

Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Glisemik Kontrolü Etkileyen Faktörler

Factors Influencing Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes

Seher Çakır, Halil Sağlam*,
Taner Özgür**, Erdal Eren*,
Ömer Tarım*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve
Beslenme Bilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ömer Tarım
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, 16059, Görükle,
Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 442 88 86
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: omer@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Giriş: Tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrol etkileyen çok sayıda faktör söz konusudur. Bu çalışmada, tip 1 diabetes mellituslu (DM) çocuklarda metabolik kontrolü etkileyen faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tip 1 DM tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arasında 200 hastaya sosyodemografik özelliklerini ve hastalıkla ilgili bilgilerini içeren sorulardan oluşan bir anket formu uygulanmış ve hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenerek hastaların laboratuvar bulguları ve tıbbi tedavi bilgileri elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 104 (%52) kız ve 96 (%48) erkek olmak üzere toplam 200 tip 1 diyabetli çocuk dahil edilmiştir. Hastaların ortalama HbA1c değeri %8,8 (6-15), ortalama yaşı 11,7 ($\pm 4,26$) yıl ve ortalama diyabet süresi 3,8 yıl (6 ay-14 yıl) olarak bulunmuştur. Tüm hastaların %89'u, 12-18 yaş arası hastaların ise tamamı yoğun insülin tedavisi kullanmakta idi. Ortalama insülin dozu $0,84 \pm 0,19$ ü/kg/gün ve vücut kitle indeksi (VKİ) z-skor ortalaması $-0,06 \pm 1,19$ olarak saptandı. HbA1c ile insülin dozu arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,27$ $p<0,01$) saptanırken HbA1c ile diyabet süresi ve yaş arasında korelasyon olmadığı saptandı. Yoğun tedavinin HbA1c değerini ve ağır hipoglisemi sıklığını düşürmediği saptandı. Ancak geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 (%36) hastanın HbA1c değerinde düşme saptandı ($p<0,05$). Evde dörtten fazla birey olanlarda, poliklinik kontrolüne uzun süredir gelmeyen ve ayda bir gelen hastalarda, diyetine tam uymayan hastalarda, 6 ay içerisinde 3'ten fazla semptomatik hipoglisemi olanlarda, diyabetik ketoasidoz (DKA) atağı olanlarda, tanı sırasında adölesan olanlarda, tanıda DKA ile başvuranlarda HbA1c düzeyi yüksek saptandı ($p<0,05$). İnsülin dozu ile diyabet süresi arasında korelasyon mevcutken ($r=0,45$ $p<0,05$), VKİ z-skoru arasında ilişki saptanmadı ($r=0,075$ $p=0,29$). Tedavi sonrası ortalama VKİ z-skoru tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$).

Sonuç: Tip 1 DM'de iyi bir metabolik kontrol elde etmek birçok faktöre bağlıdır. Bu çalışmada kötü metabolik kontrol için en önemli risk faktörlerinin diyabet süresinin 5 yıldan fazla olması, insülin dozu ihtiyacının artması, kalabalık aile, düzensiz poliklinik kontrolü, diyetine uymamak, semptomatik hipoglisemi varlığı, DKA ataklarının varlığı, tanıda DKA varlığı ve tanı sırasında hastanın adölesan olması olduğu ortaya konmuştur. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 7-19*)

Anahtar kelimeler: HbA1c, tip 1 diabetes mellitus, metabolik kontrol

SUMMARY

Introduction: There are a plenty of factors influencing glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to determine the factors influencing metabolic control in children with type 1 DM.

Materials and Method: The study was performed in 200 children with type 1 DM between the ages 6 months to 18 years. This study was conducted by interviewing individually with the children and their families and completing the questionnaires related to their demographic features and data associated with their illness. The laboratory findings and medical information of the patients from the charts were also retrospectively recorded.

Results: There were a total of 200 patients including 104 (52%) girls and 96 (48%) boys. The mean age of the patients was 11.7 (± 4.26) years. The mean duration of diabetes was 3.8 years (6 months to 14 years). Eighty-nine percent of all patients and all of the patients between 12 and 18 years of age were on intensive insulin therapy. Mean insulin dose was 0.84 ± 0.19 units/kg/day. The mean HbA1c value was 8.8%. Body mass index (BMI) mean z-score was -0.06 ± 1.19 . There were no correlations between HbA1c and the duration of diabetes or age although a positive correlation was found with insulin dose ($r=0.27$ $p<0.01$). It was found that intensive therapy did not lower HbA1c values or the risk of severe hypoglycemia. Nevertheless, there was a decrease in HbA1c values of 72 (36%) patients whose therapy was converted from conventional therapy to intensive therapy ($p<0.05$). HbA1c values were found to be higher in patients who lived with more than 4 persons in the house, who were non-compliant to follow-up or diet, who had more than 3 symptomatic hypoglycemia in the last 6 months, who had episodes of diabetic ketoacidosis (DKA), who were adolescent at the time of diagnosis, and who were admitted with diabetic ketoacidosis at the time of diagnosis ($p<0.05$). Although there was a correlation between insulin doses and durations of diabetes ($r=0.45$ $p<0.05$), no correlation was determined with BMI z-score ($r=0.075$ $p=0.29$). The BMI z-score was significantly higher after therapy compared with the value before therapy ($p<0.01$).

Conclusion: In type 1 DM, obtaining a good metabolic control depends on many factors. In this study, duration of diabetes longer than 5 years, crowded families, irregular follow-up visits, poor compliance to diet, presence of symptomatic hypoglycemia, presence of episodes of DKA, presence of DKA at diagnosis, and being an adolescent at the time of diagnosis were found to be the risk factors that associated with poor metabolic control. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 7-19*)

Key words: HbA1c, type 1 diabetes mellitus, metabolic control

Giriş

Çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus (DM) tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur ve insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklarla karakterizedir (1,2).

Diyabetin erken tanısı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonun önlenilebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren glikozile hemoglobin (HbA1c) testinin önemi büyüktür. HbA1c'nin normal değerleri %4-6'dır. "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD) tarafından 2007 yılında DM'ta glisemik kontrol hedefi, HbA1c için optimal kontrol $<7,5$, suboptimal kontrol %7,5-9, kötü kontrol %9 ve üzeri olarak önerilmiştir (3).

Teorik olarak iyi glisemik kontrolün diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltacağı uzun yıllardır bilinmesine karşın, 1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması (DCCT) çalışmasına kadar bu teori doğrulanamamıştır. Tip 1 diyabetteki en önemli tedavi başarısı, minimal hipoglisemi riskiyle, pankreastaki fizyolojik insülin salgısına benzer insülin düzeyleri oluşturarak normal glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (1,4,5). DCCT çalışması komplikasyon ge-

lişmesi bakımından yoğun ve geleneksel tedavinin farklarını göstermek için tip 1 diyabetli 1441 hasta üzerinde yapılmış çok merkezli ve randomize bir çalışma idi. Yedi yıl süren bu çalışmada yoğun tedaviyle düşük ortalama glukoz düzeyleri sağlanmıştır. Geleneksel tedavi ile kıyaslandığında yoğun tedavinin retinopati, nefropati ve nöropati riskini %40 ile %75 oranında azalttığı gözlenmiştir. HbA1c bu çalışmanın köşe taşı olmuştur. Sonuç olarak diyabetik hastalarda uzun vadeli glukoz düzeyi ortalamalarının gösterilmesinde temel indeks HbA1c düzeyidir. Bu çalışmada diyabet hastalarında HbA1c'nin yaklaşık %7,2 civarında tutulması önerilmiştir (1,6,7). DCCT'den sonra yapılan birçok araştırma ile HbA1c düzeyini %8'in altına düşürmek amacıyla tedavinin yoğunlaştırılması kanaatine varılmıştır (8).

Metabolik kontrol ile ilişkili birçok faktör bulunmasına rağmen bunların hiçbiri tek başına etken olmamaktadır. Yapılan çalışmalar, yaş, cinsiyet, etnik köken ve mevsimin HbA1c üzerine klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (9,10). Tip 1 DM'ü olan adölesanlarda uzun dönem komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. DCCT yoğun tedavi ile HbA1c'yi düşürerek uzun dönem komplikasyonları azaltmayı başarmıştır. DCCT'nin yaptığı bu çalışmada adölesanlarda yoğun tedavi ile hipoglisemi sıklığının arttığı gösterilmiştir, ancak HbA1c ile hipoglisemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (6).

Sosyoekonomik düzey, diyabet süresi, DKA atağı, düzenli kontrol, psikolojik durum ve vücut kitle indeksi (VKİ)

ile HbA1c arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildiğinden, birçok ülkede metabolik kontrolün iyi olmasını sağlamak amacı ile her hastaya medikal tedavi ile beraber eğitim, bilinçlendirme ve motivasyon üzerine yoğunlaşma girişimleri yapılmaktadır (9,11).

Bu çalışmada, Tip 1 DM'ü olan çocuklarda metabolik kontrolü etkileyen faktörlerin araştırılması ve kötü metabolik kontrolü oluşturan risk faktörlerinin saptanarak hastaların tedavi ve izlemlerinin tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde tip 1 DM tanısı ile takip edilen gönüllü 200 olgu incelenerek yapılmıştır. Hastalar 1994-2008 yılları arasında tip 1 DM tanısı almışlardır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi onayının ardından olguların ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışma, birebir anket ve retrospektif olarak dosya incelenmesi ile yapılmıştır. Olguların 3 aylık aralıklarla bakılan son üç HbA1c değerlerinin ortalaması alınmış ve HbA1c değerleri ISPAD'a göre: <%7,5, %7,5-9 arası, >%9 olarak 3 gruba ayrılmıştır (3).

Anket; sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, anne ve babanın mesleği, ailenin aylık geliri, anne ve babanın eğitim düzeyi, yaşadığı yer), hastalıkla ilgili bilgiler (tanı, tedavi, diyabet süresi, poliklinik kontrolü, semptomatik ve ağır hipoglisemi atakları, DKA), özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerini içeren sorulardan oluşmuştur. HbA1c, tiroid fonksiyon testleri, tedavi rejimi, otoantikörler ve mikroalbuminüri değerleri ise hasta dosyalarının incelenmesiyle elde edilmiştir.

Eğitim ve sosyoekonomik düzey ile HbA1c arasında ilişkiyi değerlendirmek için; düşük eğitim düzeyi okuma yazma yok veya ilkokul-ortaokul mezunu olma; orta eğitim düzeyi lise mezunu olma; yüksek eğitim düzeyi ise üniversite veya yüksek okul mezunu olma olarak tanımlanmıştır. Ailenin aylık geliri <500 TL, 500-1500 TL ve >1500 TL olarak 3 gruba ayrılmıştır. Olguların yaşadığı yer ve evdeki birey sayıları HbA1c ile karşılaştırılmıştır.

Olguların yaş grupları Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'ne göre: <6 yaş, 6-12 yaş ve >12 yaş olarak gruplandırılarak (12) cinsiyet ve yaş ile son üç HbA1c değerleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Tanı sırasındaki ilk VKİ ile son muayenedeki VKİ değerleri kaydedilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık ve boya göre VKİ z-skorumları hesaplanarak HbA1c ile karşılaştırılmıştır.

DM süresi, ilk tanı konulduğu tarihten son muayene tarihine kadar geçen süre aralığı olarak hesaplanmıştır. Diyabet süresi, 6 ay-18 ay, 18 ay-5 yıl ve >5 yıl olarak 3 gruba ayrılmıştır. DM süresi ile son üç HbA1c değerinin ortalaması karşılaştırılmıştır.

Kullandığı insülin rejimleri ve insülin tipleri ile HbA1c değerleri karşılaştırılmıştır. İnsülin rejimleri günlük insülin dozu sayısına göre iki gruba ayrılmış ve günde iki doz insülin kullanımı geleneksel tedavi; günde dört doz insülin kullanımı ise yoğun tedavi olarak tanımlanmıştır (6).

Geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen hastalardan ayrıca bir grup oluşturulmuş ve bu hastaların yoğun tedaviye geçmeden önce (geleneksel tedavi kullanırken) ölçülen son 3 HbA1c ortalamaları ile yoğun tedaviye geçtikten sonra ölçülen ilk 3 HbA1c değerleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca yoğun tedaviye geçerken ölçülen HbA1c değerleri de kaydedilmiştir.

Son 6 ay içerisindeki semptomatik hipoglisemi sıklıkları, son 1 yıl içerisindeki ağır hipoglisemi sıklıkları ve glukagon kullanımları öğrenilmiş ve hipoglisemi ile o an kullanılan insülin rejimi ve HbA1c arasında kıyaslamalar yapılmıştır.

Semptomatik hipoglisemi açlık, baş dönmesi, solukluk, görme bulanıklığı, terleme ve kan şekeri düşüklüğü olarak; ağır hipoglisemi ise nörolojik bozukluk, baş ağrısı, davranış değişikliği, bilinç kaybı, oryantasyon bozukluğu, uykuya eğilim, konvülsiyon, koma ve kan şekeri düşüklüğü olarak tanımlanmıştır.

Hastalarda en son bakılan 24 saatlik mikroalbuminüri düzeyleri kaydedilmiş ve Tip 1 DM dışında ek kronik hastalık varlığı ve insülin dışında kronik ilaç alımı sorgulanmıştır. Tüm olguların, günlük kan şekeri ölçüm sayıları ve polikliniğe gelme sıklıkları öğrenilerek HbA1c ile kıyaslama yapılmıştır. Diyet ve egzersize uyup uymadıkları hem kendilerine sorularak hem de dosyalarından bakılarak kaydedilmiştir.

Hastaların tanı sırasındaki yaş, boy, ağırlık ve tanı mevsimi değerlendirilerek, tanıdaki HbA1c ile karşılaştırılmıştır. Olguların tanı sırasında diyabetik ketoasidozda olup olmadıkları incelenmiş ve varsa DKA atak sayısı kaydedilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizleri "SPSS 16.0 for Windows" istatistiksel analiz paket programı yardımıyla yapılmıştır. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan değişken veriler ise ortalama±standart sapma (ort.±SD) olarak sunulmuştur. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırılmış ve sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise

Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanılmış, ikiden fazla grupların karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları Pearson ve Spearman'ın korelasyon analizi ile elde edilmiştir. VKİ z-skoru ve HbA1c için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi, $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve tedavi rejimleri Tablo 1'de özetlenmektedir. Tüm hastaların ortalama HbA1c değeri $8,80\pm 1,76$ (6-15) olarak bulundu. Hastaların HbA1c değerleri ISPAD'a göre gruplandırıldı (3). HbA1c ortalaması $<7,5$ olan 49 (%24,5) hasta, $7,5-9$ olan 82 (%41) hasta ve >9 olan 69 (%34,5) hasta mevcuttu ($p=0,01$).

HbA1c ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,35$). Aynı şekilde yaş ile HbA1c ortalaması arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,022$, $p=0,75$).

Tablo 2'de görüldüğü gibi diyabet süresi 6 ay-18 ay arası olanlarla >5 yıl olan grup arasında HbA1c açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak her iki grupta, diyabet süresi 18 ay-5 yıl olan hasta grubuna göre daha yüksek HbA1c olduğu bulundu ($p<0,05$). Diyabet süresi ile HbA1c ortalaması arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,089$, $p=0,51$). Hastaların VKİ z-skoru ile son üç HbA1c ortalaması arasında regresyon analizi ile lineer bir ilişki olmadığı saptandı ($r=0,04$ $p=0,53$). VKİ z-skoru, tanı sırasındaki VKİ z-skoruna göre 133 (%66,5) hastada artarken, 67 (%33,5) hastada ise azalmıştı. Hastaların tedaviden sonra VKİ z-skorunun belirgin olarak arttığı saptandı ($p<0,01$).

Geleneksel tedavi alan 22 (%11) hastanın HbA1c ortalaması $8,28\pm 1,40$, yoğun tedavi alan 178 (%89) hastanın ise $8,87\pm 1,80$ olarak bulundu. Ancak aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,14$). Yaş grubuna göre; 12-18 yaş grubu olan hastaların hepsi yoğun tedavi almakta idi.

Geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 (%36) hastanın yoğun tedaviye geçerken bakılan ortalama HbA1c değeri $9,62\pm 1,64$ iken yoğun tedaviye geçtikten sonra HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu saptandı ($8,75\pm 1,55$) ($p<0,01$). Bununla birlikte yoğun tedaviye geçtikten sonra 62 hastada HbA1c değerinde azalma olurken, 10 hastada ise artış olduğu saptandı.

	Kız	Erkek	Toplam	p
n (%)	104 (%52)	96 (%48)	200 (%100)	0,09
Yaş (yıl) (Ort.±SD)	12,27±4,07	11,23±4,41	11,77±4,26	0,08
Diyabet süresi (yıl) (Ort.±SD)	4,06±3,13	3,57±2,88	3,82±3,01	0,06
İnsülin rejimi n (%)				
2 doz	8 (%4)	14 (%7)	22 (%11)	0,12
4 doz	96 (%48)	82 (%41)	178 (%89)	
VKI skoru (Ort.±SD)	+0,01±1,13	-0,13±1,2	-0,06±1,19	0,4
HbA1c (Ort.±SD)	8,88±1,95	8,72±1,54	8,80±1,76	0,87
İnsülin Dozu (Ort.±SD)	0,87±0,2	0,82±0,19	0,84±0,19	0,1

	n (%)	HbA1c (%) Ortalama±SD	p
Yaş grupları			
<6 yaş	26 (%13)	8,48±1,54	0,35
6-12 yaş	60 (%30)	8,98±1,55	
12-18 yaş	114 (%57)	8,78±1,91	
Diyabet süresi			
6 ay-18 ay	50 (%25)	9,40±1,68*	+:0,035 *:<0,001
18 ay-5 yıl	81 (%40,5)	8,33±1,60*+	
>5 yıl	69 (%34,5)	8,92±1,88+	

En sık kullanılan insülin rejimi glarjin+lispro/aspart olarak saptandı ve bu grupta HbA1c değeri, $8,82\pm 1,75$ olarak bulundu. Başlangıç tedavisinde insülin glarjin kullanan 108 (%54) hasta vardı. Bunların ortalama yaşı $11,83\pm 3,73$ ve ortalama HbA1c değeri ise $8,78\pm 1,80$ olarak bulundu. İnsülin glarjin + regüler insülin kullanan hasta grubunun HbA1c değeri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre yüksekti. Kullanılan insülin tipi ve ortalama HbA1c değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,085$).

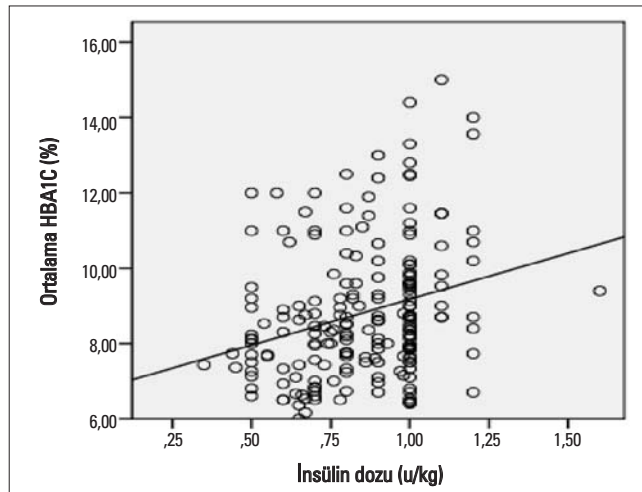
Hastaların kullandığı insülin dozuna bakıldığında (Tablo 3); insülin dozu $<0,5$ Ü/kg olan 3 (%1,5) hasta vardı. En düşük HbA1c ortalamasına ($7,50\pm 0,19$) sahip olmasına karşın bu gruptaki sayının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. İnsülin dozu >1 Ü/kg olan hastalarda $0,5-1$ Ü/kg olan hastalara göre HbA1c ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Ayrıca insülin dozu ile HbA1c arasında Spear-

man's testi ile pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0,27$ $p<0,01$) (Şekil 1). Ortalama insülin dozu ile diyabet süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0,45$ $p<0,05$) (Şekil 2). Yoğun tedavi alan hastaların ortalama insülin dozu $0,88\pm 0,18$ Ü/kg, geleneksel tedavi alanların ise $0,58\pm 0,12$ Ü/kg olarak saptandı. Yoğun tedavi alanlarda insülin dozu istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Hastaların VKİ z-skoru ile insülin dozu arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,075$ $p=0,29$).

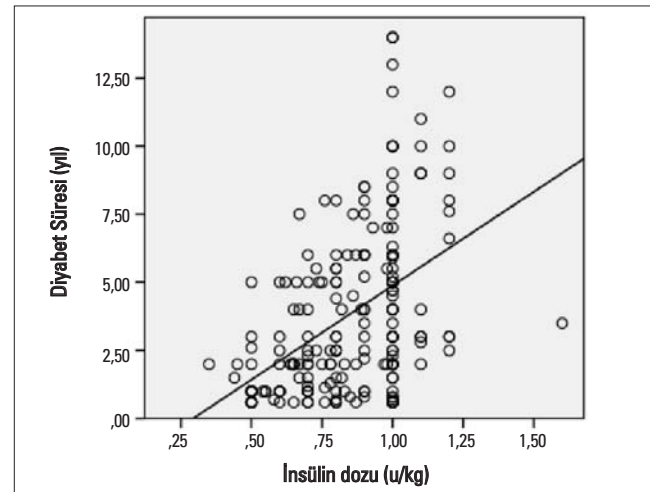
Hastaların aile gelirine bakıldığında, <500 TL olan 34 hastanın HbA1c düzeyi en yüksek, >1500 olan 17 hastanın ise HbA1c düzeyi en düşük bulunmasına karşın, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,16$) (Tablo 4).

Hastaların %75'i anne eğitimi düşük olan gruptandı. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,71$). Hastaların %58,5'u ise baba eğitimi düşük gruptandı. Gruplar arasında HbA1c açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,66$).

Tablo 3. Tedavi ve HbA1c			
	n (%)	HbA1c (%) Ortalama±SD	p
İnsülin rejimi			
Günde 2 doz	22 (%11)	$8,28\pm 1,40$	0,14
Günde 4 doz	178 (%89)	$8,87\pm 1,80$	
İnsülin tipi			
glarjin+lispro	133 (%66,5)	$8,82\pm 1,75$	0,085
glarjin+regüler	21 (%10,5)	$9,56\pm 2,16$	
glarjin+aspart	23 (%11,5)	$8,60\pm 1,63$	
NPH+Regüler	23 (%11,5)	$8,21\pm 1,42$	
İnsülin dozu u/kg			
$<0,5$	3 (%1,5)	$7,50\pm 0,19$	*0,001
$0,5-1$	143 (%71,5)	$8,52\pm 1,52^*$	
>1	54 (%27)	$9,62\pm 2,13^*$	



Şekil 1. İnsülin dozu ve ortalama HbA1c arasındaki ilişki ($r=0,27$ $p<0,01$)



Şekil 2. İnsülin dozu ve diyabet süresi arasındaki ilişki ($r=0,45$ $p<0,05$)

Evde yaşayan birey sayılarına göre HbA1c değerleri kıyaslandı. Evde yaşayan birey sayısı dört ve daha az olan hastaların HbA1c düzeyi $8,61\pm 1,71$, evde birey sayısı dörtten fazla olan hastaların ise $9,28\pm 1,82$ olarak saptandı. Evde dörtten fazla birey olan hastalarda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,015$). Hastalar yaşadıkları yer açısından sorgulandığında Bursa'da yaşayan ile Bursa dışında yaşayan hastaların HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,69$).

Psikiyatri desteği alan 28 (%14) hastanın HbA1c düzeyi $9,12\pm 2,08$ olarak bulundu. Destek almayan 172 (%86) hastanın ise HbA1c düzeyi $8,75\pm 1,71$ olarak bulundu ve aralarında bir fark yoktu ($p=0,31$).

DM yanında başka kronik hastalığı olan 21 (%10,5) hastanın ortalama HbA1c değeri ile kronik hastalığı olmayan 179 (%89,5) hastanın ortalama HbA1c değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,51$). Dokuz hastada hipotiroidi, 1 hastada septik artrit, 1 hastada mukor mikozis beyin absesi, 2 hastada büyüme hormonu eksikliği, 1 hastada DİDMOAD+gastroparezi, 5 hastada epilepsi ve 2 hastada psöriazis mevcuttu. Hastaların hiçbirisinde hemoglobinopati yoktu. Hipotiroidi nedeni ile Na-L-tiroksin kullanan sadece 9 hasta vardı. Bu grupta ortalama HbA1c, $8,31\pm 0,99$ saptandı. Hipotiroidi olmayanlara göre fark yoktu. Antikonvülzan kullanan 5 hastanın ortalama HbA1c değeri ile kullanmayanları arasında anlamlı fark yoktu.

Günde kan şekeri ölçüm sayısı 3'ün altında olan hastaların HbA1c düzeyi $8,65\pm 1,56$; 3-4 olan hastaların $8,84\pm 1,81$; 4'ün üstünde olan hastaların $8,49\pm 1,08$ olarak saptandı. Aralarında bir fark yoktu ($p=0,98$).

Poliklinik kontrolüne gelme sıklığı ile HbA1c düzeyi karşılaştırıldı. Uzun süredir poliklinik kontrolüne gelmeyen 15 hasta en yüksek HbA1c değerine ($10,56\pm 2,53$) sahipti. Bu hastaların HbA1c düzeyi, 3 ayda bir gelen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Fakat ayda bir ve 2 ayda bir gelenlere oranla bir fark yoktu. Ayda bir gelen hastaların HbA1c düzeyi, 2 ayda bir ve 3 ayda bir gelen hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,043$) (Tablo 5).

Hastaların diyeti sorgulanarak, HbA1c ile kıyaslama yapıldı. Diyetini tam uyguladığını vurgulayan hastaların HbA1c düzeyi, $8,36\pm 1,51$ iken, diyetine hiç uymayan hastaların ise $9,32\pm 2,04$ olarak saptandı. Hiç uymayan hastaların HbA1c düzeyi, diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 6).

Düzenli egzersiz yapmayan hasta grubu, en fazla HbA1c düzeyine sahip olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,089$) (Tablo 7).

HbA1c değerleri; son 6 ayın içinde hiç semptomatik hipoglisemisi olmayan 96 (%48) hastada $8,91\pm 1,65$, 3 ve altında hipoglisemi atağı geçiren 73 (%36,5) hastada $8,41\pm 1,56$ ve 3'ten fazla hipoglisemi atağı geçiren 31 (%15,5) hastada $9,40\pm 2,33$ olarak bulundu. Semptomatik hipoglisemi atağı sayısı 3'ten fazla olan hastaların

Tablo 4. Sosyoekonomik durum ve HbA1c

	n (%)	HbA1c (%) Ortalama±SD	p
Aile geliri (TL)			
<500	34 (%17)	9,43±2,26	0,16
500-1500	149 (%74)	8,70±1,61	
>1500	17 (%8,5)	8,42±1,78	
Baba eğitim			
Düşük	117 (%58,5)	8,90±1,87	0,66
Orta	62 (%31)	8,72±1,64	
Yüksek	21 (%10,5)	8,50±1,55	
Anne eğitim			
Düşük	150 (%75)	8,87±1,84	0,71
Orta	43 (%21,5)	8,59±1,53	
Yüksek	7 (%3,5)	8,63±1,68	
Evde birey sayısı			
≤4	142 (%71)	8,61±1,71	0,015
>4	58 (%29)	9,28±1,82	
Yaşanılan yer			
Bursa	147 (%73,5)	8,83±1,73	0,69
Bursa dışı	53 (%26,5)	8,72±1,88	

HbA1c düzeyi, 3'ten az olana göre yüksek saptandı ($p=0,02$). Ancak semptomatik hipoglisemisi hiç olmayan grup ile anlamlı bir fark yoktu.

Son bir yılda ağır hipoglisemi olan 26 hastanın HbA1c düzeyi $9,28\pm 2,17$, olmayan 174 hastanın ise $8,73\pm 1,69$ olarak saptandı. Aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,22$). Diğer taraftan, ağır hipoglisemi sıklığı yoğun tedavi grubunda %12,9 (23/178), geleneksel tedavi grubunda ise %13,6 (3/22) idi ($p=0,99$). Hastalığı süresince glukagon kullanan hastaların HbA1c değeri, kullanmayanlar ile kı-

yaslandığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,57$). Diyabetik ketoasidoza atağı geçiren 12 (%6) hasta vardı ve hepsi yoğun tedavi almakta idi. Bunların HbA1c ortalaması $10,55\pm 2,82$ idi. Atak geçirmeyen 188 (%94) hastanın HbA1c ortalaması ise $8,69\pm 1,62$ saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$) (Tablo 8).

Sadece 3 (%1,5) hastada mikroalbüminüri vardı. Bunların ortalama HbA1c değeri $7,91\pm 1,75$ olarak saptandı. Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Mikroalbüminüri olan 3 hastanın diyabet süresi 5 yıldan fazla idi.

	n (%)	HbA1c Ort±SD	p
Poliklinik kontrolü			
Ayda bir	9 (%4,5)	$10,06\pm 1,26^{**}$	$+:0,004$
2 ayda bir	10 (%5)	$8,92\pm 1,29^*$	$*:0,043$
3 ayda bir	166 (%83)	$8,57\pm 1,62^{+\infty}$	$\infty:0,001$
Daha uzun süre	15 (%15)	$10,56\pm 2,53^{\infty}$	

	n (%)	HbA1c Ort±SD	p
Diyet			
Tam uyguluyor	49 (%24,5)	$8,36\pm 1,51^*$	$+:0,021$
Nadiren	72 (%36)	$8,53\pm 1,45^+$	$*:0,007$
Hiç	39 (%39,5)	$9,32\pm 2,04^{**}$	

	n (%)	HbA1c Ort±SD	p
Egzersiz			
Her yemek sonrası	51 (%25,5)	$8,30\pm 1,53$	
Hergün bir defa	66 (%33)	$8,82\pm 1,73$	
Haftada 1-2	50 (%25)	$9,08\pm 1,78$	
Hiç	33 (%16,5)	$9,12\pm 2,03$	0,089

	n (%)	HbA1c Ortalama±SD	p
Semptomatik hipoglisemi			
Hiç	96 (%48)	$8,91\pm 1,65$	
≤ 3	73 (%36,5)	$8,41\pm 1,56^*$	$*0,02$
>3	31 (%15,5)	$9,40\pm 2,33^*$	
Ağır hipoglisemi			
Yok	174 (%87)	$8,73\pm 1,69$	
Var	26 (%13)	$9,28\pm 2,17$	0,22
Glukagon			
Evet	21 (%10,5)	$8,60\pm 1,76$	
Hayır	179 (%89,5)	$8,83\pm 1,77$	0,57
DKA atak			
Var	12 (%6)	$10,55\pm 2,82$	
Yok	188 (%94)	$8,69\pm 1,62$	$*0,02$

Hastaların tanı anındaki özellikleri incelendi. Tanı anındaki ortalama HbA1c değeri $11,00 \pm 2,54$ (kızlarda $11,17 \pm 2,59$; erkeklerde ise $10,82 \pm 2,47$) olarak saptandı. Aralarında bir fark yoktu. Hastaların %29,5'i 6 yaşın altında, %19,5'i ise 12-18 yaş arasında idi. Tanıdaki ortalama HbA1c düzeyi, 12-18 yaş grubunda $12,16 \pm 2,82$ olarak saptanmış olup bu değer diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Diğer iki grubun (< 6 yaş ve 6-12 yaş) kendi aralarında tanı sırasındaki HbA1c değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Tanı yaşı ile tanı HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,18$, $p = 0,008$) (Şekil 3).

Tanı sırasında diyabetik ketoasidoz olan 96 (%48) hasta vardı. Tanıda DKA'sı olanlarda tanı HbA1c ortalaması $11,75 \pm 2,41$ bulunmasına karşın DKA olmayanlarda tanı HbA1c ortalaması $10,31 \pm 2,46$ olarak bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

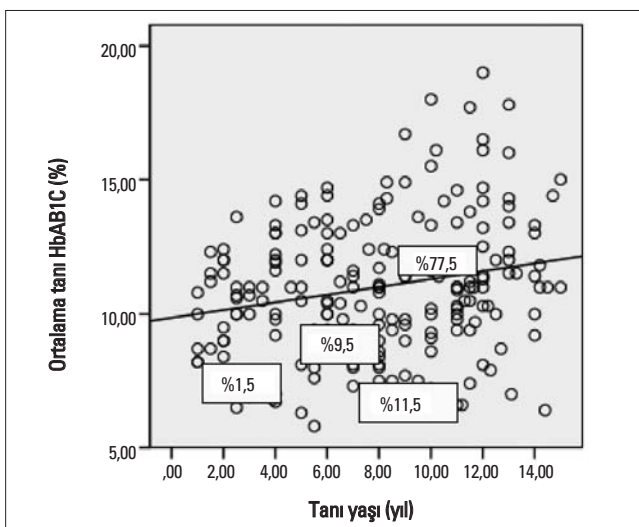
Tanı sırasında tüm hastaların ortalama VKİ z-skoru $-0,78$ olarak saptandı. Cinsiyet açısından bakıldığında fark yoktu ($p = 0,36$). Tanı sırasında bakılan VKİ z-skoru ile tanı HbA1c arasında regresyon analizi ile lineer bir ilişki saptanmadı ($p = 0,06$).

Otoantikörler sadece 5 hastada pozitif. Hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı. Hastalar tanı mevsimi açısından değerlendirildiğinde, başvuruların kış ve sonbahar mevsimlerinde daha çok olduğu saptandı ($p = 0,01$). Sonbahar ayında 52 (%26), kış ayında 67 (%33,5), ilkbahar ayında 34 (%17), yaz ayında 47 (%23) hastaya tanı konulduğu saptandı (Şekil 4). Sonbahar ayında gelen hastaların tanı HbA1c değeri $10,95 \pm 2,38$, kış ayında gelen hastaların $10,55 \pm 2,43$, ilkbahar ayında

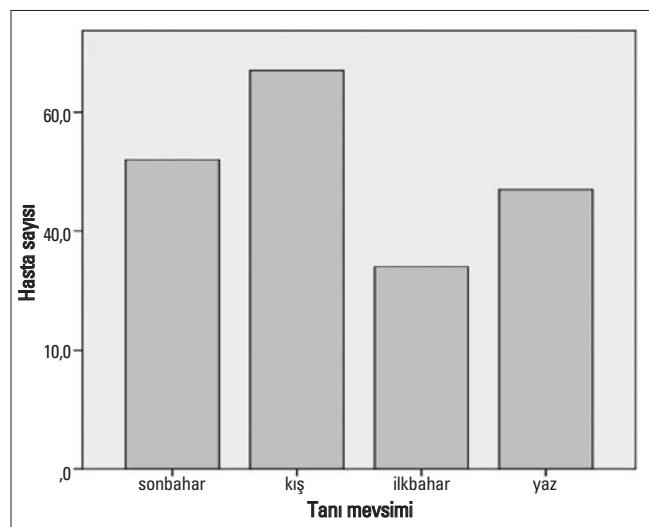
gelen hastaların $12,02 \pm 3,02$ ve yaz ayında gelen hastaların $10,98 \pm 2,33$ olarak saptandı. HbA1c düzeyi ilkbaharda en yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,58$).

Tartışma

Tip 1 DM'ta kötü metabolik kontrolü olan hastaların uzun dönem komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Birçok çalışma mikrovasküler komplikasyonlarda, metabolik kontrolün düzeltilmesinin yararlı etkilerini göstermiştir (13,14). DCCT 1983-1993 yılları arasında faaliyete geçen çok merkezli bir gruptur. Bu çalışma grubu, hiperglisemi ve diyabetin geç komplikasyonları arasındaki ilişkiyi doğrularak, diyabetli hastaların tedavisinde çığır açmıştır (6). Glisemik kontrolün altın standardı olarak kabul edilen HbA1c ölçümü, başarılı bir tedavinin en önemli göstergesi olup, $\leq 7\%$ olan değerler vasküler komplikasyonların azaltılmasında uygun görülmektedir. Her ne kadar ADA (Amerikan Diyabet Birliği), HbA1c değerinin DCCT çalışmasından sonra, 7% 'nin altında tutulmasını önerse de, birçok çalışma HbA1c'yi azaltmanın, özellikle küçük çocuklarda, hipoglisemi riskinde artışa neden olduğunu kanıtlamıştır (5,12,15,16). Bundan dolayı ADA, yaşa göre HbA1c hedefleri önermektedir. Bu HbA1c hedefleri; 6 yaş altındaki çocuklar için $< 8,5$, 6-12 yaş arasında < 8 , 12 yaş üstünde ise $< 7,5$ olarak önerilmektedir (12). ISPAD'ın 2007 yılında HbA1c hedef önerilerine göre; HbA1c değeri $< 7,5$ optimal, $7,5-9$ arasında suboptimal ve > 9 yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (3). Çalışmamızda $8,8$ olarak saptadığımız ortalama HbA1c değeri, diğer ülkelerin yayınları ile



Şekil 3. Tanı yaşı ile ortalama tanı HbA1c arasındaki ilişki ($r = 0,18$, $p = 0,008$)



Şekil 4. Tanı mevsimi dağılımı

benzerlik göstermekteydi [Fransa: %9 (8) ve İskoçya: %8,9 (17)]. HbA1c ortalaması <%7,5 olan 49 (%24,5) hasta, %7,5-9 arası olan 82 (%41) hasta ve >%9 olan 49 (%34,5) hasta mevcuttu.

Çalışmamızda HbA1c ile ilişkili olabilecek birçok faktör araştırılmıştır. Yaş ve cinsiyetin metabolik kontrole etkisi tam olarak belirsizdir. Bazı çalışmalar yaş ve cinsiyetin metabolik kontrole etkisi olduğunu göstermişlerdir (11). Çalışmalar özellikle adolesanlarda hormonal ve psikolojik etki nedeniyle metabolik kontrolün sağlanmasının zor olduğundan bahsetmektedir (6). Daneman ve ark. (18) tip 1 DM tanısı olan ve geleneksel tedavi alan 477 hastada yaptığı bir çalışmada ortalama HbA1c değerini %11,8 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada HbA1c değeri, yaş ile pozitif korelasyon gösterirken diyabet süresi ile korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Ancak hastalar, cinsiyet ve yaş gruplarına göre ayrıldığında sadece 12-16 yaş arasında olan adolesan kızlarda, HbA1c ile diyabet süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Buna karşın, Kaufman ve ark. (9) yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. "Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic" (DIABAUD2) 1997-1999 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 1609 tip 1 DM'lu çocukta, bulgularımıza benzer şekilde ortalama HbA1c düzeyini, %8,9 olarak saptamış, özellikle 12 yaşın üstünde olanlarda anlamlı olarak yüksek (%9,5) bulmuşlardır (17). Hvidøre Çalışma Grubunun 1998 yılındaki çok merkezli çalışmasında ise 2101 tip 1 DM'lu hastada ortalama HbA1c değeri %8,7 olarak bulunmuş olup kızlarda daha yüksek saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri açısından; her iki cinsiyet arasında fark saptanmadı. Başvuru sırasında bakılan HbA1c değerini, 12-18 yaş grubunda anlamlı olarak yüksek bulmamıza rağmen, izlemde HbA1c ile yaş arasında korelasyon saptamadık ($r=0,022$, $p=0,75$).

Birçok çalışmada diyabet süresi ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildikten sonra, diyabet süresinin artmasının, metabolik kontrolü zorlaştıracığı belirtilmiştir (6,8,17,20). Diyabet süresi özellikle 10 yıldan fazla olan hastalarda komplikasyon riskinde artış bulunmaktadır. Böyle hastalarda glisemik kontrolün sağlanması için daha dikkatli olunmalıdır. Klemens ve ark. (21) yaptığı çalışmada tip 1 DM'lu 27,805 çocuğu, nefropati açısından değerlendirmiş ve diyabet süresi 10 yıl olan hastalarda mikroalbuminüri, 20 yıl olan hastalarda ise makroalbuminüri geliştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda olgularımızın ortalama diyabet süresini 3,82 yıl (en az 6 ay ve en fazla 14 yıl) olarak saptadık. HbA1c düzeyini, diyabet süresi 6 ay-18 ay arası ile 5 yıl üzerinde olan hastalarımızda anlamlı olarak yüksek

saptamamıza rağmen, diyabet süresi ile HbA1c arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Buna karşın, Duke ve ark. (11) 120 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, HbA1c ile yaş, diyabet süresi ve aile geliri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.

İnsülin tedavisinin ilk yıllarında diyabetli çocuklarda büyüme ve gelişmede gerilik sık görülen bir bulguydu. Orta ve uzun etkili insülinlerin tedaviye girmesi ve metabolik kontrolün düzelmesiyle ağır büyüme geriliği gösteren olguların sayısında belirgin azalma kaydedilmiştir (22). Bugün metabolik kontrolü iyi yapılan diyabetli çocukların beklenen normal boya ulaştığı görülmektedir. Danne ve ark. (23) diyabetli çocukların büyüme geriliğinin en önemli nedeninin kötü glisemik kontrol olduğunu bildirmişlerdir. DIABAUD2 çalışmasında VKİ z-skoru -2'nin altında olanlarda HbA1c düzeyi oldukça yüksek saptanmıştır (17). Çalışmadaki olgularımızın, tanı sırasında (insülin tedavisine başlamadan önce) ve tedavi sonrası (son muayenedeki) VKİ z-skorumuzun değerlendirildiğinde; tedaviden sonra VKİ z-skorumun belirgin olarak arttığını saptadık. Ancak VKİ z-skoru ile HbA1c arasında korelasyon saptamadık. Benzer şekilde, Avusturya Viyana Tıp Fakültesi ve Çek Cumhuriyeti Charles Tıp Fakültesi'nde, Jan ve ark. (24) Tip 1 DM'lu çocuklarda büyümeyi değerlendiren bir çalışmada, VKİ ile HbA1c düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma, Springer ve ark. (25) çalışmasını ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

DCCT çalışmasında, HbA1c ortalaması geleneksel tedavide %9,1 iken yoğun tedavi grubunda %7,2 olarak saptanmıştır. Özellikle HbA1c düzeyindeki %1 ve üzerindeki azalmaların, mikrovasküler komplikasyonları %21-49 oranında azalttığı gösterilmiştir (6). "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" (EDIC) ise DCCT çalışma grubundaki hastalarda, DCCT çalışmasından 4 yıl sonra HbA1c ortalamasını, geleneksel tedavi alan grupta %8,2; yoğun tedavi grubunda ise %7,9 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda toplam olarak % 11 hasta geleneksel tedavi alırken, %89 hasta yoğun tedavi almaktaydı. Bizim çalışmamızda 12-18 yaş grubundaki bütün hastalar yoğun tedavi almaktaydı. Çalışmamızda, geleneksel tedavi alan hastaların HbA1c değerleri ile yoğun tedavi alanları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak geleneksel tedaviden yoğun tedaviye geçen 72 hastanın geleneksel tedavi sırasında %9,6 olan ortalama HbA1c değeri yoğun tedaviye geçtikten sonra anlamlı derecede düşerek %8,7'ye inmiştir. Görüldüğü gibi, yoğun tedavinin HbA1c üzerine etkisi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak birçok çalışma yoğun tedavinin komplikasyonları azalttığı konusunda hemfikirdir (4,6,26-28).

Günümüzde tip 1 diyabetin en korkulan komplikasyonu akut hipoglisemidir. Hipoglisemi sıklığı değişken olmakla beraber bazı yayınlarda çalışmamıza benzer şekilde %14,5 olarak belirtilmiştir. Pediatrik popülasyonda, glisemik kontrol ile ağır hipogliseminin ortaya çıkması arasında bir ilişkinin olmadığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır (29). Saunders ve ark.'nın (20) yaptığı bir çalışmada 1991-2001 yılları arasında izlenen 286 tip 1 DM'lu hastanın ortalama HbA1c düzeyi %9,2 olarak saptanmış ve hastaların yalnız %3,4'ünde HbA1c düzeyi %7'nin altında bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde, geleneksel tedavi ile yoğun tedavi arasında HbA1c değerinde bir farklılık saptanmamıştır. Yine bu çalışmada ağır hipoglisemi geçiren hastaların geçirmeyenlere göre ortalama HbA1c değerinde bir farklılık bulunamamıştır ve bu da bizim çalışmamız ile uyumludur. Farklı olarak bizim çalışmamızda son 6 ay içerisinde 3'ten fazla semptomatik hipoglisemi geçiren hastalarda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tip 1 DM da fizyolojik insülin salgısı bozulduğu için tedavide tek amaç; mevcut insülinler ile belirtilen fizyolojik insülin salgısının hipoglisemi yapmadan taklit edilmeye çalışılmasıdır. Bunun için yeni geliştirilen 24 saat bazal değeri olan uzun etkili insülin analogu glarjin günümüzde adölesanlarda sık kullanılmaktadır. Glarjin tedavisinin, adölesanlarda nokturnal hipoglisemi riskini ve başlangıç insülin dozunu azalttığı gösterilmiştir (30). ABD de yapılan bir çalışmada yoğun tedavi alan 534 hastada glarjin ile NPH karşılaştırıldığında, glarjin tedavisi alan grupta ağır hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi riskinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında, HbA1c değerinde belirgin fark olmadığı görülmüştür (31). Murphy ve ark. (32) 25 adölesan üzerinde yaptığı 4 aylık bir çalışma sonucunda; Glarjin+Lispro ve NPH+Regüler tedavi gruplarını karşılaştırmıştır. İnsülin doz ihtiyacının, Glarjin+Lispro tedavi grubunda daha düşük olduğu saptanmış, ancak HbA1c değerinde ve hipoglisemi riskinde bir farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, insülin tipi ile HbA1c değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine bizim çalışmamızda da glarjin kullanan grupta, NPH kullanan gruba göre ağır hipoglisemi riski açısından fark yoktu. NPH tedavisinden glarjin tedavisine geçişin, HbA1c düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (33). Ankara'da 6 ay önce glarjin tedavisine geçen 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, glarjin tedavisine geçtikten sonra HbA1c değerinde düşme olması, bizim çalışmamızı desteklemektedir (34).

Hastalarımızın kullandığı insülin dozu ortalaması 0,88 Ü/kg olarak bulundu. İnsülin dozu >1 Ü/kg/gün olan hastaların HbA1c değeri anlamlı olarak yüksek, <0,5 Ü/kg/gün kullananların ise en düşüktü. İnsülin dozu ile HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Düşük dozda insülin tedavisi alan hastaların HbA1c düzeyinin düşük bulunmasının balayı döneminde olmalarına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Diyabet süresi ile insülin dozu arasındaki pozitif ilişki bu düşüncemizi desteklemektedir. Ayrıca yoğun tedavi alan hastaların insülin dozu anlamlı olarak yüksekti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde DIABAUD2'nun çalışmasında yüksek insülin dozu kullanan hastalarda HbA1c değeri daha yüksek, insülin dozu <0,5 Ü/kg/gün olan hastalarda ise oldukça düşük saptanmıştır (17). Mortensen ve ark.'nın (35) 18 merkezde 2873 tip 1 DM tanısı almış çocukta yaptığı çalışmada, ortalama HbA1c değeri %8,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, enjeksiyon sıklığı ile HbA1c arasında fark bulunamamıştır. Yoğun tedavi alanlarda insülin dozunun daha yüksek saptanması, yine çalışmamıza paralellik göstermekteydi.

Kötü metabolik kontrol ile DKA atağı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (36). Kaufman ve ark. (47) 148 tip 1 DM'lu hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, yoğun tedavi alan hastalarda HbA1c değeri %8'in altında olanlarla %8 ve üzerinde olanlar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Aralarında ortalama yaş, diyabet süresi, insülin dozu, ciddi hipoglisemi ve DKA atak sayısı açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Saunders ve ark. (20), DKA atağı olan hastaların HbA1c düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır; bu sonuç bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. DCCT 1994 yılındaki çalışmasında ise adölesanlarda DKA insidansını yoğun tedavi alanlarda %2,8, geleneksel tedavi alanlarda ise %4,7 olarak saptanmıştır (27). Çalışmamızda DKA atağı olan 12 (%6) hastanın ortalama HbA1c değerini (%10,5), anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu durumda sebep-sonuç ilişkisini tersten kurmak gerekmektedir; çünkü bu hastalarda, yoğun tedavi aldıkları için DKA gelişmemiş; kötü kontrol edildikleri ve DKA geliştiği için yoğun tedaviye alınmışlardır.

Birçok çalışmada düşük sosyoekonomik durumun, kötü metabolik kontrol için risk faktörü olduğu saptanmıştır (37-39). Meksika'da 2000 yılında tip 1 DM'lu 184 hastanın sosyoekonomik durumu değerlendirildiğinde, düşük aile geliri olan hastalarda metabolik kontrolün kötü olduğu saptanmıştır. Ancak anne-baba eğitimi ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (38). Krishnavathana ve ark (40) 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise yüksek sosyoekonomik durumun, HbA1c düzeyini azaltmada anlamlı bir etken olduğunu göstermişlerdir.

Frey ve ark. (41), düşük VKI'ni, düşük sosyoekonomik düzeyi ve tek ebeveyn olmasını kötü metabolik kontrol için risk faktörü olarak saptamışlardır. Çalışmamızda aile geliri, anne-baba eğitimi, yaşanılan yer ile HbA1c arasında ilişki yoktu. Ancak evde dörtten fazla kişinin yaşadığı kalabalık ailelerde HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tip 1 DM'lu çocuk ve ergenler sağlıklı yaşatılmasına göre daha fazla ruhsal güçlük yaşamakta ve bu güçlükler yaşla birlikte artmaktadır. Antalya'da yapılan bir çalışmada tip 1 DM'lu çocuklarda daha fazla depresyon görüldüğü ancak metabolik kontrol üzerinde etkisi olmadığı yayınlanmıştır (42). Çalışmamızda psikiyatri desteği ile metabolik kontrol arasında ilişki saptanmamıştır. Akbaş ve ark. (43) Samsun'da yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer bir şekilde tip 1 DM'lu 50 hastanın sadece %12'sinin psikiyatri desteği aldığını belirtmişlerdir.

Tip 1 DM'da hipotiroidi, en sık görülen otoimmün hastalıktır ve erkeklerin %15'inde, kızların ise %20'sinde görülebileceği bildirilmektedir (1,4). Genel olarak, tiroid antikörlerinin pozitif saptanma prevalansı %7-40 iken, tiroid disfonksiyonunun %3-7 olduğu bildirilmektedir (1,4,44). Çalışmamızda hipotiroidisi olan hasta oranı %4,5 idi.

Pediyatrik diyabet yönetimi ilaç tedavisi, hasta eğitimi, psikolojik destek ve multidisipliner yaklaşım ile oluşan bir süreçtir. Diyabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetli hastaların nutrisyonel planlaması önemlidir. Diyetini tam uygulayan olgularımızın HbA1c düzeyi anlamlı olarak düşüktü. Egzersiz her gün yemekten sonra yapan olgularımızın HbA1c değeri düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine çalışmamızda kan şekeri ölçüm sıklığı ile HbA1c arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızın aksine Weitzgasser ve ark. (45) HbA1c ile kan şekeri ölçüm sıklığı arasında ilişki olduğunu, ölçüm sıklığı fazla olanlarda, HbA1c değerinin düşük bulunduğunu saptamışlardır. Fransa'da Pediatri Diyabet Grubu tarafından yapılan çalışmada diyetini tam uygulayan, gün içinde daha fazla glukoz ölçümü yapan, eğitim ve ekonomik düzeyi iyi olan hastalarda daha iyi metabolik kontrolün sağlandığı görülmüştür (8).

Tip 1 DM'lu hastaların poliklinik kontrollerine düzenli gelmesi, iyi metabolik kontrol için önemlidir. Jacobson ve ark. (46) glisemik kontrol açısından, kontrollere düzenli gelen ile düzenli gelmeyen hastalar arasında kıyaslama yaparak her iki grubun HbA1c değerlerine bakmışlar ve kontrollere düzenli gelmeyen hastaların HbA1c değerini yüksek tespit etmişlerdir. Ayrıca kontrollere düzensiz gelen veya hiç gelmeyen hastaların sosyoekonomik durumlarının kötü olduğunu ve ebeveynlerinin boşanmış olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda poliklinik kontrollerine aylık gelen hastalar ile uzun süredir gelmeyen hastaların HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Merkezimizde rutin kontroller, 3 ayda bir yapılmaktadır. Aylık gelen hastalarımızın HbA1c yüksekliğinin nedenini, merkezimizdeki uygulama ile metabolik kontrolü kötü olan hastaların aylık olarak çağırılmasına bağlanmıştır. Hastaların HbA1c değerleri sık kontrole geldikleri için değil, kötü kontrol nedeniyle yüksektir ve bu sebeple sık izlenmektedirler. Üç aylık rutin poliklinik kontrolüne düzenli gelen hastaların HbA1c düzeyi (%8,5) diğer gruplara göre daha düşüktü. Kaufman ve ark. (9) 1999 yılında yaptıkları 3 yıllık bir çalışmada sık kontrollere çağırılan hastaların HbA1c düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır.

Tip 1 diyabetin tanısında DKA oranı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %15 ile %67 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bilinmektedir (47). Şimşek ve ark. (48) Tip 1 DM'lu 46 olgunun %33'ünün DKA ile başvurduklarını ve sadece 4 hastada koma olduğunu bildirmişlerdir. DKA ile başvuru, olgularımızın %48'inde mevcut olup, bu hastaların tanı sırasında bakılan HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksekti. Özkan ve ark. (49) 1990-1999 yılları arasında kapsayan dönemde Doğu Anadolu Bölgesi'nin Tip 1 diyabet hastalarının epidemiyolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada tanı yaşlarının ortalama zirve değerlerinin daha küçük yaşlara kaydığı ve diyabetik ketoasidoz koması insidansının azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Cadario ve ark. (50) İtalya'da 73 hastada yaptıkları araştırmada, başvuru sırasında DKA tablosunda (pH<7,36) olan 30 (%41) hasta bildirmişti.

Tip 1 DM'un ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır ve sonbahar ve kış aylarında diyabet en fazla görülmektedir (1,2). Güven ve ark.'nın (51) yaptığı bir çalışmada, Samsun'da tip 1 DM'lu çocukların en fazla sonbahar-kış aylarında başvuru yaptığı bildirilmiş olup bizim çalışmamıza benzerlik göstermekteydi. Elazığ'da yapılan çalışmada tip 1 DM tanısının en fazla kış ayında olduğu, en az ise sonbahar ve ilkbahar aylarında olduğu görülmüştür (52).

Sonuç olarak, bu çalışmada diyabet süresinin 5 yıldan fazla olması, insülin dozu ihtiyacının artması, kalabalık aile, düzensiz poliklinik kontrolü, tam olarak diyetine uymamak, semptomatik hipoglisemi varlığı, DKA ataklarının varlığı, tanıda DKA varlığı ve tanı sırasında hastanın adolesan yaşta olması kötü metabolik kontrol için risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Kaynaklar

- Rosenbloom AL, Winter WE, Escobar O, Diabetes Mellitus. In: Lifshitz F, (ed.), Pediatric Endocrinology, 5th edition. New York: Informa Health Care 2007;57-202.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;27:43-8.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.
- Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 415-55.
- The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006;23:857-66.
- DCCT Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complication in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. *Current Science* 2002;83:1522-32.
- The French Pediatric Diabetes Group. Factors Associated With Glycemic Control; A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;7:1146-53.
- Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association Between Diabetes Control and Visits to a Multidisciplinary Pediatric Diabetes Clinic. *Pediatrics* 1999;103:948-51.
- Kaufman FR, Austin J, Lloyd J, Halvorson M, Carpenter S, Pitukcheewanont P. Characteristics of glycemic control in young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2002;3:179-83.
- Duke DC, Geffken GR, Lewin AB, Williams LB, Storch EA, Silverstein JH. Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Family Predictors and Mediators. *Journal of Pediatric Psychology* 2008;33:719-27.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32:13-61.
- Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:67-73.
- Chuang LM, Tsai ST, Huang BY, Tai TY; Diabcare-Asia 1998 Study Group. The status of diabetes control in Asia-a cross sectional survey of 24 317 patients with diabetes mellitus in 1998. *Diabet Med* 2002;19:978-85.
- Davis Ea, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycemic control on rates of hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:111-5.
- Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:430-4.
- A population-based study (DIABAUD2). Factors Influencing Glycemic Control in Young People with Type 1 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2001;24:239-44.
- Daneman D, Wolfson DH, Becker DJ, Drash AL. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin-dependent diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1981;99:847-53.
- For The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Good Metabolic Control Is Associated With Better Quality of Life in 2,101 Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1923-8.
- Saunders SA, Wallymahmed M, MacFarlane IA. Glycemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *Q J Med* 2004;97:575-80.
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic Nephropathy in 27,805 Children, Adolescents, and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2523-8.
- Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006;20:252-6.
- Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors Influencing Height and Weight Development in Children with Diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997;20:281-5.
- Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S et al. Growth Data in Large Series of 587 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrine Regulations* 2003;37:153-61.
- Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, et al. Optimal Control Type 1 Diabetes Mellitus in Youth Receiving Intensive Treatment. *J Pediatr* 2006;149:227-32.
- Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Metabolic Control in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1 in Berne: A Cross-Sectional Study. *Schweiz Med. Wochenschr* 1999;129:1650-5.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
- Bognetti F, Brunelli A, Meschi F, Viscardi M, Bonfanti R, Chiumello G. Frequency and correlates of severe hypoglycemia in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1997;156:589-91.
- Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004;5:80-6.
- For The U.S. Study Group Of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less Hypoglycemia with Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.

32. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL et al. Randomized Cross-Over Trial of Insulin Glargine Plus Lispro or NPH Insulin Plus Regular Human Insulin in Adolescents With Type 1 Diabetes on Intensive Insulin Regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799-804.
33. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible Insulin Therapy With Glargine Insulin Improved Glycemic Control and Reduced Severe Hypoglycemia Among Preschool-Aged Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005;115:1320-4.
34. Çetinkaya E, Kibar AE, Aycan Z, Vidinlisan S, Çakır B, Gökdağ B ve ark. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta İnsülin Glarjin Tedavisine Geçişin Hipoglisemik Ataklara ve Hemoglobulin A1C Düzeylerine Etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008;2:5-10.
35. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P et al. Insulin Management and Metabolic Control of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence in 18 Countries. *Diabet Med* 1998;15:752-9.
36. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. Predictors of Acute Complications in Children with Type 1 Diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-8
37. For The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent Differences Among Centers Over 3 Years in Glycemic Control and Hypoglycemia in a Study of 3,805 Children and Adolescents With Type 1 Diabetes From the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-7.
38. Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2003;4:19-23.
39. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, Pratt IA, Eidson M, Lancelotta GX et al. Risk for Metabolic Control Problems in Minority Youth with Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:700-5.
40. Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006;149:526-31.
41. Frey MA, Templin T, Ellis D, Gutai J, Podolski CL. Predicting metabolic control in the first 5 yr after diagnosis for youths with type 1 diabetes: the role of ethnicity and family structure. *Pediatric Diabetes* 2007;8:220-7.
42. Fettahoğlu EÇ, Koparan C, Özatalay E, Türkkahraman D. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus Tanılı Çocuk Ve Ergenlerde Gözlenen Ruhsal Güçlükler. *Psychiatry in Türkiye* 2007;9:32-36.
43. Akbaş S, Karabekiroğlu K, Özgen T, Böke Ö, Aydın M. Tip 1 Diyabet Tanısı Alan Çocukların Hastalıkla İlgili Özellikleri ve Güçlükleri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2008;3:117-21.
44. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;1:1767-92.
45. Weitgasser R, Schnöll F, Pretsch I, Gruber U, Sailer S. Blood glucose self-monitoring in intensified insulin therapy: acceptance of frequent measurements and effect on quality of diabetic control. *Acta Med Austriaca* 1998;25:61-4.
46. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997;131:727-33.
47. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-94.
48. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:216-22.
49. Özkan B, Tan H, Orbak Z, Döneray H. İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (1990-1999). *Atatürk Üniversitesi Dergisi* 1999;31:57-60.
50. Cadario F, Vercelotti A, Trada M, Zaffaroni M, Rapa A, Iafusco D et al. Younger age at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children of immigrated families born in Italy. *J Endocrinol Invest* 2004;27:913-8.
51. Güven A, Aydın M. Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiopatogeneizde rol alan faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:295-300.
52. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. *FÜ Sağ Bil Derg* 2007;21:75-9.