitus' un artan oranına rağmen, Birleşmiş Milletler' de, 19 yaşın altındaki hastalarda yeni tanı diyabetin yaklaşık üçte ikisinden sorumlu olan Tip 1 Diabetes Mellitus, çocukluk çağındaki diyabetin en sık görülen formu olarak kalmaktadır (Liu ve ark 2010, Dabelea ve ark 2011, Kaminski ve ark 2013, Tuomi ve ark 2014).

Myostatin, metabolizma üzerinde potansiyel istenmeyen etkileri olan, kas gelişimini engellediği gösterilmiş bir myokindir. Myositlerden salınan bu protein kas hücrelerinin otokrin fonksiyonu üzerine etki ederek myogenezi, kas hücre gelişimini ve farklılaşmasını engeller. Birçok çalışmada sarkopeni belirteci olarak çalışılmıştır ama bu çalışmalar yetişkin hasta popülasyonunda yapılmıştır. Myostatini eksik veya myostatini bloke eden maddelerle tedavi edilmiş hayvanlar önemli derecede fazla kas kütlelerine sahiptir. Myostatin geninin her iki kopyasında mutasyon olan bireyler normalden daha güçlü ve daha fazla kas kütlelerine sahiptirler. Hayvan çalışmalarında myostatin delesyonu veya sekestrasyonu kas hipertrofisine, obezitede azalmaya ve insülin direncinde azalmaya yol açmıştır. Myostatin inhibisyonunun glukoz metabolizması üzerindeki faydaları farelerde birkaç çalışma ile tanımlanmıştır. Vücutta, yemek sonrası glukozun yok edilmesinin çoğunluğundan sorumlu olduğundan bu dokudaki insülin direnci, tüm vücutta metabolik bozukluklara yol açmaktadır. İskelet kas kütleindeki kayıp bu metabolik

bozukluklarla ilgili olabilir. İskelet kasının belirgin şekilde kaybedilmesiyle özellikle Diabetes Mellitus' ta metabolik durum daha da kötüleşir (Workeneh ve Bajaj 2013, Cleasby ve ark 2016, Coleman ve ark 2016, Garcia-Fontana ve ark 2016, Assyov ve ark 2017).



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus' un Tanımı

Çocukluk döneminin en önemli endokrin ve metabolik hastalığı olan Tip 1 Diabetes Mellitus, pankreasta bulunan beta hücrelerinin otoimmün ya da otoimmün dışı nedenlerle yıkımı nedeniyle oluşan insülin eksikliği ve sonuç olarak hiperglisemi ile seyreden bir hastalıktır (Alemzadeh ve ark 2011). Yaşam tarzı değişiklikleri, eksojen insülin kullanımı, hastalığa uygun beslenme alışkanlıklarının edinilmesi, Tip 1 Diabetes Mellitus' lu hastaların yapmak zorunda oldukları durumlarıdır. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar hastalığın akut döneminde gelişebiliyorken; nefropati, nöropati, retinopati, iskemik kalp hastalıkları, gangrene yol açabilen arteriyel tıkanıklıklar ise kronik dönemde gelişebilen komplikasyonlardır(Svoren ve Jospe 2016).

2.2 Diabetes Mellitus' un Sınıflandırılması

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Tip 2 Diabetes Mellitus, klinik presentasyonu ve hastalık progresyonu göz ardı edilmeyecek şekilde çeşitlilik gösterebilen heterojen hastalıklardır. Sınıflandırma, tedavinin belirlenmesinde önemlidir ama bazı bireyler tanı esnasında Tip 1 Diabetes Mellitus' a mı sahip yoksa Tip 2 Diabetes Mellitus' a mı sahip açık olarak sınıflandırılmaz. Tip 2 Diabetes Mellitus sadece yetişkinlerde görülür ve Tip 1 Diabetes Mellitus sadece çocuklarda görülür gibi geleneksel yaklaşımlar artık doğru değildir çünkü her iki hastalık, her iki yaş grubunda görülebilir(Alemzadeh ve ark 2011, Dabelea ve ark 2014, Association 2018).

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Tip 2 Diabetes Mellitus' un ikisinde de çeşitli genetik ve çevresel faktörler, klinik olarak hiperglisemi ile sonuçlanan, beta hücre kütlelerinde ve/veya fonksiyonunda ilerleyici bir kayıpla sonuçlanabilir. Bir kez hiperglisemi gelişirse, diabetin bütün tiplerinde, ilerleme oranları farklılık gösterebilmesine rağmen hastalar aynı kronik komplikasyonlara maruz kalabilir. Altta yatan patofizyolojinin belirlenmesi Tip 1 Diabetes Mellitus' ta Tip 1 Diabetes Mellitus' a göre daha gelişmiştir(Alemzadeh ve ark 2011, Dabelea ve ark 2014, Association 2018).

Diyabet için gelecek sınıflandırma şemaları, büyük olasılıkla glukoz derecesi (normal, bozulmuş, veya diyabet) tarafından belirlenen hastalık safhası ve altta yatan beta

hücre disfonksiyonunun patofizyolojisi üzerine odaklanacaktır (Association 2018, Hattersley ve ark 2018).

Tablo 1: Diabetes Mellitus' un Etiyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 diyabet (insülin yetersizliğine neden olan β -hücre yıkımı)	VI. Enfeksiyonlar
A. Immün aracılı	A. Konjenital Rubella
B. Idiopatik	B. Sitomegalovirus
II. Tip 2 diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)	C. Hemolitik Üremik Sendrom
A. Tipik	VII. Tip 2 diyabet çeşitleri
B. Atipik	A. İnsülin etkisindeki genetik defektler
III. β -hücre fonksiyonlarının genetik defektleri	1. Rabson-Mendenhall Sendromu
A. MODY (maturity-onset diabetes of the young) Sendromları	2. Leprechaunizm
1. MODY 1 kromozom 20, HNF4 α	3. Lipoatrofik diyabet Sendromu
2. MODY 2 kromozom 7, glucokinaz	4. Tip A insülin direnci – akantozis
3. MODY 3 kromozom 12, HNF1 α , TCF-1	B. İnsülin etkisindeki kazanılmış defektler
4. MODY 4 kromozom 13, IPF-1	1. Endokrin tümörler - çocukluk çağında nadir
5. MODY 5 kromozom 17, HNF1 β , TCF-2	C. Feokromasitoma
6. MODY 6 kromozom 2q32, neuro-D1/ β 2	D. Cushing
B. Mitokondriyal DNA mutasyonları (Wolfram Sendromu , Pearson sendromu, Kearns-Sayre)	E. Diğerleri
C. Wolfram Sendromu—DIDMOAD; WFS1-Wolframin - kromozom 4p	1. Anti-insülin reseptör antikorları
1. Wolfram locus 2 -kromozom 4q22-24	VIII. Genetik sendromlar - diyabet ve insülin direnci /insülineksikliği ile giden
2. Wolfram mitokondriyal	A. Prader-Willi Sendromu, kromozom 15
D. Tiamin yanıtı megaloblastik anemi ve diyabet	B. Down Sendromu , kromozom 21
IV. İlaç veya kimyasallar nedeniyle	C. Turner Sendromu
A. Antirejeksiyon—siklosporin, sirolimus	D. Klinefelter Sendromu
B. Glukokortikoidler	E. Diğerleri
C. L-Asparaginaz	1. Bardet-Biedel
D. β -Adrenerjik blokerler	2. Alström
E. Vacor (Rodenticide)	3. Werner
F. Phenytoin (Dilantin)	F. İPEX (immünodisfonksiyon, poliendokrinopati, enteropati,X'e bağlı)
G. α -İnterferon	G. Çölyak hastalığı
H. Diazoksit	H. Otoimmün poliendokrinopati
I. Nikotinik asit	IX. Gestasyonel diyabet
J. Pentamidine	X. Neonatal diyabet
V. Ekzokrine pancreas hastalıkları	A. Geçici—kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1 β ,diğerleri
A. Kistik fibrosislişkilili diyabet	B. Kalıcı— pankreas agenezisi — glucokinaz eksikliği,homozigot, KCNJ11, ABCC8, diğerleri
B. Travma - pankreatektomi	
C. Pankreatit - İonize radyasyon	
D. Diğerleri	

Modified from Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. In Sperling MA, editor: Pediatric endocrinology, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19-1.

2.1.1. İnsülin Bağımlı (Tip 1) Diabetes Mellitus

2.1.1.1. Tanımı ve Özellikleri

Tip 1 Diabetes Mellitus, hayatı tehdit eden akut bir komplikasyon olan ketoasidoz gelişimi önlemek için eksojen insüline ihtiyaç duyulan, endojen olarak üretilen insülinin azalması veya yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyri dört safhadan oluşmaktadır: (1) insülin sekresyonunda ilerleyici bozukluk ile birlikte prelinik beta hücre otoimmünite, (2) klinik diyabetin başlangıcı, (3) geçici remisyon “balayı periyodu”, ve

(4) akut ve/veya kronik komplikasyonların gelişebileceği, azalmış yaşam beklentisinin olduğu yerleşmiş diyabet (Ali ve ark 2011, Association 2014, Atkinson ve ark 2014).

Tip 1a Diabetes Mellitus, genellikle belirli histo-uyumluluk lokus antijenleri (HLA'lar - insan lökosit antijenleri) ve kendi kendine (veya dış kaynaklı) antijenlere yanıtı belirleyen diğer genetik belirteçler ile olan ilişkisi; adacık hücrelerinin sitoplazmik ve hücre yüzeyi bileşenlerine bağlanan antikörlerin mevcudiyeti ile; daha önce eksojen insülin enjeksiyonuna maruziyet olmadan insüline karşı antikörlerle, glutamik asit dekarboksilaz' a karşı antikörlerle, adacık hücre ilişkili fosfataz (IA-2) ve çinko taşıyıcı molekül (ZnT8)' e karşı antikörlerle, hastalığın erken safhalarında lenfosit infiltrasyonu ile birlikte, ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi nedeniyle farklıdır.

Otoimmünite belirteçleri bulunmayan ancak derin insülopeni ve bir mitokondriyal veya başka bir genetik defektin kanıtı olmaksızın insüline bağımlıktır. Bu durumlarda, Tip 1 Diabetes Mellitus, idiyopatik kabul edilir (Tip 1b). İstisnalar olmakla birlikte, çocuklardaki diyabet genellikle insülin bağımlıdır ve Tip 1a Diabetes Mellitussınına uymaktadır (Eisenbarth 2007, Campbell-Thompson ve ark 2013, Staeva ve ark 2013).

Tip 1 Diabetes Mellitus' a yatkınlık genetik olarak insan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan majör doku uyumluluğu kompleksi(MHC) sınıf 2' nin alelleri tarafından kontrol edilir. Adacık hücre sitoplazması (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz' a karşı antikörler ve ICA512 gibi beta hücre antijenlerine karşı otoantikorlar etkilenen bireylerin serumunda saptanır. Bunların saptanması, Tip 1 Diabetes Mellitus' un klinik tanısından önce aylar ve yıllar içerisinde saptanabilir. Tip 1 Diabetes Mellitus, tiroidit, çölyak hastalığı, Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir (Quinn ve ark 2006, Redondo ve ark 2008, Bach ve Chatenoud 2012, Bonifacio 2013, Ziegler ve ark 2013).

2.1.1.2. Epidemiyolojisi

Birleşmiş Milletler' de 3 milyona yakın ve dünyada 15 milyondan fazla kişiyi etkileyen Tip 1 Diabetes Mellitus, neredeyse tüm diyabet vakalarının yüzde 10' undan sorumludur. Toplum dayalı diyabet insidansı ve prevalansı tahminlerine göre her yıl 15000 genç, Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almaktadır. Bu rakamlar diyabet vakalarının çoğunun çocukluk döneminde olduğunu gösteriyor iken, Tip 1 Diabetes Mellitus bu yaş grubu ile sınırlı değildir. Yeni vakalar yetişkin dönemde tanı almaya devam etmektedir ve

Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı bireylerin yüzde 50' si erişkin olarak saptanmaktadır (Samuelsson ve ark 2004, Dabelea ve ark 2007, Dabelea 2009).

Tip 1 Diabetes Mellitus' un çocukluk çağında insidansı, coğrafi özellikler, yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik kökene dayalı olarak çeşitlilik gösterir.

Avrupa ve Çin' de ekvatorдан uzaklık arttıkça (coğrafi yükseklik), riskin arttığı görülmektedir (Rosenbauer ve ark 1999, Waldhor ve ark 2000, Weng ve ark 2018). Birleşmiş Milletler' de ırksal ve etnik çeşitliliği ayarladıktan sonra bile, bu kuzey-güney çeşitliliği bulunmamaktadır (Liese ve ark 2010). İnsanlar, insidansın düşük olduğu bir yerden yüksek olduğu bir yere taşındıklarında, çevresel faktörlerin etkisiyle, onların Tip 1 Diabetes Mellitus gelişme riski de artmaktadır. Fakat, benzer yükseklikteki komşu bölgeler arasında insidans açısından geniş çeşitlilik mevcuttur. Bu durum da diğer katkı sağlayan faktörlerin varlığına ve Tip 1 Diabetes Mellitus' un patogenezinin kompleks yapısına dikkat çekmektedir.

Tip 1 Diabetes Mellitus' un raporlanmış en yüksek insidansı Finlandiya ve Sardinya' dadır (15 yaşın altındaki çocuklarda 37-65/100000). Venezuela ve Çin' in bazı bölgeleri, insidansın en düşük olduğu bölgelerdir (0,1-1,9/100000 çocuk). Birleşmiş Milletler' de İspanyol olmayan beyaz çocuklarda ve adolesanlarda Tip 1 Diabetes Mellitus' un insidansı yılda 23,6/100000 dır ve diğer ırklarda veya etnik gruplarda oranlar daha azdır (Bell ve ark 2009).

Akesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pediatrik Tip 1 Diabetes Mellitus prevalansı verilerini, İstanbul' daki büyük bir çocuk popülasyonunda, Tip 1 Diabetes Mellitus prevalansını 0.67/1000 olarak tahmin etmiştir. Bu yaygınlık, 1993 yılında Ankara' da bildirilen orandan 2,5 kat daha yüksektir, bu da Tip 1 Diabetes Mellitus yaygınlığının dünyanın diğer bölgelerinde olduğu gibi Türkiye' de de arttığını düşündürmektedir (Akesen ve ark 2011).

Demirbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam yıllık Tip 1 Diabetes Mellitus insidansı $7.2/10^5$, kadınlarda $8.7/10^5$, erkeklerde $5.7/10^5$ idi. En yüksek insidansın kızlarda 5-9 yaş ve erkeklerde 10-14 yıl arasında olduğu bulunmuştur. Tanı yaşı ortalama 8.1 ± 3.8 idi. Diyabetik ketoasidoz ile başvuru oranı % 65.9 idi. Hastalar en çok ilkbahar ve kış aylarında başvurdu (Demirbilek ve ark 2013).

Otoimmün hastalıkların birçoğu kadınlarda daha yaygın olmasına rağmen, çocukluk çağında Tip 1 Diabetes Mellitus' un tüm insidansında cinsiyet farklılığı yoktur (Dabelea ve ark 2014). Fakat, seçilmiş popülasyonlarda Tip 1 Diabetes Mellitus erkeklerde daha sık görülür. Örneğin, Avrupa kökenli 13 yaş ve üzerindeki erkeklerde, Amerika' nın bir eyaleti olan Massachusetts' de 6 yaşın altındaki erkeklerde, kadınlara oranla 1,5 kat daha sık görülmektedir (Quinn ve ark 2006).

Tip 1 Diabetes Mellitus' un insidansı günümüze kadar dünya genelinde bir artış göstermektedir. Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya' da her yıl yüzde 2-5 artış raporlanmıştır (Karvonen ve ark 1999, Mamoulakis ve ark 2003, Patterson ve ark 2009, Harjutsalo ve ark 2013, Tuomilehto 2013). Birleşmiş Milletler' de birçok yaş ve etnik grupta yıllık ortalama artış yüzde 2 dir ve İspanyol kökenlilerde, ispanyol olmayan beyaz gençlere kıyasla daha yüksek oranlar görülmektedir (Vehik ve ark 2007, Mayer-Davis ve ark 2017).

Tip 1 Diabetes Mellitus insidansı ve sosyoekonomik düzey arasında belirli bir korelasyon bulunmamaktadır (Dabelea ve ark 2007, Patterson ve ark 2009, Hummel ve ark 2012, Imperatore ve ark 2012).

2.1.1.3. Etiyolojisi

Yeni tanı almış hastalarda, serumdaki bazal insülin konsantrasyonları normal olabilmesine rağmen, çeşitli güçlü salgı uyarıcılarına cevap olarak insülin üretimi baskılanmıştır ve insülin üretimi aylar ile yıllar içinde kaybolur (Eisenbarth 2007, 2010, Atkinson ve ark 2014).

Pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonunda bozulmaya yol açan mekanizmalar, yatkın bireylerde pankreatik adacıkların otoimmün yıkımına işaret etmektedir. Otoimmün mekanizmaların patojenik olduğu bilinen Hashimoto Tiroidit' i ve Addison Hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda Tip 1 Diabetes Mellitus prevalansının arttığı bilinmektedir. Tip 1 Diabetes Mellitus gibi bu hastalıklar, belirli doku uyumluluğu antijenleri (HLA lar özellikle DR3 ve DR4) kadar otoimmün regülatör gen AIRE, PTPN22, CTLA4 ve INS genlerinin kendilerini içeren bağışıklığın regülasyonuna dahil genlerin sıklığının artmasıyla ilişkilidir (Barrett ve ark 2009, Eisenbarth 2010).

HLA DR3 veya DR4 kalıtımı, Tip 1 Diabetes Mellitus gelişiminde 2 veya 3 kat artmış risk bahşeder. DR3 ve DR4 birlikte kalıtıldığında bu oran, 7 ile 10 kat artış

gösterebilir (Barrett ve ark 2009, Eisenbarth 2010, Pietropaolo ve ark 2012, Sosenko ve ark 2013).

Tip 1 Diabetes Mellitus ile ilişkili belirteçlerin geniş genom taraması, yatkınlığı bahsettiği kabul edilen bir 40 lokus daha ortaya çıkarmıştır. En güçlü belirteçler, HLA DQ beta zincirine ve insülin geninin kendisine bağlı sırasıyla kromozom 6 ve 11 (IDDM1 ve IDDM2) üzerindeki işaretlerdir (Dorman ve ark 1990).

Tip 1 Diabetes Mellitus' da, HLA DQ beta zincirinin (Asp olmayan / Asp olmayan) pozisyon 57'de aspartik asidin homozigot yokluğu, Tip 1 Diabetes Mellitus gelişimi için yaklaşık 100 katlık bir rölatif risk oluşturur. Bazı çalışmalar, Tip 1 Diabetes Mellitus' un, Aspartat olmayan allellerin gen sıklığı ile orantılı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, DQ a zincirinin 52. pozisyonundaki Arginin Tip 1 Diabetes Mellitus'a belirgin yatkınlık oluşturur. DQ b zincirinin 57. pozisyonu ve DQ a zincirinin 52. pozisyonu, T hücre reseptörlerine antijen sunumuna izin veren veya engelleyen ve otoimmün kaskadı aktive eden HLA molekülünün kritik lokasyonlarındadır (Dorman ve ark 1990, Daneman 2006, Bluestone ve ark 2010, Pietropaolo ve ark 2012, Sosenko ve ark 2013).

Belirli DQ alellerinin belirli DR alelleri ile kombinasyonları, Tip 1 Diabetes Mellitus gelişimine duyarlılık veya Tip 1 Diabetes Mellitus gelişimine karşı koruma sağlayabilir. Ayrıca, henüz tanımlanmamış diğer genetik faktörler de rol oynamaktadır çünkü aynı yüksek riskli genotiplerde, pozitif aile öyküsü olan bir bireyde diyabet geliştirme olasılığı, Tip 1 Diabetes Mellitus öyküsüne sahip olmayandan altı kat daha fazladır. Ek olarak, kromozom 2 üzerindeki sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA4) ve kromozom 1p13 üzerindeki protein tirozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN22)' nin Tip 1 Diabetes Mellitus'a yatkınlığa önemli ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur. CTLA4 ile etkileşime giren CBLB, ayrışma hızlandırıcı faktör geni (DAF, bir komplement inhibitörü) ve interlökin 2A reseptörü IL2RA gibi yeni aday genler inceleme altındadır (Concannon ve ark 2005, Taniguchi ve ark 2006, Barrett ve ark 2009, Bluestone ve ark 2010).

Birden fazla aile soyağacından ve HLA tiplene verilerinden, bir kardeş her iki HLA D haplotipini bir indeks olguyla paylaşırsa, bu birey için riskin % 12 ile % 20 olduğu tahmin edilmiştir; Bir kardeşin sadece bir haplotip paylaşması için Tip 1 Diabetes Mellitus riski % 5 ile % 7'dir; ve ortak bir haplotip olmaksızın, risk sadece % 1 ile % 2'dir (Allen ve ark 1991).

En ilgi çekici olanı, birinde insüline bağımlı diyabet olan tek yumurta ikizleri arasındaki uyum oranının yaklaşık sadece % 50 olmasıdır, bu da çevresel tetikleyici faktörlerin veya belirli kendini tanıyan otoreaktif T hücresi klonlarının doğum sonrası seçimi gibi diğer genetik faktörlerin katılımını düşündürmektedir. Bu postnatal süreç timus içerisinde gerçekleşir ve sahip oldukları T hücre repertuarının tek yumurta ikizlerinde aynı olmadığını gösterir (Hiemstra ve ark 2001, Craig ve ark 2013, Elding Larsson ve ark 2014, Laitinen ve ark 2014).

Tetikleyici faktörler viral enfeksiyonları içerebilir (Hiemstra ve ark 2001, Craig ve ark 2013, Elding Larsson ve ark 2014, Laitinen ve ark 2014).İnsanlarda, kabakulak, kızamıkçık ve coxsackievirus enfeksiyonlarının salgınları, Tip 1 Diabetes Mellitus insidansında müteakip artışlarla ilişkilendirilmiştir (Craig ve ark 2013).Bir süper-antijen tepkisi, T hücrelerinin reseptörlerine kısıtlı HLA molekülleri bağlamında işlenmiş antijenin antijen sunan hücreleri (APC'ler) tarafından klasik sunumu atlayarak T hücrelerini tetiklemede rol oynayabilir (Conrad ve Trucco 1994). Bazı virüsler ve belirli endotoksinler veya ekzotoksinler, süperantijen cevabı indükleyebilir (Symon ve ark 1984, Frederiksen ve ark 2013, Lamb ve ark 2013).

Nitrozaminler ve inek sütüne erken maruz kalma, genetik olarak risk altında olanlarda, diyabeti tetikleyebilecek faktörler olarak öne sürülmüştür; bu nedenle, yalnızca anne sütüyle beslenen bebekler arasında daha az diyabet insidansı bildirilmiştir (Symon ve ark 1984, Atkinson ve ark 1993, K 2011, Frederiksen ve ark 2013, Lamb ve ark 2013, Thomas ve Gitelman 2013).

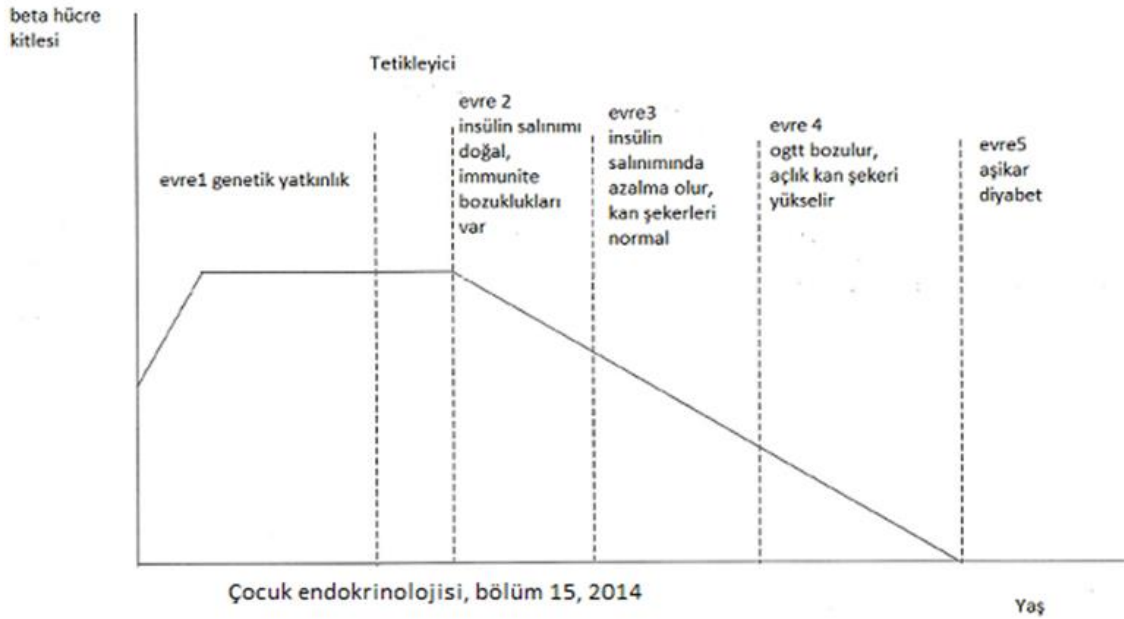
2.1.1.4. Patofizyolojisi

İnsülin, hücresel yakıtın depolanması ve geri kazanılmasında kritik bir rol oynar. Beslenme sonrası salgılanması, yutulan gıda maddesinin o andaki veya gelecekteki enerji kullanımını için kontrollü idaresi, nöral, hormonal ve substratla ilişkili mekanizmaların etkileşimi tarafından mükemmel bir şekilde modüle edilir. İnsülin seviyeleri, açlık durumunda depolanmış enerjiyi harekete geçirmek için indirilmelidir. Böylece, normal metabolizmada, postprandiyal, yüksek insülin anabolik durumu ve açlık ile karaciğer, kas ve yağ dokusunu etkileyen düşük insülin katabolik durumu arasında düzenli dalgalanmalar vardır (Quinn ve ark 2006, Skyler ve Sosenko 2013, Atkinson ve ark 2014, Tuomi ve ark 2014).

Tip 1 Diabetes Mellitus, beslenmenin katabolik süreçlerini tersine çevirmenin aksine arttırdığı ilerleyici düşük insülinli katabolik durumudur. Orta derecede insülinopeni ile kas ve yağ tarafından glukoz kullanımı azalır ve postprandial hiperglisemi oluşur. Düşük insülin düzeylerinde bile, karaciğer glikojenoliz ve glukoneogenez ile aşırı glukoz üretir, açlık hiperglisemisi başlar. Renal eşik aşıldığında hiperglisemi osmotik diürezise (glukozüri) neden olur. (180mg/dl; 10 mmol/L). Sonuç olarak kalorilerin ve elektrolitlerin kaybı ile kötüleşen dehidratasyon stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu) aşırı sekresyonu ile seyreden fizyolojik bir stres oluşturur. Bu hormonlar, glukoz kullanımını ve glukozun geçişini azaltırken (epinefrin, büyüme hormonu, kortizol), sırasıyla, insülin sekresyonunu daha fazla bozarak (epinefrin), insülin etkisini antagonize ederek (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu) ve glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi (glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, ve kortizol) teşvik ederek metabolik dekompanzasyona katkı sağlar (Atkinson ve Eisenbarth 2001, Abacı ve ark 2007, Akyürek ve ark 2015, Monaghan ve ark 2015).

İnsülin eksikliği ve karşıt hormonların artmış plasma değerlerinin kombinasyonu, total yağların, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinin artmış plazma konsantrasyonu ile sonuçlanan, hızlanmış lipoliz ve bozulmuş yağ sentezinden sorumludur. İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığının hormonal etkileşimi, serbest yağ asitlerini keton cisimcik oluşumuna doğru hareket ettirir; bu keton cisimciklerinin oluşum hızı, esas olarak beta-hidroksibutirat ve asetoasetat, periferik kullanım ve renal atılım kapasitesini aşar. Bu keto asitlerin birikimi metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz [DKA]) ve aşırı CO₂' i atmak (Kussmaul solunumu) için kompensatuar hızlı derin soluma ile sonuçlanır. Ketonlar katyonlar ile birlikte idrarda atılır ve böylece su, elektrolit ve bikarbonat rejenerasyon kabiliyetindeki kayıpları daha da arttırır. Progresif dehidratasyon, asidoz, hiperozmolarite ve azalmış serebral oksijen kullanımı ile bilinç bozulur ve hasta sonunda komatöz hale gelir (Atkinson ve ark 2014, Wherrett ve ark 2015, Skyler ve ark 2017).

Şekil 1: Diabetes Mellitus' un gelişim evreleri



2.1.1.5.Risk Faktörleri

Yaşam boyu Tip 1 Diabetes Mellitus gelişme riski, Tip 1 Diabetes Mellitus' lu bir hastanın yakın akrabalarında belirgin bir şekilde artmıştır (Tillil ve Köbberling 1987, Steck ve ark 2005).

- Aile öyküsü yoksa - %0,4
- Etkilenmiş annenin çocuğu - %1-4
- Etkilenmiş babanın çocuğu - %3-8
- Her iki ebeveyni etkilenmiş çocuk - %30 kadar yüksek raporlanmış (Tuomilehto ve ark 1995, Guo ve Tuomilehto 2002).
- Etkilenmiş hastanın ikiz olmayan kardeşi - %3-6
- Dizigotik ikiz kardeş - %8
- Monozigotik ikiz kardeş – ilk kardeşin tanı almasını takiben 10 yıl içinde %30 (upt, 39) ve altmışlı yaşlarda %65 (Redondo ve ark 2008).

Genetik olarak duyarlı kişilerde, bir veya daha fazla çevresel faktöre maruziyet, sonunda insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile neden olan bağışıklık cevabını tetikler.

Aşağıda sıralanan faktörlerin her biri tek başına artmış Tip 2 Diabetes Mellitus riski ile alakalıdır:

-Viral enfeksiyonlar, özellikle solunum ve enterovirus enfeksiyonları (Hyöty ve ark 1995, Lönnrot ve ark 2017).

-Aşılar

-Diyet

-Yüksek sosyo-ekonomik düzey

-Obezite (Wilkin 2001, Kibirige ve ark 2003, O'connell ve ark 2007, Abbasi ve ark 2017).

-Vitamin D eksikliği

-Anne yaşı, preeklampsi öyküsü ve yenidoğan sarılığı gibi perinatal faktörler

-Gestasyonel yaşa göre yüksek doğum ağırlığı ve doğumda düşük gestasyonel yaş Tip 1 Diabetes Mellitus riskini arttırabilirken, düşük doğum ağırlığı, Tip 1 Diabetes Mellitus gelişme riskini azaltır (Goldacre 2018).

2.1.1.6.Klinik Presentasyonu

Çocukluk çağı Tip 1 Diabetes Mellitus, birçok farklı yolla ortaya çıkabilir.

- Hiperglisemi ve ketonemi veya ketonüri ile yeni ortaya çıkan kronik polidipsi, poliüri, ve kilo kaybı
- Diabetik ketoasidoz
- Asemptomatik

Birçok popülasyonda Tip 1 Diabetes Mellitus, en sık asidoz olmadan hiperglisemi ile ortaya çıkar. Hastalarda tipik olarak görülen semptomlar, ebeveynlerin normalde olmadığı kadar ıslak bez farketmeleri ve/veya ıslak bezlerin sıklığının artması, noktüri, enürezistir.

Hiperglisemi ve hipovolemi nedenli artmış serum osmolaritesinden dolayı artmış susama hissi sonrası polidipsi görülür. Hipovolemiye rağmen hastalarda kuru mukoza veya azalmış cilt turgoru görülmeyebilir.

Hipovolemi ve artmış katabolizmanın sonucu olarak kilo kaybı olur. Diyabetik çocuklarda insülin eksikliği kas hücrelerinde glukoz kullanımını bozarak yağ dokusunu ve kas yıkımını arttırır. İlk başta iştah artar ama zamanla çocuklar açlıktan daha çok susuzluk

hisseder ve ketoz bulantıya ve iştah kaybına neden olur, bu durum da kilo kaybına neden olur (Haller ve ark 2005).

Küçük çocuklarda ve kızlarda oldukça yaygın görülebilen perineal kandidiyazis bir diğer belirtidir. Lensin osmotik ortamındaki değişiklikler ve daha az oranda göz sıvısı ve camsı cisimdeki değişiklikler nedenli kırma endeksinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle görme bozuklukları sık görülür (Sonmez ve ark 2005).

Uzun süreli hiperglisemisi olan çocuklarda katarakt görülebilir (Datta ve ark 1997, Falck ve Laatikainen 1998).

Birçok popülasyonda hiperglisemi ve ketoasidoz (diabetik ketoasidozis), Tip 1 Diabetes Mellitus'un ikinci en sık belirtisidir. Asidozu olan hastalara göre semptomlar benzerdir ama daha ağır seyirlidir. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybına ek olarak, diabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda, meyve kokulu nefes, uyuşukluk ve letarji gibi nörolojik bulgular görülebilir.

Bazı çocuklar klinik semptomların başlamasından önce Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı alabilir. Bu durum çok az görülür, ya çocuklarda tipik olarak Tip 1 Diabetes Mellitus' lu yakın bir aile üyesi vardır ya da çocuk yakın takip ediliyordur. Bu tanı, sıklıkla ya bir aile üyesi tarafından ya da şüpheli bir klinisyen tarafından koyulur. Etkilenmiş bir aile üyesi olan çocuklara hastalık açısından riski değerlendirmek için pankreatik otoantikor taraması yapılabilir (Barker ve ark 2004).

Küçük çocuklar, büyük çocuklara göre dehidratasyona daha yatkındır çünkü onlar idrarla olan kaybı yerine koymak için sıvı alımını arttırarak patolojik durumların üstesinden gelmeye daha az yeteneklidirler (Quinn ve ark 2006).

2.1.1.7. Tanı Kriterleri

“Bozulmuş glukoz toleransı” terimi, normal glukoz toleransı ve diyabet arasında bulunan metabolik bir safhayı tanımlamaktadır. Açlık glukoz konsantrasyonunun üst limiti 99mg/dl (5,5 mmol/L) dir (Tuomi ve ark 2014, Bishay ve Greenfield 2016, Kawasaki ve ark 2018).

Bozulmuş glukoz toleransı (açlık glukozu 100-125 mg/dl) olan birçok birey günlük yaşamlarında normoglisemiktir ve normal veya normale yakın glikolize hemoglobin

(HbA1c) düzeylerine sahip olabilirler (Solis-Herrera ve ark 2000, Atkinson ve ark 2014, Insel ve ark 2015, Pippitt ve ark 2016).

Hamilelik haricinde, bozulmuş glukoz toleransı klinik bir başlık değil, gelecekteki diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Bozulmuş glukoz toleransı; insülin direncini, glikoz homeostazisini korumak için kompensatuvar hiperinsülinemiyi, obeziteyi (özellikle abdominal veya viseral obezite), dislipidemi ve hipertansiyonu içeren insülin direnci sendromu (sendrom X veya metabolik sendrom olarak da bilinir) ile ilişkilidir. İnsülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus' un patogeneğinde doğrudan rol oynar (Atkinson ve Eisenbarth 2001, Atkinson ve ark 2014, Tuomi ve ark 2014, Association 2018).

Diabetes Mellitus tanısı, anormal glukoz metabolizmasının aşağıdaki dört işaretine dayanarak koyulur (Silverstein ve ark 2005, 2017).

- Birden fazla ölçümde açlık plazma glukozunun 126 mg/dl (7 mmol/L) ve üzerinde olması (Açlık, en az 8 saat boyunca herhangi bir kalori alımının olmamasıdır.)
- Hipergliseminin klasik semptomları olan bir hastada rastgele ölçüm ile venöz plazma glukozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve üzerinde olması
- Oral glukoz tolerans testinde 1,75 gr/kg (maksimum doz 75gr) glukoz yükünden 2 saat sonra plazma glukozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve üzerinde ölçülmesi
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyinin 6,5 ve üzerinde olması

Tartışmasız semptomatik hiperglisemi varlığı olmadıkça, testler tekrarlanmak suretiyle tanı doğrulanmalıdır. HbA1c' nin 6,5' un altında olması diyabet tanısını dışlamaz. Almanya' da yapılan bir çalışmada, yeni Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı semptomatik tüm hastalarda glikolize hemoglobin(HbA1c) 6,35 ve üzerindeki, yeni Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı geçici hiperglisemisi olan hastaların HbA1c değerleri %4,5 ile 6,1 arasında değişmektedir (Ehehalt ve ark 2010). Hemoglobin' in hızlı metabolik döngüsü raporlanmış HbA1c düzeylerini etkilemektedir (Bry ve ark 2001).

Glukozüri, diyabetin habercisi iken diyabet için tanı koydurucu değildir. Örneğin, renal glukozüri' li veya Fanconi Sendrom' lu hastalar, normal plazma glukoz konsantrasyonuna sahip iken bu hastalarda glukozüri görülebilir.

Benzer şekilde, adacık spesifik otoantikörlerin varlığı, Tip 1 Diabetes Mellitus tanısını desteklerken, tek başına tanı koymak için yeterli değildir (Bry ve ark 2001).

2.1.1.8. Tedavisi

Tip 1 veya Tip 2 Diabetes Mellitus' lu çocuğun optimal yönetimi, çocuğun ve ailenin genel işleyiş düzeyini, o çocuğa özgü beslenme ve yaşam tarzı kalıpları ve çocukluk ve ergenliğin genel gelişim evrelerine özeni göz önünde bulundurarak entegre bir yaklaşım gerektirir. En önemli ilke, diyabet bakım planı, mümkün olan her yerde, çevredeki ev ve okul ortamlarına uygun olmalıdır ve eğitim, sosyalleşme, büyüme ve olgunluk gibi birincil çocukluk görevlerinin, diyabetin gerektirdiği ek sorumluluklar nedeniyle engellenmemesi olmalıdır (Basevi ve ark 2011, Rewers ve ark 2014, DiMeglio ve ark 2018).

Diyabet yönetiminde ailelere yardım etme görevi, çocuklarda diyabet bakımının nüanslarında eğitilmiş ve deneyimli, hekimler, hemşire eğitimcileri ve uygulayıcılar, diyetisyenler ve akıl sağlığı profesyonellerinden oluşan çok disiplinli bir ekip tarafından gerçekleştirilir (Bratina ve ark 2018, Delamater ve ark 2018).

Spesifik hedeflere ilişkin olarak, Amerikan Diyabet Derneği tedavi kılavuzları, HbA1c hedeflerinin çocuğun yaşına göre ayarlanması gerektiğini göstermektedir. HbA1c değerlerinin 8 yaşın altındaki çocuklarda $<8,5$, 7 ile 12 yaş arası çocuklarda <8 , ergenlerde $<7,5$ düzeyinde tutulması önerilmektedir (Association 2018, Codner ve ark 2018, Hattersley ve ark 2018). Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) ise tüm yaş gruplarında iyi glisemik kontrol hedefini <7.5 olarak tanımlamaktadır (Bratina ve ark 2018, Hattersley ve ark 2018).

Tip 1 Diabetes Mellitus' un temel tedavisi insülinidir. İnsülin tedavisinin amacı eksik hormonu yerine koymak ve normoglisemiye ulaşmaktır. Fakat, fizyolojik insülin sekresyonunun dakika dakika değişiklikleri ve doğrudan doğruya portal ven içine verilen endojen insülinin normal sekresyonun replike edilmesindeki zorluk nedeniyle, dış kaynaklı insülin eylemi zorlu kalmaktadır. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları, ekzojen insülinin fizyolojik insülin sekresyonunu tamamen taklit etmemesine bağlanabilir (Jasinski ve ark 2013).

2.1.1.9. İnsülin Tipleri

Şu anda mevcut olan insülinler, hızlı, kısa, orta ve uzun etkili olarak etki sürelerine göre sınıflandırılmaktadır ve her biri 100 U/mL (U-100) konsantrasyonunda mevcuttur. İnsülin replasman tedavisinin amacı, insülin sekresyonunun normal paternini olabildiğince yakından simüle etmektir. Bu amaç, en iyi çoklu günlük enjeksiyonlar (MDI) veya sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) pompası terapisi kullanılarak bazal-bolus tedavisi gerçekleştirilebilir. Günümüzde, regüler insülin, NPH insülin, uzun etkili insülin analogları, hızlı etkili insülin analogları ve önceden karıştırılmış birçok insülin çeşidi olmak üzere 10 çeşitten fazla biyosentetik insan ve analog insülinler bulunmaktadır (Vajo ve ark 2001, Miles ve Acerini 2008, Rewers ve ark 2014, Association 2018).

Diyabet semptomları olan veya diabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuran yeni tanı almış hastaların çoğunun insülin tedavisinin başlangıcında 1 U/kg/gün' e ulaşan dozlarda insülin ihtiyacı vardır. Rastlantısal olarak diyabet teşhisi koyulan asemptomatik hastalar için başlangıç insülin dozlarının sadece 0,5 U/kg/gün olması gerekebilir. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu çocuklarda başlangıç insülin tedavisi, çocuğa “balayı” ya da kısmi remisyon fazına girme fırsatı vermek için, tedavinin ilk birkaç haftasında çocuğu normoglisemiye yakın tutmayı amaçlamaktadır. Balayı dönemi, kontrolsüz diyabete eşlik eden rezidüel beta hücrelerinin gelişmiş fonksiyonunun ve kontrolsüz diyabete yol açan insülin direncinin tersine çevrilmesinin kombinasyonunun bir sonucudur (Kordonouri ve ark 2010, Sherr ve ark 2012, Association 2018).

Diyabet olmayan bireylerde plazma insülin düzeyleri, nispeten düşük bazal seviyelere ilave insülin konsantrasyonlarında yemek ile uyarılmış ani yükselmeler ile karakterizedir. Çoklu günlük insülin enjeksiyonları, bazal insülin ihtiyacını yerine koymak için uzun etkili insülin analogu kullanımı ile birlikte gıda alımı sonrası kan şekerindeki yükselmeleri kapsamak üzere hızlı etkili insülin analoglarının bolus enjeksiyonu neticesinde normal insülin sekresyonunu taklit eder. Bazal insülin ihtiyacı için günde bir veya iki kez “glargin” veya “detemir” kullanılabilir. Bazal insülin, günlük toplam insülin dozunun yaklaşık % 40 ile % 50'sini oluşturur. Fakat, 5 yaşından küçük çocuklarda bu oran %30 ile %40 civarındadır (Cengiz ve ark 2010, Cengiz ve ark 2012).

Hızlı etkili (örneğin, “lispro”, “aspart”, “glulisine”) ve / veya kısa etkili insülinler (örneğin, “regüler insülin”) tipik olarak yemek öncesi bolus olarak (tipik olarak hızlı etki

eden insülinler için yemekten 5 ile 15 dakika önce ve kısa etkili insülinler için yemekten 20 ile 30 dakika önce) yiyeceklerin karbonhidrat içeriğine ve kan şekeri seviyesine dayalı olarak uygulanır (Svoren ve ark 2003).

Orta etkili “Nötr Protamin Hagedorn (NPH)” insülini, genellikle uzun etkili insülinler ile birlikte hedeflenmiş bir şekilde verilir. Orta etkili insülin bu sayede öğünler için bazı kapsama alanı sağlar (örn. Kahvaltıdan önce verilen NPH insülini öğlen yemeğini kapsayacaktır) (Svoren ve ark 2003).

Uzun etkili insülin preparatları (örn., “glargin”, “detemir”) günde bir veya iki kez verilir. İnsülin “degludec”in daha uzun bir etki süresi vardır ve günde bir kez verilir (Svoren ve ark 2003).

2.1.1.10. Komplikasyonları

Diabetes Mellitus komplikasyonları 3 ana kategoriye ayrılabilir: (1) mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle retinopati ve nefropati; (2) makrovasküler komplikasyonlar, özellikle hızlı ilerleyen koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık; ve (3) çeşitli organ ve sistemleri etkileyen hem periferik hem de otonomik nöropatiler. Ayrıca, katarakt da sık ortaya çıkabilir (Cleary ve ark 2006, Gaudieri ve ark 2008, Mahmud ve ark 2018).

15 yıllık diyabet süresi sonrasında diyabetik retinopati riski, Tip 1 Diabetes Mellitus olanlarda % 98 ve Tip 2 Diabetes Mellitus olanlarda % 78' dir. Diyabetik retinopati oranları % 15'ten % 30'a kadar değişmektedir. Lens opasiteleri (doku proteinlerinin glikasyonu ve poliol yolunun aktivasyonu nedeniyle), 19 yaşından genç olanların en az % 5'inde mevcuttur. Artmış diyabet süresi, daha yüksek HbA1c, kan basıncı ve kolesterol düzeyleri prevelans oranlarını arttırdığı için metabolik kontrol bu komplikasyonun gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Reichard ve ark 1993, Wang 1993, Yamagishi ve ark 2008, Abhary ve ark 2009, Yau ve ark 2012).

Diyabetik nefropati, Tip 1 Diabetes Mellitus' lu hastaların % 20-30' unu ve başlangıçtan 20 yıl sonra Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarının % 15-20' sini etkiler. Diyabet ile ilişkili ESRD (son evre böbrek hastalığı) hastaları için ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi % 20'den azdır. Uzun süreli Tip 1 Diabetes Mellitus ' deki artmış ölüm riski, ölümlerin yaklaşık % 50'sini oluşturan nefropatiye bağlı olabilir.

Nefropati riski, diyabet süresi, metabolik kontrol derecesi ve esansiyel hipertansiyona genetik yakınlıkla artar. Tip 1 Diabetes Mellitus' dan etkilenen hastaların sadece% 30-40' ı sonunda ESRD geçirir. İleri evre nefropati, böbrek fonksiyonunda (azalan glomerüler filtrasyon hızı ile artmış serum kan üre ve kreatin düzeyi), progresif proteinüri ve hipertansiyonda progresif bir azalma ile tanımlanır (Romero-Aroca ve ark 2010, Tricco ve ark 2012, Papadopoulou-Marketou ve ark 2017).

Diyabetik nöropatide hem periferik hem de otonom sinir sistemleri etkilenebilir. Periferik nöropati, uzun zamandır devam eden diyabet öyküsü olan bazı ergenlerde ortaya çıkabilir. Anormal kutanöz termal algı, kantitatif duyuşal test kullanarak, nörolojik olarak asemptomatik genç diyabetik hastalarda hem üst hem de alt ekstremitelerde yaygın bir bulgudur. Elde ısı kaynaklı ağrı eşiğı, diyabetin süresi ile ilişkilidir. Kantitatif duyuşal test skorları ile metabolik kontrol arasında korelasyon yoktur. Azalmış kalp hızı değışkenliğı gibi otonom nöropatinin erken bir belirtisi, uzun süredir devam eden hastalık öyküsü ve zayıf metabolik kontrolü olan ergenlerde ortaya çıkabilir (Vinik ve ark 2003, Sima ve ark 2004, Foss-Freitas ve ark 2008).

2.3 Sarkopeni

Sarkopeni, düşük kas kütlesi varlığında düşük kas fonksiyonu (yürüme hızı veya kavrama gücü) olarak tanımlanır. Sarkopeni'nin başlıca endokrin nedenleri diabetes mellitus ve erkek hipogonadizmidir. Diğere nedenler, fiziksel aktivitenin azalması, motor nöron ünitelerinin kaybı, kilo kaybı, inflamatuvar sitokinler, kaslara azalmış kan akışı, çok düşük 25 hidroksivitamin D seviyeleri ve azalan büyüme hormonu ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü)'dir. Sarkopeni tedavisi, direnç ve aerobik egzersiz, lösine zenginleştirilmiş esansiyel amino asitler ve D vitamini içerir. Kas kaybı (miyopeni), örneğın kaşeksi, ciddi periferik vasküler hastalık, protein enerji malnutrisyonu, inklüzyon cisim miyoziti ve genetik nedenlerden farklıdır (McKee ve ark 2017).

HbA1c % 8,5' dan büyük olan diabetes mellitus' lu bireylerde sarkopeni olması daha muhtemeldir (Yoon ve ark 2016).

Kas kaybının, zayıf diyabet kontrolü ve sarkopeni birlikteliğini açıklayan insülin reseptörlerinin kaybına yol açtığıının bilinmesi önemlidir. Diyabette kas kaybının diğere nedenleri, nöropati (hem sinir girişinde azalma hem de fiziksel aktivitede azalma), obezite ile ilişkili düşük testosterondur (Yeap ve ark 2009, Holmboe ve ark 2016).

2.4 Myostatin

Myostatin, metabolizma üzerinde potansiyel istenmeyen etkileri olan, kas gelişimini engellediği gösterilmiş bir myokindir. Myositlerden salınan bu protein kas hücrelerinin otokrin fonksiyonu üzerine etki ederek myogenezi, kas hücre gelişimini ve farklılaşmasını engeller. Birçok çalışmada sarkopeni belirteci olarak çalışılmıştır ama bu çalışmalar yetişkin hasta popülasyonunda yapılmıştır. Myostatini eksik veya myostatini bloke eden maddelerle tedavi edilmiş hayvanlar önemli derecede fazla kas kütlesine sahiptir. Myostatin geninin her iki kopyasında mutasyon olan bireyler normalden daha güçlü ve daha fazla kas kütlesine sahiptirler. Hayvan çalışmalarında myostatin delesyonu veya sekestrasyonu kas hipertrofisine, obezitede azalmaya ve insülin direncinde azalmaya yol açmıştır. Myostatin inhibisyonunun glukoz metabolizması üzerindeki faydaları farelerde birkaç çalışma ile tanımlanmıştır. Vücutta yemek sonrası glukozun yok edilmesinin çoğunluğundan sorumlu olduğundan bu dokudaki insülin direnci, tüm vücutta metabolik bozukluklara yol açmaktadır. İskelet kas kütlesindeki kayıp bu metabolik bozukluklarla ilişkili olabilir. İskelet kasının belirgin şekilde kaybedilmesiyle özellikle Diyabetes Mellitus' ta metabolik durum daha da kötüleşir (Workeneh ve Bajaj 2013, Cleasby ve ark 2016, Coleman ve ark 2016, Garcia-Fontana ve ark 2016, Assyov ve ark 2017).

2.5 Diyabet, Sarkopeni ve Myostatin İlişkisi

Myostatin mRNA' nın azalmış iskelet kası ekspresyonu, Tip 1 Diyabetes Mellitus' da görülen kas kütlesi kaybını önlemektedir. Myostatin mRNA' daki azalmalar, GLUT1 ve GLUT4 protein ekspresyonunu ve bir insülin tolerans testine (ITT) yanıt olarak glukoz alımını arttırmaktadır. Bu olumlu değişiklikler, eksojen insülin yokluğunda bile, istirahat kan şekeri düzeylerinde önemli azalmalara ve eşlik eden diyabetik semptomlarda belirgin azalmalara neden olmaktadır. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda myostatin inhibisyonu, insülin hassasiyetini ve kan şekeri yönetimini iyileştirmek için Tip 1 Diyabetes Mellitus' da adjuvan tedavi olarak düşünülebilir (Halmos ve Suba 2014, Cleasby ve ark 2016).

İskelet kasında insülin direnci (IR), obezite ile Tip 2 Diyabetes Mellitus arasındaki bağlantıya aracılık eden önemli bir kusurdur; bu hastalık tipik olarak daha sonraki hayatta

insanları etkiler. Obezite, insülin direnci ve sarkopeni birlikteliği ile miyostatin ilişkisini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur (Halmos ve Suba 2014, Yang 2014).

Bir diğer çalışmada ise myostatin, irisin, trigliserid düzeyi ve açlık kan şekeri arasında bazı değerlendirmeler yapılmış. Belirtilen moleküllerin hastaların metabolik durumunu iyileştirmek için eş zamanlı ve bağımsız olarak salgılandığı düşünülmüş. Fakat net bir sonuç elde etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş (Dong ve ark 2016, Garcia-Fontana ve ark 2016, Cai ve ark 2017, Kabak ve ark 2018).

Diabetes Mellitus, sadece glukoz metabolizmasını etkileyen basit bir hastalık olmamakla birlikte protein metabolizması dahil birçok biyolojik işlemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarındaki insülin eksikliği ve Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarındaki insüline yetersiz yanıtın sebebinin bulunması ihtiyacı birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bu amaçla yeni çalışmalarda myostatin ve diyabet ilişkisi araştırılmaktadır (Tsuchida 2004, Cohen ve ark 2015, Park ve ark 2015, Sharples ve ark 2016, Assyov ve ark 2017, Diaz ve ark 2018).

Biz de Tip 1 Diabetes Mellitus olan çocuklarda serum myostatin düzeyi,metabolik parametreler ve vücut kompozisyonunu değerlendirip Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuklarda sarkopeni ile olan ilişkiyi göstererek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen 6-18 yaş arası 44 hasta ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 45 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna herhangi bir nedenle Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne başvurmuş, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu, vücut ağırlığı ve boy persentil değeri normal olan, kronik hastalığı olmayan, sendromik ya da endokrinolojik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan çocuklar dahil edildi.

16 Haziran 2017 tarihinde 2017/970 sayılı karar ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hasta ve kontrol grubunda desimal yaş kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler, fizik muayene ve puberte değerlendirmesi yapıldı.

Vücut ağırlığı, sadece iç çamaşırlarının kalmasına müsaade edilerek 0,1 kg hata payıyla ölçüldü. Kilogram olarak kaydedildi. Boy ölçümü Harpenden stadiyometre (Harpenden, Holtain Limited Crymych, Dyfed) ile 0,1 cm hata payıyla yapıldı.

Boy ölçümleri, vertikal pozisyonda, çıplak ayak, ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge duvara temas edecek şekilde pozisyon sağlandıktan sonra yapıldı.

Vücut ağırlığı (kg), Boy (cm) olarak değerlendirildi. VKI hesaplandı.

$$VKI = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Vücut ağırlığı, boy ve VKI için standart sapma skoru (SDS) değerleri hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy, VKI ve bunların SDS ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil değerleri kullanılarak değerlendirildi (Neyzi ve ark 2008).

Hasta ve kontrol grubunun pubertal evrelemede Tanner evrelemesi kullanıldı (Marshall ve Tanner 1969, 1970). Tanner evre I prepubertal, evre II ve üzeri pubertal olarak kabul edildi.

Diyabetli çocukların değerlendirilmesinde rutin olarak yapılmakta olan glukoz, insülin, C-peptit, HbA1c, lipid profili (Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol), AST, ALT, kreatinin, Na, K tetkikleri alındı. Kreatinin kinaz (CPK) düzeyi

BAP desteği ile çalışıldı (BAP Proje Numarası: 181518005). Açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT düzeyleri otoanalizatr (Olympus 2500, Olympus 640, Japonya) ile açlık insülin düzeyi ELISA metodu (Seac Redim Spa Alisei, Đtalya) ile çalışıldı. Kontrol grubunda rutin olarak yapılmaktaolan glukoz,lipid profili (Total kolesterol,trigliserid,LDL kolesterol, HDL kolesterol), AST, ALT, kreatinin,Na, K tetkikleri alındı. Kontrol grubunun insulin, c-peptit, HbA1C, kreatinin kinaz (CPK) düzeyleri BAP desteği (BAP Proje Numarası: 181518005) ile çalışıldı. Hastanın tetkikleri esnasında alınan serum rneği -80 derece dolapta saklanarak hastanın onayı ile “Immundiagnostik Myostatin ELİSA Kiti” kullanılarak serum myostatin düzeyi çalışıldı. Serum myostatin düzeyi kit kılavuzundaki kullanım nerisi doğrultusunda çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubuna Tanita MC 180 cihazı ile vücut analizi yapıldı (Tanita model MC 180, MA Multi frequency body composition analyzer, UK). Yağsız vücut kütle oranı değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler “SPSS 17 paket programı” ile analiz edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk’s testlerinden yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılıma uyum göstermediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılıma uyum gösterdikleri belirtilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılıma uyum gösterdikleri durumlarda Bağımsız t Testinden (Independent t Testi) yararlanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılıma uyum göstermedikleri durumlarda parametrik olmayan (nonparametric) Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. 2x2 tablolarda gzelerdeki beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher’s Exact Test kullanılmış olup RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulanmıştır.

Ki-kare ve Korelasyon test sonuçları yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Ortalama karşılaştırma test sonuçları yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 2. Katılımcıların cinsiyetleri ve yer aldıkları gruba ilişkin ki-kare analizi sonuçları

			Grup		Toplam	Ki-kare	p
			Hasta	Kontrol			
Cinsiyet	Erkek	n	23	25	48	0,096	0,756
		%	52,3%	55,6%	53,9%		
	Kadın	n	21	20	41		
		%	47,7%	44,4%	46,1%		

Katılımcıların cinsiyetleri ile yer aldıkları grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Katılımcıların yer aldıkları grup ile puberte arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda yer alan katılımcılarda “puberte=var” oranı (%72,7), kontrol grubunda yer alan katılımcılarda “puberte=var” oranından (%57,8) yüksektir.

Tablo 3. Normal dağılıma uyum gösteren değişkenler açısından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin bağımsız t testi sonuçları

		N	Ortalama	ss.	Min	Max	t	p
HbA1c (%)	Hasta	44	10,25	1,85	6,60	14,70	17,729	0,001*
	Kontrol	45	5,23	0,32	4,50	6,00		
CPK (u/L)	Hasta	44	90,70	36,72	30	195	-2,142	0,035*
	Kontrol	45	114,67	64,70	42	470		
Boy SDS	Hasta	44	0,13	1,10	-2,06	3,13	2,851	0,005*
	Kontrol	45	-0,50	0,97	-2,57	1,70		
VKI (kg/m ²)	Hasta	44	18,62	3,33	11,20	26,80	1,13	0,258
	Kontrol	45	17,83	3,15	13,61	28,37		
Yaş	Hasta	44	12,89	2,55	7,10	17,33	1,378	0,172
	Kontrol	45	12,08	2,96	6,40	17,40		
Ağırlık SDS	Hasta	44	0,16	0,88	-1,97	1,79	2,889	0,005*
	Kontrol	45	-0,44	1,06	-2,35	1,89		
Yağsız Kütle Oranı	Hasta	44	81,11	5,77	16,70	61,30	-0,137	0,89
	Kontrol	45	81,28	5,82	14,10	66,40		

Hasta ve kontrol grupları arasında “HbA1c” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “HbA1c” değeri (%10,25), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “HbA1c” değerinden (%5,23) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “CPK” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “CPK” değeri (90,70 u/L), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “CPK” değerinden (114,67 u/L) anlamlı derecede düşüktür.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Yaş” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grupları arasında “AST” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “AST” değeri (18,75 U/L), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “AST” değerinden (22,64 U/L) anlamlı derecede düşüktür.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Boy SDS” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Boy SDS” değeri (0,13), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Boy SDS” değerinden (-0,50) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Ağırlık SDS” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Ağırlık SDS” değeri (0,16), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Ağırlık SDS” değerinden (-0,43) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Üre”, “K”, “HDL”, “LDL” ve “VKI” değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4. Normal dağılıma uyum göstermeyen değişkenler açısından gruplar arasındaki farklılığa ilişkin Mann Whitney testi sonuçları

		n	Ortalama	ss.	Min	Max	Sıra Ort.	Z	p
Myostatin (ng/ml)	Hasta	44	33,17	15,12	2,48	61,51	62,09	-6,171	0,001*
	Kontrol	45	13,60	10,83	1,14	69,38	28,29		
Glukoz (mg/dl)	Hasta	44	222,57	155,61	47	754	59,34	-5,181	0,001*
	Kontrol	45	91,73	9,06	75	112	30,98		
C-peptid (ng/ml)	Hasta	44	0,40	0,52	0,10	2,40	25,09	-7,206	0,001*
	Kontrol	45	2,18	1,64	0,65	8,65	64,47		
İnsülin (µIU/ml)	Hasta	44	22,17	25,43	2,00	138,0	48,03	-1,097	0,273
	Kontrol	45	14,90	16,98	2,00	77,70	42,03		
Ağırlık (kg)	Hasta	44	46,24	13,92	21,5	72	52,55	-2,742	0,006*
	Kontrol	45	38,77	13,95	18,0	90,0	37,62		
Boy (cm)	Hasta	44	152,63	16,65	117,8	184,5	50,88	-2,121	0,034*
	Kontrol	45	145,16	15,59	111,6	178,1	39,26		
VKI SDS	Hasta	44	0,21	0,81	-1,87	2,10	50,91	-2,134	0,033*
	Kontrol	45	-0,32	1,09	-2,96	1,65	39,22		

Hasta ve kontrol grupları arasında “Myostatin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Myostatin” değeri (33,17 ng/ml), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Myostatin” değerinden (13,60 ng/ml) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Glukoz” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Glukoz” değeri (222,57 mg/dl), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Glukoz” değerinden (91,73 mg/dl) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “C-peptid” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “C-peptid” değeri (0,40 ng/ml), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “C-peptid” değerinden (2,18 ng/ml) anlamlı derecede düşüktür.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Kreatinin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Kreatinin” değeri (0,69 mg/dl), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Kreatinin” değerinden (0,63 mg/dl) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Na” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Na” değeri (138,05 mmol/L), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Na” değerinden (139,27 mmol/L) anlamlı derecede düşüktür.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Ağırlık” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Ağırlık” değeri (46,24 kg), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Ağırlık” değerinden (38,77 kg) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “Boy” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Boy” değeri (152,63 cm), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “Boy” değerinden (145,16 cm) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “VKI SDS” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “VKI SDS” değeri (0,21), kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait ortalama “VKI SDS” değerinden (-0,32) anlamlı derecede yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında “İnsülin”, “AST”, “ALT”, “Kolesterol”, “Trigliserid” ve “VLDL” değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 5. Katılımcıların yer aldıkları grup ve cinsiyetlerine göre myostatin değerleri arasındaki farklılığa ilişkin Mann Whitney test sonuçları

	Grup	Cinsiyet	n	Ortalama	ss.	Min	Max	Sıra Ort.	Z	p
Myostatin (ng/ml)	Hasta	Erkek	23	32,17	14,52	9,04	61,51	21,54	-0,517	0,605
		Kadın	21	34,26	16,05	2,48	57,81	23,55		
	Kontrol	Erkek	25	13,23	7,39	1,14	26,46	24,14	-0,651	0,515
		Kadın	20	14,08	14,22	3,14	69,38	21,58		

Hasta grubunda yer alan katılımcıların cinsiyetleri arasında “Myostatin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların cinsiyetleri arasında “Myostatin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grubunda yer alan katılımcıların puberte durumları arasında “Myostatin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların puberte durumları arasında “Myostatin” değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6. Hasta veya Kontrol grubunda yer alan katılımcıların Myostatin değerleri ile HbA1c, C_PEPTİD, İnsülin ve CPK değişkenleri arasındaki ilişkiye ait korelasyon testi sonuçları

		Myostatin (Hasta)	Myostatin (Kontrol)
HbA1c (%)	r	,200	,012
	p	,194	,937
C-peptid (ng/ml)	r	-,017	,015
	p	,913	,924
İnsülin (μ IU/ml)	r	-,045	-,062
	p	,774	,687
CPK (u/L)	r	-,128	,029
	p	,406	,852

Katılımcıların myostatin değerleri ile “HbA1c”, “C-peptid”, “İnsülin” ve “CPK” değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biri olan Tip 1 Diabetes Mellitus, insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımı neticesinde oluşan insülin eksikliği nedeniyle meydana gelir (Mayer-Davis ve ark 2009, Liu ve ark 2010, Dabelea ve ark 2011, Kaminski ve ark 2013). Diabetes Mellitus, sadece glukoz metabolizmasını etkileyen basit bir hastalık olmamakla birlikte protein metabolizması dahil birçok biyolojik işlemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Atkinson ve ark 2014).

İnsülin eksikliği nedeniyle meydana gelen Tip 1 Diabetes Mellitusve hücrelerin insüline yetersiz yanıtı sonucu oluşan Tip 2 Diabetes Mellitusaçısından birçok çalışma yapılmaktadır. Güncel çalışmalarda, sarkopeni belirteci olan myostatin ile diyabet ilişkisi araştırılmaktadır ancak bu çalışmalar erişkin yaş grubundadır (Assyov et al., 2017; Cohen, Nathan, & Goldberg, 2015; Diaz, Gonzalez, Gannar, Perez, & de Leon, 2018; Park, Park, & Sweeney, 2015; Sharples, Stewart, & Seaborne, 2016; Tsuchida, 2004).

Sarkopeni prevalansı, çalışılan etnik ve sosyoekonomik gruba göre büyük ölçüde değişmektedir; 60 ila 70 yaşlarındaki kişilerde %5 ile %13 ve 80 yaş ve üzerindeki kişilerde %50' ye varan yaygınlık tahminleri vardır (Morley ve ark 2014). Ancak çocukluk çağında prevalans bildirilmemiştir. Sarkopeni nedenleri genellikle multifaktöriyeldir. Sarkopeni, Tip 2 Diabetes Mellitus' lu (genellikle 50 ile 60 yaş arası) kişilerde daha erken görülür ve diyabetli bireylerde artmış kırılabilirlik ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Park ve ark 2007, Leenders ve ark 2013, Morley ve ark 2014, Bianchi ve Volpato 2016, Zaslavsky ve ark 2016). HbA1c, % 8.5' den büyük olan Diabetes Mellitus' lu bireylerde sarkopeni olması daha muhtemeldir (Yoon ve ark 2016). Kas kaybının insülin reseptörlerinin kaybına yol açığının, zayıf diyabet kontrolü ve sarkopeni birlikteliğini açıkladığının bilinmesi önemlidir. Diyabette kas kaybının diğer nedenleri, obezite ile ilişkili nöropati (hem sinir girişinde azalma hem de fiziksel aktivitede azalma), düşük testosterondur (Yeap ve ark 2009, Holmboe ve ark 2016).

Kas gelişimini engellediği gösterilmiş olan, metabolizma üzerinde potansiyel istenmeyen etkileri olan myostatin TGF- β grubundan bir myokindir. Bu protein myositlerden salınarak myogenezi, kas hücre gelişimini ve farklılaşmasını engellemek için kas hücrelerinin otokrin fonksiyonu üzerine etki eder. Yetişkin hasta popülasyonunda yapılan birçok çalışmada sarkopeni belirteci olarak çalışılmıştır. Myostatin delesyonu veya

sekestrasyonunun kas hipertrofisine, obezitede azalmaya ve insulin direncinde azalmaya yol açtığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Farelerde yapılan birkaç çalışma myostatin inhibisyonunun glukoz metabolizması üzerindeki faydalarını göstermiştir. Tip 1 Diabetes Mellitus' da görülen iskelet kasının belirgin kaybı, metabolik durumu daha da kötüleştirir (Workeneh ve Bajaj 2013, Cleasby ve ark 2016, Assyov ve ark 2017).

Obezite, insülin Direnci ve sarkopeni birlikteliği ile miyostatin ilişkisini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur (Srikanthan ve Karlamangla 2011, Kim ve ark 2013, Moon 2014).

Bir diğer çalışmada ise miyostatin, irisin, trigliserid düzeyi ve açlık kan şekeri arasında bazı değerlendirmeler yapılmış. Belirtilen moleküllerin hastaların metabolik durumunu iyileştirmek için eş zamanlı ve bağımsız olarak salgılandığı düşünülmüş. Fakat net bir sonuç elde etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Dong ve ark 2016, Garcia-Fontana ve ark 2016, Cai ve ark 2017, Kabak ve ark 2018).

Miyostatin inhibisyonu, insülin hassasiyetini ve kan şekeri yönetimini iyileştirmek için Tip1 Diabetes Mellitus' da adjuvan tedavi olarak düşünülebilir (Smith ve Lin 2013, Grossmann 2014, Padhi ve ark 2014). Tip 1 Diabetes Mellitus' lu hastalarda serum miyostatin düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında "Miyostatin" değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen hastalarda serum miyostatin düzeyleri artmaktadır.

Çalışmaya alınan hasta grup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve puberte açısından istatistiksel önemli farklılık olmaması çalışma sonuçlarının güvenilir yorumlanmasını sağlamaktadır.

Çalışmada incelenen diğer parametrelerin miyostatin ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde; "HbA1c", "C-peptid", "İnsülin", "CPK", "puberte durumu", "cinsiyet" ile miyostatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kas kütlesi ve kas gücü, kronik hastalıklarda kas patolojilerinin önemli bir belirleyicisidir. Sarkopeni, düşük kas kütlesi varlığında düşük kas fonksiyonu (yürüme hızı veya kavrama gücü) olarak tanımlanır. Bir sarkopeni belirteci olan miyostatin ile hasta ve kontrol gruplarının yağsız vücut kütle oranı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık bulunmamaktadır. Bu durum literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle vaka sayısının azlığından da kaynaklanıyor olabilir. Bir diğ er sebep de çocukluk yaş grubunda maksimum kas kü tlesi kazanımı tamamlanmadığı için olabilir. Literatürde diğ er kronik hastalıklar ile myostatin ilişkini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak çocukluk çağ ında Tip 1 Diabetes Mellitus' lu hastalarda çalışma bulunmamaktadır.

Chen ve arkadaşları ise yaptıkları Tip 1 Diabetes Mellitus' lu hayvan çalışmasında insü lin eksikliği durumunda myostatin ekspresyonunun artmasının kas atrofisine katkıda bulunacağını vurgulamışlar(Chen ve ark 2009).

Yapılan diğ er çalışmalar Tip 2 Diabetes Mellitus' lu erişkin hastalarda idi.Wang ve arkadaşları Tip 2 Diabetes Mellitus' lu erişkin hastalarda myostatin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Hastalık patogenezinde rol alabileceğini ve hastalık için bir biyomarker olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (Wang ve ark 2012).

Brandt ve arkadaşlarının çalışmasında kas myostatin mRNA seviyesi kontrol grubuna oranla 1,4 kat daha yüksek bulunmuş ve myostatin metabolizması üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (Brandt ve ark 2012).

Zhang ve arkadaşları, anti-miyostatin peptit antikor enjeksiyonunu kullanarak myostatin'in bloke edildiği, kronik böbrek hastalığı olan farelerde vücut kü tlesinin arttığını ve kas atrofisini önlendiğini gösterdi (Zhang ve ark 2011). Yano ve arkadaşları, Serum myostatin düzeylerinin kronik böbrek hastalığının başlangıç evrelerinde yükselme eğiliminde olduğunu gösterdi (Yano ve ark 2015). Buna karşın Han ve arkadaşları, 60 hemodiyaliz hastasında miyostatin düzeylerini sağlıklı katılımcılardan daha düşük bulmuştur. Vücut ağırlığı, VKI, kas kü tlesi ve kavrama gücü hemodiyaliz hastalarında düşüş eğilimi gösterdi. Biyoimpedans analizi ile muskü ler kü tle değerlendirdi ve kas kü tlesi de değı l serum myostatin düzeyleri ile kavrama gücü arasındaki ilişkiyi buldu (Han ve ark 2011).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu birbiri ile kıyaslandığında ise "Glukoz", "C-peptid", "HbA1c", "AST", "Ağırlık", "Ağırlık SDS", "Boy SDS" parametreleri açısından $p<0,01$; "VKI SDS", "Boy", "Kre", "Na", "CPK" parametreleri açısından $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

HbA1c düzeyi ve glukoz beklenildiği gibi diyabetli olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,01$). C-peptid düzeyi ise anlamlı dercede düşüktü ($p=0,01$). Daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada olguların son 1 yıldaki HbA1c değerleri $\%9,74\pm 2,5$ olarak saptanmıştı (Akyürek N., 2015). Çalışmamızda ise HbA1c ortalama değeri $\%10,25\pm 1,85$ olup glisemik kontrol kötü olarak yorumlanmıştır.

CPK düzeyi ise hasta grubunda düşüktü ($p=0,035$). CPK düzeyinin kas kütlesi miktarı ile ilişkili olduğu düşünülürse her ne kadar myostatin düzeyi ile CPK arasında kuvvetli korelasyon olmasa da hasta grubunda kas kütlelerinin daha düşük olduğu sonucuna varabiliriz. AST düzeyinin de kontrol grubunda daha yüksek olması bu hipotezimizi destekler niteliktedir.

Hasta ve kontrol grubunda “Boy SDS”, “ağırlık” ve “ VKI SDS” değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Kontrol grubunun değerleri daha düşüktü. Yakın değerlerde olsa da hasta grubunun yaşının daha büyük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Myostatin düzeyinin metabolik tüm değişkenler ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HbA1c düzeyi ile pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Bu durum, kötü glisemik kontrolün kas kaybına yol açabileceği tezini desteklemektedir. Literatürde Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubunda benzer çalışma bulunmadığı için verilerimizin ön sonuçlar olarak önemli olduğu kanaatindeyiz. Daha geniş hasta serileri ile yapılacak olan yeni çalışmalar myostatin ile Tip 1 Diabetes Mellitus ilişkisini patolojik mekanizmaları ile ortaya çıkaracaktır.

Biyoempedans analizleri sonucunda da myostatin ile yağsız vücut kütle oranı arasındaki negatif ilişki olması Tip 1 Diabetes Mellitus’ lu çocuk ve adolesanlarda yüksek serum myostatinin düzeylerinin diyabetik sarkopeni belirteci olarak kullanılabileceğini ve diyabetik sarkopeninin tedavisinde myostatine yönelik terapötik çalışmaların gerekliliğini önermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tip 1 Diabetes Mellitus' lu çocuk hastalarda serum myostatin düzeyi artmış ve yağsız vücut kütle oranı azalmış bulunmuştur. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu çocuklarda geniş vaka sayısı ile ileri çalışmaların yapılması kas kütlesi, myostatin düzeyi ve glisemik kontrole etkisi ile ilgili olası yeni patofizyolojik mekanizmaların öne sürülmesinde ve hastaların klinik takibinde yol gösterici olabilir. Çalışmamız bir ön çalışma niteliğinde olup çalışmaya dahil edilen hastaların sadece Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı' nda izlenen Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile takipli hastalardan seçilmiş olması ve vaka sayısının az olması çalışmamızı kısıtlayan unsurlardır. Ancak bu çalışmanın benzer, çok merkezli çalışmalara yol göstereceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

2017. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40, Suppl 1, S11-s24.
- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, 2007. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, 5, 1-10.
- Abbasi A, Juszczik D, van Jaarsveld CH, Gulliford MC, 2017. Body mass index and incident type 1 and type 2 diabetes in children and young adults: a retrospective cohort study. *Journal of the Endocrine Society*, 1, 5, 524-37.
- Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE, 2009. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*, 58, 9, 2137-47.
- Akesen E, Turan S, Güran T, Atay Z, Save D, Bereket A, 2011. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6–18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatric diabetes*, 12, 6, 567-71.
- Akyürek N, Atabek ME, Ekliloğlu BS, 2015. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 9, 4.
- Alemzadeh R, Ali O, Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R, 2011. *Nelson textbook of pediatrics*.
- Ali K, Harnden A, Edge JA, 2011. Type 1 diabetes in children. *Bmj*, 342, d294.
- Allen C, Palta M, D'Alessio DJ, 1991. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*, 40, 7, 831-6.
- Association AD, 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37, Supplement 1, S81-S90.
- Association AD, 2018. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41, Supplement 1, S13-S27.
- Assyov YS, Velikova TV, Kamenov ZA, 2017. Myostatin and carbohydrate disturbances. *Endocrine research*, 42, 2, 102-9.
- Atkinson MA, Bowman MA, Kao K-J, Campbell L, Dush PJ, Shah SC, Simell O, Maclaren NK, 1993. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin-dependent diabetes. *New England Journal of Medicine*, 329, 25, 1853-8.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*, 358, 9277, 221-9.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW, 2014. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383, 9911, 69-82.
- Bach JF, Chatenoud L, 2012. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2, 2, a007799.
- Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, Hoffman M, Slover R, Eisenbarth GS, Norris JM, Klingensmith GJ, Rewers M, 2004. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes care*, 27, 6, 1399-404.
- Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Nierras C, Plagnol V, Pociot F, Schuilenburg H, Smyth DJ, Stevens H, Todd JA, Walker NM, Rich SS, 2009. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature genetics*, 41, 6, 703-7.
- Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N, 2011. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-S61. *Diabetes Care*, 34, 5, e53; author reply e4.
- Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB, Jr., Lawrence JM, Linder B, Liu LL, Marcovina SM, Rodriguez BL, Williams D, Dabelea D, 2009. Diabetes in non-

- Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2, S102-11.
- Bianchi L, Volpato S, 2016. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta diabetologica*, 53, 6, 879-89.
- Bishay RH, Greenfield JR, 2016. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. *The Medical journal of Australia*, 205, 10, 480-5.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G, 2010. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464, 7293, 1293-300.
- Bonifacio E, 2013. Targeting innate immunity in type 1 diabetes: strike one. *Lancet* (London, England), 381, 9881, 1880-1.
- Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P, 2012. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*, 7, 5, e37236.
- Bratina N, Forsander G, Annan F, Wysocki T, Pierce J, Calliari LE, Pacaud D, Adolfsson P, Dovc K, Middlehurst A, Goss P, Goss J, Janson S, Acerini CL, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 287-301.
- Bry L, Chen PC, Sacks DB, 2001. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clinical chemistry*, 47, 2, 153-63.
- Cai C, Qian L, Jiang S, Sun Y, Wang Q, Ma D, Xiao G, Li B, Xie S, Gao T, Chen Y, Liu J, An X, Cui W, Li K, 2017. Loss-of-function myostatin mutation increases insulin sensitivity and browning of white fat in Meishan pigs. *Oncotarget*, 8, 21, 34911-22.
- Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Butler AE, Chapman NM, Frisk G, Gianani R, Giepmans BN, von Herrath MG, Hyöty H, Kay TW, Korsgren O, Morgan NG, Powers AC, Pugliese A, Richardson SJ, Rowe PA, Tracy S, In't Veld PA, 2013. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia*, 56, 11, 2541-3.
- Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, Sherr JL, Martin M, Weinzimer SA, 2012. The alteration of aspart insulin pharmacodynamics when mixed with detemir insulin. *Diabetes Care*, 35, 4, 690-2.
- Cengiz E, Tamborlane WV, Martin-Fredericksen M, Dziura J, Weinzimer SA, 2010. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 33, 5, 1009-12.
- Chen Y, Cao L, Ye J, Zhu D, 2009. Upregulation of myostatin gene expression in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice is attenuated by insulin. *Biochemical and biophysical research communications*, 388, 1, 112-6.
- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM, 2006. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*, 55, 12, 3556-65.
- Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ, 2016. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *The Journal of endocrinology*, 229, 2, R67-81.
- Codner E, Acerini CL, Craig ME, Hofer SE, Maahs DM, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 5-6.

- Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL, 2015. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nature reviews. Drug discovery*, 14, 1, 58-74.
- Coleman SK, Rebalka IA, D'Souza DM, Deodhare N, Desjardins EM, Hawke TJ, 2016. Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type 1 diabetes. *Scientific reports*, 6, 32495.
- Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Pociot F, Todd JA, Rich SS, 2005. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*, 54, 10, 2995-3001.
- Conrad B, Trucco M, 1994. Superantigens as etiopathogenetic factors in the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews*, 10, 4, 309-38.
- Craig ME, Nair S, Stein H, Rawlinson WD, 2013. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatric diabetes*, 14, 3, 149-58.
- Dabelea D, 2009. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet (London, England)*, 373, 9680, 1999-2000.
- Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B, 2007. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama*, 297, 24, 2716-24.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF, 2014. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 311, 17, 1778-86.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Fujimoto W, Klingensmith GJ, Lawrence JM, Linder B, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Dolan LM, 2011. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 34, 7, 1628-33.
- Daneman D, 2006. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 367, 9513, 847-58.
- Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF, 1997. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Archives of disease in childhood*, 76, 2, 118-20.
- Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik JA, Hilliard ME, Northam E, Acerini CL, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 237-49.
- Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT, 2013. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 5, 2, 98.
- Diaz BB, Gonzalez DA, Gannar F, Perez MCR, de Leon AC, 2018. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology letters*, 203, 1-5.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 105-14.
- Dong J, Dong Y, Dong Y, Chen F, Mitch WE, Zhang L, 2016. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *International journal of obesity (2005)*, 40, 3, 434-42.
- Dorman JS, LaPorte RE, Stone RA, Trucco M, 1990. Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 19, 7370-4.

- Ehehalt S, Gauger N, Blumenstock G, Feldhahn L, Scheffner T, Schweizer R, Neu A, 2010. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes*, 11, 7, 446-9.
- Eisenbarth GS, 2007. Update in type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92, 7, 2403-7.
- Eisenbarth GS, 2010. Banting Lecture 2009: An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes*, 59, 4, 759-74.
- Elding Larsson H, Vehik K, Gesualdo P, Akolkar B, Hagopian W, Krischer J, Lernmark Å, Rewers M, Simell O, She JX, 2014. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatric diabetes*, 15, 2, 118-26.
- Falck A, Laatikainen L, 1998. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 76, 2, 238-40.
- Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC, 2008. [Autonomic neuropathy: a high risk complication for type 1 diabetes mellitus]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 52, 2, 398-406.
- Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM, 2013. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA pediatrics*, 167, 9, 808-15.
- Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, Avila-Rubio V, Munoz-Garach A, Rozas-Moreno P, Munoz-Torres M, 2016. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine*, 52, 1, 54-62.
- Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS, 2008. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31, 9, 1892-7.
- Goldacre RR, 2018. 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*, 61, 3, 616-25.
- Grossmann M, (2014). *Myostatin inhibition: a new treatment for androgen deprivation-induced sarcopenia?*, Oxford University Press.
- Guo SW, Tuomilehto J, 2002. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*, 23, 4, 323-34.
- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D, 2005. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics*, 52, 6, 1553-78.
- Halmos T, Suba I, 2014. [The secretory function of skeletal muscles and its role in energy metabolism and utilization]. *Orvosi hetilap*, 155, 37, 1469-77.
- Han DS, Chen YM, Lin SY, Chang HH, Huang TM, Chi YC, Yang WS, 2011. Serum myostatin levels and grip strength in normal subjects and patients on maintenance haemodialysis. *Clinical endocrinology*, 75, 6, 857-63.
- Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH, 2013. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*, 310, 4, 427-8.
- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, Castano L, Carlsson A, Raile K, Chi DV, Ellard S, Craig ME, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 47-63.
- Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA, Willemen SJ, Franken KL, van Rood JJ, de Vries RR, Chaudhuri A, Behan PO, Drijfhout JW, 2001. Cytomegalovirus in

- autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 7, 3988-91.
- Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, Scheike T, Thuesen BH, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M, 2016. Low testosterone: a risk marker rather than a risk factor for type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101, 8, 3180-90.
- Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, Scheike T, Thuesen BH, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM, 2016. Low Testosterone: A Risk Marker Rather Than a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101, 8, 3180-90.
- Hummel K, McFann KK, Realsen J, Messer LH, Klingensmith GJ, Chase HP, 2012. The increasing onset of type 1 diabetes in children. *The Journal of pediatrics*, 161, 4, 652-7.e1.
- Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, Koskela P, Roivainen M, Leinikki P, Hovi T, 1995. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes*, 44, 6, 652-7.
- Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, Lawrence JM, Liese AD, Liu LL, Mayer-Davis EJ, Rodriguez BL, Standiford D, 2012. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*, 35, 12, 2515-20.
- Insel RA, Dunne JL, Ziegler AG, 2015. General population screening for type 1 diabetes: has its time come? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22, 4, 270-6.
- Jasinski CF, Rodriguez-Monguio R, Tonyushkina K, Allen H, 2013. Healthcare cost of type 1 diabetes mellitus in new-onset children in a hospital compared to an outpatient setting. *BMC Pediatrics*, 13, 1, 55.
- K TSGK MmkhfVSMBDDJKJPÅH, 2011. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR)–. *The American journal of clinical nutrition*, 94, suppl_6, 1814S-20S.
- Kabak B, Belviranlı M, Okudan N, 2018. Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 35, 3.
- Kaminski BM, Klingensmith GJ, Beck RW, Tamborlane WV, Lee J, Hassan K, Schatz D, Kollman C, Redondo MJ, 2013. Body mass index at the time of diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children. *The Journal of pediatrics*, 162, 4, 736-40.e1.
- Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, 1999. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. Diabetes Care*, 22, 7, 1066-70.
- Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E, 2018. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13, 1, e0190676.
- Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin T, 2003. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care*, 26, 10, 2865-70.
- Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH, 2013. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance,

- inflammation, and vitamin D status: the Korean sarcopenic Obesity Study. *Clinical endocrinology*, 78, 4, 525-32.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T, 2010. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*, 53, 12, 2487-95.
- Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, Ruokoranta T, Lecouturier V, André P, Harju R, 2014. Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*, 63, 2, 446-55.
- Lamb MM, Simpson MD, Seifert J, Scott FW, Rewers M, Norris JM, 2013. The association between IgG4 antibodies to dietary factors, islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *PloS one*, 8, 2, e57936.
- Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, Van Kranenburg J, Nilwik R, Van Loon LJ, 2013. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14, 8, 585-92.
- Liese AD, Lawson A, Song HR, Hibbert JD, Porter DE, Nichols M, Lamichhane AP, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Standiford D, Liu L, Hamman RF, D'Agostino RB, Jr., 2010. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions. *Health & place*, 16, 3, 547-56.
- Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, Dabelea D, Hamman R, Waitzfelder B, Kahn HS, 2010. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*, 11, 1, 4-11.
- Lönnrot M, Lynch KF, Larsson HE, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, Burkhardt BR, Briese T, Hagopian WA, She J-X, 2017. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia*, 60, 10, 1931-40.
- Mahmud FH, Elbarbary NS, Frohlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME, 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27, 275-86.
- Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S, 2003. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 92, 6, 737-9.
- 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.
- Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R, Jr., Imperatore G, Lawrence JM, Liu L, Marcovina S, 2009. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2, S99-101.
- Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lawrence JM, 2017. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine*, 377, 3, 301.
- McKee A, Morley JE, Matsumoto AM, Vinik A, 2017. SARCOPENIA: AN ENDOCRINE DISORDER? *Endocrine practice : official journal of the American College of*

- Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 23, 9, 1140-9.
- Miles HL, Acerini CL, 2008. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatric drugs*, 10, 3, 163-76.
- Monaghan M, Helgeson V, Wiebe D, 2015. Type 1 diabetes in young adulthood. *Current diabetes reviews*, 11, 4, 239-50.
- Moon S-S, 2014. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocrine journal*, 61, 1, 61-70.
- Morley JE, Anker SD, von Haehling S, (2014). Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014, Springer.
- Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Mañas L, Sinclair AJ, 2014. Frailty, sarcopenia and diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15, 12, 853-9.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, 2008. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51, 1, 1-14.
- O'connell M, Donath S, Cameron F, 2007. Major increase in Type 1 diabetes—no support for the Accelerator Hypothesis. *Diabetic medicine*, 24, 8, 920-3.
- Padhi D, Higano CS, Shore ND, Sieber P, Rasmussen E, Smith MR, 2014. Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99, 10, E1967-E75.
- Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C, 2017. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33, 2.
- Park SE, Park CY, Sweeney G, 2015. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 52, 4, 180-90.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, De Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, 2007. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: The Health, Aging and Body Composition Study. *Diabetes care*.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, 2009. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England)*, 373, 9680, 2027-33.
- Pietro Paolo M, Towns R, Eisenbarth GS, 2012. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2, 10.
- Pippitt K, Li M, Gurgle HE, 2016. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American family physician*, 93, 2, 103-9.
- Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI, 2006. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *The Journal of pediatrics*, 148, 3, 366-71.
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T, 2008. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *The New England journal of medicine*, 359, 26, 2849-50.

- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U, 1993. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 329, 5, 304-9.
- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM, 2014. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 15 Suppl 20, 102-14.
- Romero-Aroca P, Mendez-Marin I, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Santos-Blanco E, 2010. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Current diabetes reviews*, 6, 2, 88-101.
- Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G, 1999. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 42, 9, 1055-9.
- Samuelsson U, Sadauskaite V, Padaiga Z, Ludvigsson J, 2004. A fourfold difference in the incidence of type 1 diabetes between Sweden and Lithuania but similar prevalence of autoimmunity. *Diabetes research and clinical practice*, 66, 2, 173-81.
- Sharples AP, Stewart CE, Seaborne RA, 2016. Does skeletal muscle have an 'epi'-memory? The role of epigenetics in nutritional programming, metabolic disease, aging and exercise. *Aging cell*, 15, 4, 603-16.
- Sherr J, Tamborlane WV, Xing D, Tsalikian E, Mauras N, Buckingham B, White NH, Arbelaez AM, Beck RW, Kollman C, Ruedy K, 2012. Achievement of target A1C levels with negligible hypoglycemia and low glucose variability in youth with short-term type 1 diabetes and residual beta-cell function. *Diabetes Care*, 35, 4, 817-20.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N, 2005. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 28, 1, 186-212.
- Sima AA, Zhang W, Grunberger G, 2004. Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide. *Experimental diabetes research*, 5, 1, 65-77.
- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE, 2017. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66, 2, 241-55.
- Skyler JS, Sosenko JM, 2013. The evolution of type 1 diabetes. *Jama*, 309, 23, 2491-2.
- Smith RC, Lin BK, 2013. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Current opinion in supportive and palliative care*, 7, 4, 352.
- Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E, 2000. Classification of Diabetes Mellitus. In: *Endotext*. Eds: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., p.
- Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, Irkec M, Orhan M, Aslan U, 2005. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea*, 24, 5, 531-7.
- Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, Beam CA, Boulware DC, Rafkin L, Schatz D, Eisenbarth G, 2013. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 36, 9, 2615-20.

- Srikanthan P, Karlamangla AS, 2011. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 9, 2898-903.
- Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, Atkinson MA, 2013. Recent Lessons Learned From Prevention and Recent-Onset Type 1 Diabetes Immunotherapy Trials. *Diabetes*, 62, 1, 9-17.
- Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ, 2005. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes care*, 28, 2, 296-300.
- Svoren BM, Butler D, Levine BS, Anderson BJ, Laffel LM, 2003. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 112, 4, 914-22.
- Svoren BM, Jospe N, 2016. Type1 diabetes mellitus (immune mediated). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2763-83.
- Symon DK, Hennessy E, Smail P, 1984. Smoked foods in the diets of mothers of diabetic children. *The Lancet*, 324, 8401, 514.
- Taniguchi H, Lowe CE, Cooper JD, Smyth DJ, Bailey R, Nutland S, Healy BC, Lam AC, Burren O, Walker NM, 2006. Discovery, linkage disequilibrium and association analyses of polymorphisms of the immune complement inhibitor, decay-accelerating factor gene (DAF/CD55) in type 1 diabetes. *BMC genetics*, 7, 1, 22.
- Thomas HR, Gitelman SE, 2013. Altering the course of type 1 diabetes: an update on prevention and new-onset clinical trials. *Pediatric diabetes*, 14, 5, 311-21.
- Tillil H, Köbberling J, 1987. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*, 36, 1, 93-9.
- Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, Halperin I, Vachon B, Ramsay T, Manns B, Tonelli M, Shojania K, 2012. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379, 9833, 2252-61.
- Tsuchida K, 2004. Activins, myostatin and related TGF-beta family members as novel therapeutic targets for endocrine, metabolic and immune disorders. *Current drug targets. Immune, endocrine and metabolic disorders*, 4, 2, 157-66.
- Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L, 2014. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *The Lancet*, 383, 9922, 1084-94.
- Tuomilehto J, 2013. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Current diabetes reports*, 13, 6, 795-804.
- Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, 1995. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*, 38, 8, 975-82.
- Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC, 2001. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocrine reviews*, 22, 5, 706-17.
- Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, Rewers M, Dabelea D, 2007. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*, 30, 3, 503-9.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R, 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 26, 5, 1553-79.
- Waldhor T, Schober E, Karimian-Teherani D, Rami B, 2000. Regional differences and temporal incidence trend of Type I diabetes mellitus in Austria from 1989 to 1999: a nationwide study. *Diabetologia*, 43, 11, 1449-50.

- Wang F, Liao Y, Li X, Ren C, Cheng C, Ren Y, 2012. Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 32, 4, 534-9.
- Wang PH, 1993. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet (London, England)*, 342, 8864, 129.
- Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, Mu Y, Jia W, 2018. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj*, 360, j5295.
- Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, DiMeglio LA, Gitelman SE, Gottlieb PA, Herold KC, Lovell DJ, Orchard TJ, Ryan CM, Schatz DA, Wandler DS, Greenbaum CJ, 2015. Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report. *Diabetes Care*, 38, 10, 1975-85.
- Wilkin T, 2001. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 44, 7, 914-22.
- Workeneh B, Bajaj M, 2013. The regulation of muscle protein turnover in diabetes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45, 10, 2239-44.
- Yamagishi S, Ueda S, Matsui T, Nakamura K, Okuda S, 2008. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Current pharmaceutical design*, 14, 10, 962-8.
- Yang J, 2014. Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Progress in molecular biology and translational science*, 121, 133-63.
- Yano S, Nagai A, Isomura M, Yamasaki M, Kijima T, Takeda M, Hamano T, Nabika T, 2015. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function:Shimane CoHRE Study. *PLoS One*, 10, 10, e0141035.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishniah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY, 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35, 3, 556-64.
- Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L, Norman PE, 2009. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study. *European journal of endocrinology*, 161, 4, 591-8.
- Yoon JW, Ha YC, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, Park YJ, Lim JY, Kim KW, Park KS, Jang HC, 2016. Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes & metabolism journal*, 40, 2, 140-6.
- Zaslavsky O, Woods NF, LaCroix AZ, Cauley JA, Johnson KC, Cochrane BB, Sagi SZ, 2016. Identification of Risk Factors for Mortality and Poor-Quality-of-Life Survival in Frail Older Women Participating in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64, 4, 831-7.
- Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, Song Y, Min H, Wang X, Du J, Mitch WE, 2011. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25, 5, 1653-63.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS, 2013. Seroconversion to multiple

islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama*, 309, 23, 2473-9.

