

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP ve
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KAS
GÜCÜ ve MİMARİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sefa TAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Jale MERAY

ANKARA

ARALIK 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP ve
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KAS
GÜCÜ ve MİMARİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sefa TAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Jale MERAY

ANKARA

ARALIK 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana destek olan, klinik tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Jale Meray'a,

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Gülçin Kaymak Karataş'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Sn. Prof. Dr. Nesrin Demirsoy'a, Sn. Prof. Dr. Belgin Karaoğlan'a, Sn. Prof. Dr. Feride Göğüş'e, Sn. Prof. Dr. Zafer Günendi'ye, Sn. Uzm. Dr. Ayça Utkan Karasu'ya, Sn. Uzm. Dr. Serdar Can Güven'e, Sn. Uzm. Dr. Baki Özdemir'e,

Tez süreci boyunca kıymetli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, önerileriyle yol gösteren değerli hocam Sn. Prof. Dr. İlhan Yetkin'e,

Uzun uzmanlık eğitimim süresince gerçek bir uyum içinde, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatı paylaştığım ve bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan sevgili eşim Banu'ya,

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan, maddi-manevi her türlü desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli babam, annem ve kardeşim Merve'ye,

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İskelet Kasının Yapısı	3
2.1.1. İskelet kası yapısına genel bakış	3
2.1.2. İskelet kasının kasılması	7
2.1.3. İskelet Kası Motor Birimi	7
2.1.4. Kas şekilleri (Fasiküllerin düzenlenmesi).....	9
2.1.5. Kas lifi çeşitleri:	11
2.1.6. Kas kontraksiyon çeşitleri:	13
2.2. İskelet Kası-Diabet.....	14
2.2.1. İskelet kasının T1D yönetimindeki önemi	16
2.2.2. Diabetik miyopatide iskelet kasındaki değişimler	17
2.2.3. Diyabetik komplikasyonların gelişimi altında yatan güncel mekanistik teoriler	20
2.3. Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi	22
2.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi:.....	23
2.4.1. Türkiye’de diabetes mellitus	25
2.5. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	26
2.6. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması Ve Çeşitleri	27
2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanımı, Epidemiyolojisi, Patogenezi ve Özellikleri.....	30
2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....	33
2.7.1. Diyabetes mellitus akut komplikasyonları	33
2.7.2. Diyabetes mellitus kronik komplikasyonları:	35
2.8. Diabette Sık Görülen Kas-İskelet Sistemi Anormallikleri.....	46

2.9. İzokinetik Değerlendirme ve Analiz Yöntemi	59
2.9.1. İzokinetik test parametreleri.....	60
2.9.2 İzokinetik dinamometrenin tercih edilme sebepleri.....	61
2.10. Kas-İskelet Sisteminde Ultrasonografi	62
2.10.1.Kasın yapısal özellikleri, mimarisi ve ultrasonografi	63
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	66
3.1. Olgular	68
3.2. Kas Kuvveti Değerlendirmesi	68
3.3. Kas Mimarisinin Değerlendirilmesi.....	70
3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi	74
3.5. İstatistiksel Analiz.....	76
4. BULGULAR.....	77
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ	107
7. KAYNAKÇA.....	109
8. ÖZET.....	119
9. SUMMARY	121
10. ÖZGEÇMİŞ	123

SİMGELER VE KISALTMALAR

°: Derece

AKŞ: Açlık kan şekeri

DISH: Diffuz idiyopatik skeletal hiperostoz

DKA: Diabetik ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DPN: Diabetik periferik nöropati

DRP: Diabetik retinopati

DXA: Dual energy X-ray absorbsiometry

ENMG: Elektronöromiyografi

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLUT: Glikoz taşıyıcı

IFG: Bozulmuş açlık glikozu

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGT: Bozulmuş glikoz toleransı

KİSUS: Kas iskelet sistemi ultrasonografisi

KMD: Kemik mineral dansitometrisi

Maks: Maksimum

Min: Minimum

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

N: Newton

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

p: İstatistiksel bir hipotez testinin olasılık değeri

RF: Rektus femoris

SS: Standart sapma

T1D: Tip 1 Diabetes Mellitus

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik

Hastalıklar Prevelans Çalışması

USG: Ultrasonografi

VI: Vastus interedius

VL: Vastus lateralis

VM: Vastus medialis

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Motor üniteler	9
Tablo 2. Kas lifi çeşitleri	11
Tablo 3. Diabetes Mellitus sınıflandırması	29
Tablo 4. Diabetes Mellitus komplikasyonları	33
Tablo 5. Diyabetik nöropati risk faktörleri	46
Tablo 6. Diyabetes Mellitusta görülen kas-iskelet sistemi anormallikleri	47
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	77
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel aktivite düzeyleri	78
Tablo 9. Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarının izokinetik test parametrelerinin karşılaştırılması	79
Tablo 10. HbA1C subgruplarına göre kontrol grubu yaş ve vücut kitle indeksi ölçümlerinin karşılaştırılması	80
Tablo 11. HbA1C düzeyleri ve kontrol grubuna göre izokinetik test parametrelerinin karşılaştırılması	81
Tablo 12. Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarının kas kalınlıkları ve pennat açısı ölçümlerinin karşılaştırılması	82
Tablo 13. HbA1C düzeyleri ve kontrol grubuna göre ultrasonografik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	83
Tablo 14. İnsülin uygulama yöntemine göre subgrupların demografik özellikleri	84
Tablo 15. Hasta grubunda İnsülin uygulama yöntemine göre izokinetik test parametreleri	85
Tablo 16. Hasta grubunda İnsülin kullanma yöntemine göre ultrasonografik ölçüm parametreleri	86
Tablo 17. Diabet yaşına göre izokinetik test parametreleri	87
Tablo 18. Diabet yaşına göre ultrasonografik ölçüm parametreleri	87

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun 60 fleksör pik tork ölçümleri.....	88
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubunun 60 ekstansör pik tork ölçümleri.....	88
Grafik 3. Hasta ve kontrol grubunun rektus femoris kas kalınlığı ölçümleri.....	89
Grafik 4. Hasta ve kontrol grubunun vastus intermedius kas kalınlığı ölçümleri.....	89
Grafik 5. Hasta ve kontrol grubunun vastus intermedius pennat açısı ölçümleri	90
Grafik 6. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis kas kalınlığı ölçümleri	90
Grafik 7. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis pennat açısı ölçümleri	91
Grafik 8. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis pennat açısı ölçümleri	91

ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ

Şekil 1. Tip 1 Diyabetli olan ve olmayan insan iskelet kaslarının elektron mikroskobu görüntüleri.....	18
Şekil 2. Vastus medialis kas kalınlığı ölçümü	72
Şekil 3. Vastus medialis pennat açi ölçümü.....	73
Şekil 4. Rektus femoris ve vastus intermedius kas kalınlığı ölçümü.....	73
Şekil 5. Rektus femoris pennat açi ölçümü.....	74
Resim 1. İskelet kası yapısı.....	3
Resim 2. Sarkomer ve kontraktıl elemanlar	5
Resim 3. Kas-kas fasikülü-kas lifi-miyofibril-sarkomer ve kontraktıl elemanlar.....	6
Resim 4. İzokinetik dinamometre sistemi	69
Resim 5. Rektus femoris, vastus intermedius kas kalınlık ve pennat açi ölçümü.....	71
Resim 6. Vastus lateralis ve vastus medialis kas kalınlık ölçümü	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (T1D), pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin destrüksiyonuna bağlı olarak mutlak insülin eksikliği ile karakterize, komplikasyonlarla seyreden, sürekli tıbbi bakım gerektiren, organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). T1D çocukluk ve adolesan döneminde sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir (2). Günümüzde genel popülasyondaki görülme oranı %0,5-1 arasında olup, insidansın son on yılda küresel olarak yıllık %3 oranında arttığı bildirilmektedir (3). Bu eğilim devam ederse, önümüzdeki yıllarda T1D hastalarının toplam prevalansı da artacaktır (4). T1D tanılı hastaların sayısındaki artışın yanı sıra, tanı yaşı da küçülmektedir. Bu da T1D'un uzun dönem komplikasyonlarıyla daha sık karşılaşılmasına neden olmaktadır (5).

Bu komplikasyonların çoğu zaman ihmal edilen ancak önemli bir bölümünü de kas iskelet sistemi anormallikleri oluşturmaktadır. Bu anormallikler diabetes mellitus seyrinde genel popülasyona göre artmış sıklıkta görülmekte ve önemli morbidite nedeni olabilmektedir (6).

Kas iskelet sisteminin T1D'tan olumsuz etkilenmesi, bu hastalığa yakalanan hastalar için birçok risk faktörünü beraberinde getirmekte ve hastaların yaşam kalitesinde azalmayla sonuçlanmaktadır. Bütün bunlara rağmen T1D'un iyi bilinen diğer komplikasyonlarının (nefropati, retinopati, nöropati, kardiyovasküler hastalık gibi) aksine, T1D'a bağlı kas-iskelet hastalığının taranması ve tedavisi için standart bir rehber yoktur (7).

Bu kas iskelet problemleri içinde sarkopeni ve osteoporoz T1D'un geç dönem komplikasyonları arasında yer almaktadır. Yaşlanma süreci hızlanma yönünde eğilim gösteren diyabet hastalarında kas kütlesi ve fonksiyon kaybı çeşitli faktörlerin etkisiyle daha erken ortaya çıkabilir (8).

Ayrıca T1D hastaları normal doruk kemik kütlesine ulaşmakta başarısız olabilirler. Bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde osteoporoz ve kırık görülme ihtimalini arttırır (9).. Tip 1 diabetes mellitus görülme sıklığının artması ile birlikte tip 1 diabetes mellitus ile ilişkili osteoporotik kırığa yakalanma riski taşıyan hasta sayısının da artması beklenmektedir (7).

Osteoporotik kırığa bağlı yüksek morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, T1D ile ilişkili kas-iskelet hastalığının belirleyicilerini daha iyi anlama ihtiyacı vardır, böylece T1D hastalarında kas gücü kaybına ve dolayısı ile kırıkları önlemeye yönelik etkili klinik stratejiler geliştirilebilir, uygulanabilir ve aktif ömür beklentisi arttırılabilir.

T1D komplikasyonlarının gerek morbidite gerekse mortaliteye sebep olabildiği ve görülme sıklığının da giderek arttığı düşünüldüğünde bu hastalık üzerine yapılan çalışmaların önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Biz de yaşam beklentisinin uzaması ile uzun dönem komplikasyon riski artan ve iyi bilinen diğer komplikasyonlarına göre daha az araştırma yapılmış olan bu alanda, T1D tanılı kişiler ile sağlıklı gönüllüler arasında kas gücü ve mimarisini kıyaslamayı ve bu popülasyonda ultrasonografik olarak yapısal değişiklikler olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

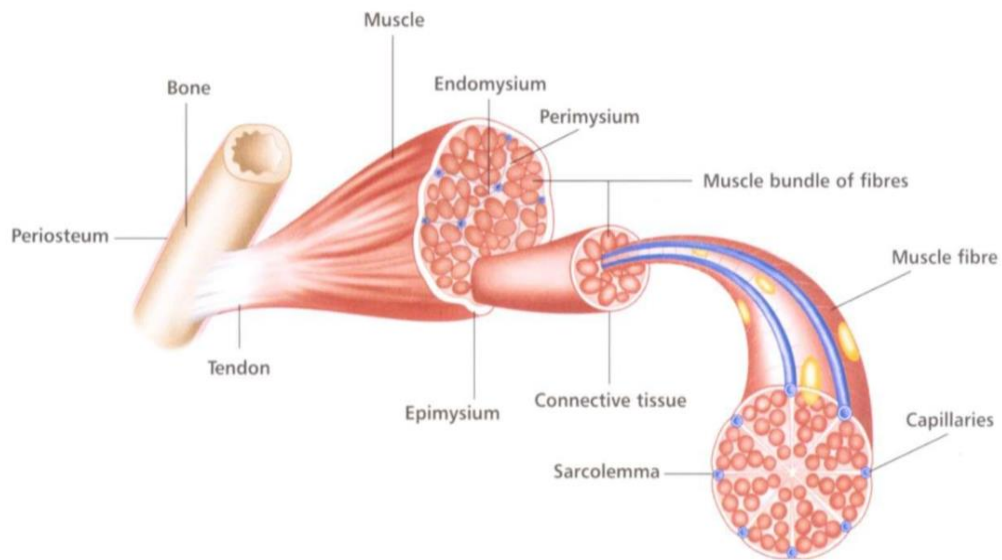
2.1. İskelet Kasının Yapısı

2.1.1. İskelet kası yapısına genel bakış

İskelet kasının fonksiyonel birimi kas lifi (fibril) olarak bilinir. Fibriller genişliği 10 ile 100 μm , uzunluğu birkaç milimetre ile 25 mm arasında değişen, çok sayıda çekirdeğe sahip ince fakat uzun hücrelerdir. Kas lifinin stoplazmasına sarkolemma adı verilir ve sarkoplazma denilen bir hücre zarı tarafından çevrelenir.

Kas hücresi diğer hücrelerden farklı olarak uzun iğ şeklindedir ve fibril adını alır. Fibril, dış yüzeyinde bağ dokusundan oluşan endomysium ile örtülüdür. Fibrillerin longitudinal şekilde birleşerek oluşturdukları fasiküllerin çevresi perimysium ile çevrilidir. Bu demetlerin kendileri birlikte gruplanır ve kasın tamamı epimysium adı verilen bir kılıfla kaplanır. Bu kas membranları, kasın origosundan insersiyosuna kadar kasın tüm uzunluğu boyunca uzanır. Bu yapının tamamına bazen muskulotendinöz bileşke adı verilir. Kas aktivitesinin aktif bileşeni, miyofibril düzeyinde meydana gelir. (10)

Resim 1. İskelet kası yapısı



Miyofibril

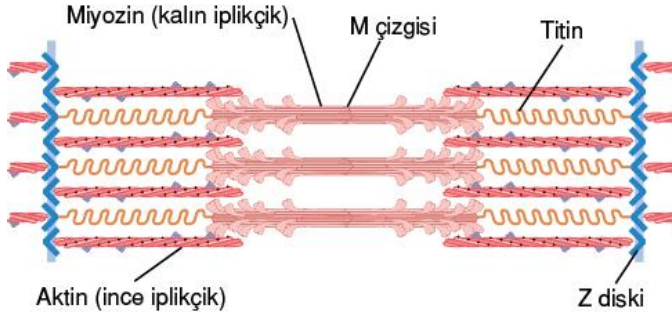
Elektron mikroskobu sayesinde, myofibril olarak bilinen, kas lifinin kontraktil elemanları ayırt edilebilir. Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında miyofibril içerir. Her bir miyofibrilde yan yana yaklaşık 1500 miyozin ve 3000 aktin iplikçiğinden oluşur. Bunlar kas kasılmasından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Miyozin ve aktin iplikçiklerinin kısmen iç içe girmesi nedeniyle miyofibriller resim 2’de görüldüğü gibi birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluştururlar. Açık bantlar sadece aktin iplikçiklerini içerir ve I bandı adını alır, çünkü polarize ışığa izotropiktirler. Koyu bantlar miyozin iplikçiklerini ve aralarına giren aktin iplikçiklerinin uçlarını içerir. Koyu bantlara A bandı denir, bunlar polarize ışığa anizotropiktirler. Miyozin iplikçiklerinin yan taraflarından çıkan küçük uzantılara çapraz köprüler denir, çapraz köprülerle aktin arasındaki etkileşme kasılmaya neden olur.

Z çizgisi, I bandının orta noktasında ince bir çizgidir. Aktin iplikçiklerinin ucu Z çizgisine tutunur. Aktin iplikçikleri bu Z çizgisinden her iki yöne doğru uzanarak miyozin iplikçiklerinin arasına girer. Aktin ve miyozin iplikçiklerinden farklı ipliksi proteinlerden oluşan Z çizgisi, miyofibriller arasında enine uzanır ve kas lifi boyunca bir miyofibrili diğerine bağlar. Dolayısıyla tek miyofibrilde olduğu gibi bütün kas lifi boyunca da açık ve koyu bantlar görülür.

İki Z diski arasında kalan miyofibril (veya tüm kas lifi) bölümüne sarkomer adı verilir. Sarkomer kasın en küçük fonksiyonel birimidir. Kas lifi kasıldığı zaman sarkomerin uzunluğu yaklaşık 2 mikrometredir. Bu boyda aktin ve miyozin iplikçikleri tam üst üste gelir ve aktin iplikçiklerinin uçları tam birbirinin üzerine gelmeye başlamaktadır. Sarkomer en büyük kasılma kuvvetini bu uzunlukta iken oluşturabilir.

Miyozin ve aktin iplikçikleri arasındaki yan yana ilişkiyi sağlayan çok sayıdaki iplikçi protein moleküllerine titin denilmektedir. Titin molekülü vücuttaki en büyük protein moleküllerden biridir. Çok esnek olan titin molekülleri miyozin ve aktin iplikçiklerini yerlerinde tutmada iskelet görevi görür. Titin molekülünü bir ucu Z çizgisine, diğer ucu miyozin iplikçiklerine bağlıdır ve sarkomer kasılıp gevşerken yay gibi davranarak boyunu değiştirir. Bu nedenle, kas lifinin uzayabilirliğini ve uzama direncini belirleyen titin filamentidir. Araştırmalar sarkomerin istirahatte normal uzunluğunun %150'sine kadar uzayabildiğini göstermektedir. (10)

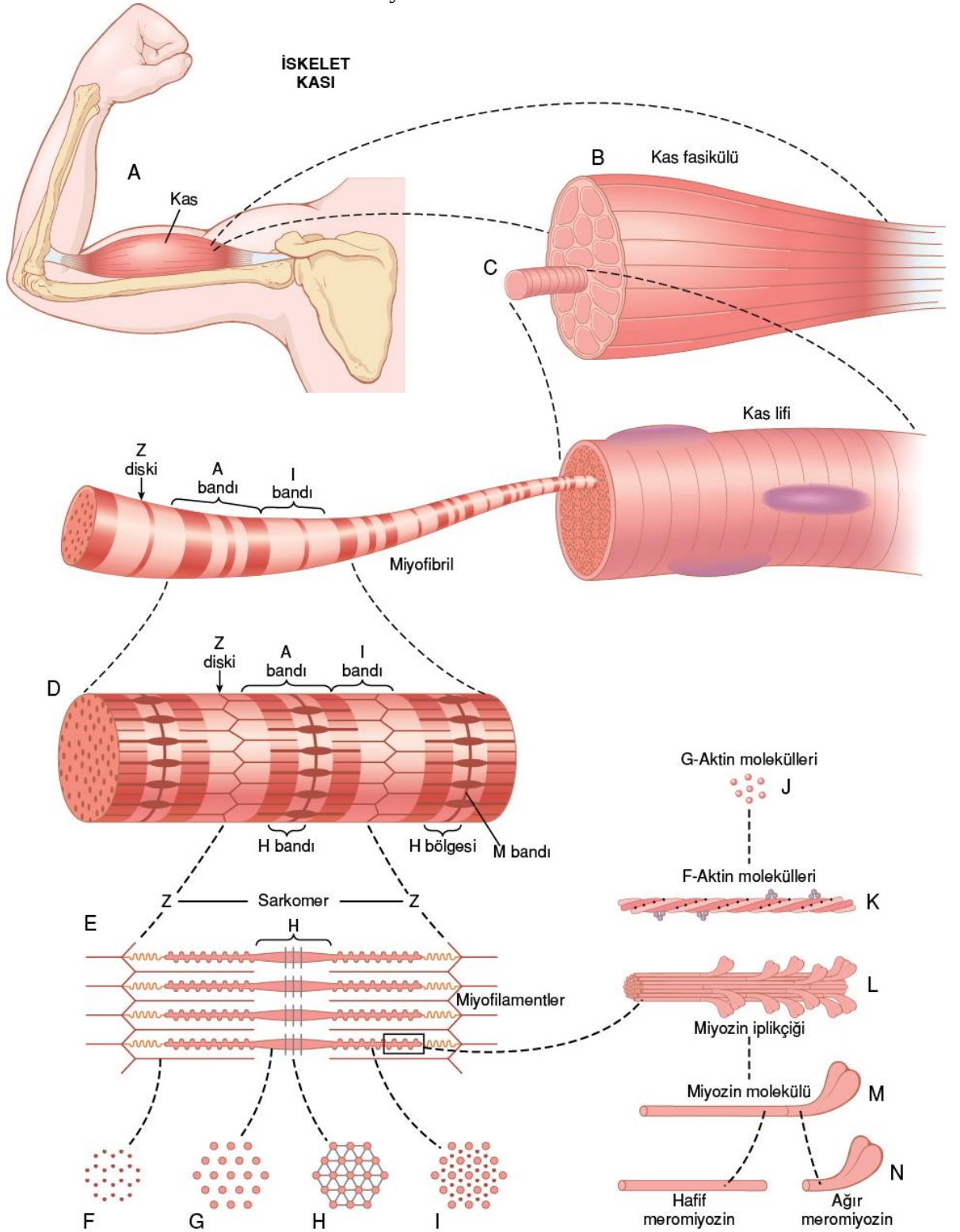
Resim 2. Sarkomer ve kontraktıl elemanlar



Kas hücrelerinin dış kaplaması olan sarkolemma, özel delikler ve açıklıklar ile tasarlanmıştır. Miyofibrilleri örten bu açıklıklar T tübülleri (transvers tübül) olarak bilinen tübüllere yol açar. T tübüllerinin fonksiyonu, sarkolemmanın yüzeyinden kaynaklanan impulsları kas hücresine, özellikle de sarkoplazmik retikuluma (SR) iletmektir. Bu iletimin hızı Tip II fibrillerde Tip I fibrillere oranla daha süratlidir.

Bir T tübül ve her iki tarafındaki SR sisternaları bir triad oluşturur. Bu sisternalarda Ca^{+2} depolanır ve uyarılma esnasında salınır. Triad bölgesi, uyarılma-kasılma çiftinin (excitation-contraction coupling) olduğu bölgedir (11).

Resim 3. Kas-kas fasikülü-kas lifi-miyofibril-sarkomer ve kontraktil elemanlar



2.1.2. İskelet kasının kasılması

Fizyolojik kas kontraksiyonu alfa motor üniteden depolarizasyonun iletilmesi ile başlar. Kas fibrilinde oluşan aksiyon potansiyeli, transvers tübüler sistem yoluyla sarkoplazmik retikulum membran sistemine iletilir ve kalsiyum salınması gerçekleşir. Kontraksiyon sırasında aktin ve miyozin filamanları arasındaki etkileşim, miyozin başının dişli çark mandalı benzeri rotasyonu ile sonuçlanır. Huxley'in kayan filament teorisine göre kontraksiyon sırasında miyozin başı, miyozin ile arasındaki açığı azaltarak aktine bağlanır ve bu açığı 45 dereceye indirerek aktini miyozin üzerinde kaydırır. Aksiyon potansiyelinin yayılması ile sarkolemma depolarize olur, kalsiyum salınır, kalsiyum troponine bağlanır, gerekli enerji açığa çıkar ve aktin miyozin üzerinde kayar. Kalsiyumun troponinden ayrılması ile çapraz köprüler inhibe olur ve böylece aktin miyozinden sıyrılır, kas gevşer (11).

2.1.3. İskelet Kası Motor Birimi

İskelet kasları direkt olarak medulla spinalis ön boynuzunda bulunan alfa (α) motor nöronları tarafından uyarılır (innerve edilir) Motor nöronların aksonları terminal uçlarda dallara ayrılarak (divergens), onlarca veya yüzlerce kas lifine bağlantı yapar. (36).

Medulla spinalis ön boynuzunda bulunan bir α motor nöron, bunun aksonu ve akson dallarının innerve ettiği kas liflerinin hepsine birden motor ünite denir. Motor ünitelerinin boyutları, üst ekstremitelerde çapı 5-7 mm ve alt ekstremitelerde çapı 7-10 mm olan kas silindirleri arasında değişmektedir. Bir üniteye ortalama kas lifi sayısı 150'dir ancak bu sayı 10 ile birkaç yüz arasında değişebilir.

Vücudu dik tutan, postür, pozisyonlar ve yürüme gibi pek çok otomatik aktivitemizi gerçekleştiren kolay kolay yorulmadan, uzun süre kasılan büyük kasların motor üniteleri de büyüktür. Yani bir motor nöron ve akson dalları, pek çok kas lifini (100-200 kas lifi) innerve eder. Böyle bir kasa düşen nöron sayısı azdır.

Göz kasları, konuşma ve mimik kasları, el kasları gibi çok hızlı ve çok hassas kasılmalar yapan kaslara ait motor üniteler ise küçüktür. Yani bir kas kitlesini, çok sayıda motor nöron innerve eder.

Kısaca primer olarak tonik fonksiyon gerektiren kaslarda yavaş kas fibrilleri daha fazla bulunur. Dinamik hareketleri gerçekleştiren kaslarda ise hızlı kas fibrilleri daha fazladır. Buna karşın kasların çoğu çok fonksiyonlu olduğundan dolayı beklenenden daha fazla fibril karışımına sahiptir. Örneğin, vastus lateralis ve rektus femoris kaslarındaki yavaş kas fibril oranı %30-60 arasında değişmektedir (12).

Tek bir motor birimindeki kas lifleri, birbirine kümelenmek yerine kas boyunca dağılır. Bu, tek bir motor ünitesinin uyarılmasının, tüm kasın zayıf bir kasılma göstermesine neden olacağı anlamına gelir.

İskelet kasları ya hep ya hiç prensibi üzerinde çalışır. Başka bir deyişle, kas hücrelerinin veya fasiküllerin grupları birlikte kasılır ya da kasılmaz. Gerekli kasılma gücüne bağlı olarak, belirli sayıda kas hücresi tamamen kasılırken, diğerleri kasılmayacaktır. Büyük bir kas eforu gerektiğinde, motor üniteleri çoğu aynı anda uyarılabilir. Bununla birlikte, normal şartlar altında, motor üniteleri sıralı çalışma eğilimindedir, böylece uzun süreli kasılmalar sırasında bir kısmı kasılırken bazıları dinlenir (11).

Tablo 1. Motor üniteler

	Büyük Motor Üniteler	Küçük Motor Üniteler
Kaslar tipi	Yavaş	Hızlı
İnnervasyon	Zayıf	Zengin
Akson dalları, kas lifi sayısı	100-200	3-10
Motor nöron	Küçük, fusiform	Büyük
İleti hızı	Yavaş	Hızlı
Uyarılma Eşiği	Düşük	Yüksek

2.1.4. Kas şekilleri (Fasiküllerin düzenlenmesi)

Kaslar, fasiküllerinin düzenine göre çeşitli şekillerde gelir. Bu değişimin nedeni, konumu ve hareketiyle ilgili olarak bir kas için optimum mekanik verimi sağlamaktır. Fasiküllerin en yaygın düzenlenmesi, paralel, pennat, yakınsak ve dairesel olarak tanımlanan kas şekillerini içerir. Bu şekillerin her birinin de alt kategorileri bulunmaktadır.

Paralel kaslar

Bu düzenlemede, kas uzun eksenine paralel uzanan fasiküllere sahiptir. Fasiküller kasın uzunluğu boyunca uzanıyorsa, şerit kası olarak bilinir (örneğin sartorius kası). Eğer kas ayrıca genişletilmiş bir göbeğe ve her iki ucundaki tendonlara sahipse, buna fusiform kas denir (örneğin, biceps brakii). Bu tür bir kasın modifikasyonunda, her iki ucunda kas göbeği ortada bir tendon bulunabilir (örneğin digastricus kası).

Pennat kaslar

Kasın kısa fasikülleri bir tüyün yapısı gibi tendona eğik bir şekilde bağlandıkları için pennat olarak adlandırılmışlardır. Tendon, kasın bir tarafında gelişirse, örneğin, bacadaki fleksör digitorum longus, unipennat kas olarak

adlandırılır. Tendon ortada ve lifler her iki taraftan da eğik olarak tutturulmuşsa, bipennat kas olarak bilinir, kuadriseps femoris bipennat kaslara iyi bir örnektir. Kasa birçok yönden eğik olarak yapışan ve böylece yan yana birçok tüye benzeyen çok sayıda tendinöz girintiler varsa, multipennat olarak adlandırılır, deltoid kasın orta kısmı örnek olarak verilebilir.

Konverjan kaslar

Tek bir tendona doğru yaklaşan, kaslara üçgen bir şekil veren fasiküllerle geniş bir kökene sahip olan kaslara, konverjan kaslar denir. En iyi örnek pektoralis majördür.

Dairesel kaslar

Bir kasın fasikülleri, eşmerkezli halkalar halinde düzenleniyorsa, kas dairessel olarak adlandırılır. Vücuttaki tüm sfinkter iskelet kasları bu tiptedir; kasılarak çevreledikleri açıklıkları kapatırlar. Örnekler arasında orbicularis oculi ve orbicularis oris bulunur.

Bir kas kasıldığında, orijinal uzunluğunun %70'ine kadar kısalabilir. Dolayısıyla, lifler ne kadar uzun olursa, hareket alanı o kadar büyük olur. Diğer yandan, bir kasın gücü, uzunluklarından ziyade içerdiği toplam kas lifi sayısına bağlıdır. Bu nedenle:

Uzun paralel liflere sahip kaslar, en geniş hareket aralığını üretir, ancak genellikle çok güçlü değildir.

Pennate desene sahip kaslar, özellikle multipennat ise, çoğu lifi paketler. Bu tür kaslar, uzun paralel kaslardan daha az kısalır, ancak çok daha güçlü olma eğilimindedir. (11).

2.1.5. Kas lifi çeşitleri:

İskelet kası, kasılma ve metabolik özelliklerine göre sınıflandırılan farklı lif türlerinden oluşur (12) Kas liflerinin genel sınıflandırması tip I ve tip II iskelet kası lifleri şeklindedir. Tip I ve tip II lifleri farklı seviyelerde metabolik enzimlere ve kontraktil proteinlere sahiptir (13) Bu lifler, iskelet kası yapısında yakıtların oksidatif veya glikolitik metabolizmasında rol oynayan spesifik enzimler için özel boyamalar ile ayırt edilebilir. İnsanlarda bütün kaslarda değişik oranlarda hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri bulunur. Örneğin gastrocnemius kasında hızlı liflerin oranı daha fazladır ve atlama sırasında hızlı ve güçlü kasılma yeteneği sağlar. Öte yandan bir antigravite kası olan soleus kasında yavaş kasılan liflerin oranı daha fazladır.

Tablo 2. Kas lifi çeşitleri

Özellikler	Kırmızı (yavaş- Tip I) lifler	Beyaz (hızlı- Tip II) lifler
Kas hücreleri:	Küçük	Büyük
Myozin ATP az enzim aktivitesi	Yavaş	Hızlı
Sarkoplazmik retikulumun Ca^{2+} pompalama hızı	Yavaş	Hızlı
Metabolik Enzimler (ATP kaynağı)	Oksidatif	Glikolitik
Myoglobin içeriği	Yüksek	Düşük
Renk	Kırmızı	Soluk
Kasılma	Uzun süreli, yavaş	Kısa süreli, hızlı
Glikojen içeriği	Düşük	Yüksek
Mitokondri sayısı	Çok	Az
Glikolitik enzimler	Düşük	Yüksek

Tip I (Yavaş kasılan lifler)

Tip I lifleri yavaş kasılan (yavaş seğirmeli) ve oksidatif olan kırmızı liflerdir. Ayrıca yavaş oksidatif lifler olarak adlandırılırlar. Farklı iskelet lifi türleri, myosin ATPase aktivitesinin enzimatik karakteristikleri ve myosin ağır zincir (MHC) izoformlarının moleküler türleri ile ayırt edilebilir. Tip I lifleri düşük miyozin

ATPase aktivitesine sahiptir (14)) ve bunlar, tip I MHC'yi eksprese eder (15) Ayrıca tip I ve tip II lifleri, farklı miyozin hafif zincir izoformlarını (MLC) eksprese eder (15) Tip I liflerinin oksidatif metabolizmanın bir göstergesi olan yüksek sitrat sentaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (16). Bu nedenle, tip I lifler oksidatif mekanizmaya daha iyi adapte olur ve yüksek oksidatif enzim sistemlerine sahiptir. Yavaş kalsiyum tutma kabiliyeti ve kasılma hızı nedeniyle daha yavaş kasılma süresine sahip olup yorgunluğa karşı dirençlidirler (17) Bu nedenle, nispeten düşük yoğunluklu uzun süreli aktivite için en iyi şekilde adapte olurlar. Tip I lifleri çok sayıda enine yerleştirilmiş mitokondri, beş çizgi içeren kalın bir Z diski ve nispeten düşük seviyelerde sarkoplazmik retikulum ve daha büyük bir sarkomer içerirler (14, 18) Tip I lifler, kesit alanları boyunca daha küçük bir glikojen miktarına sahip olduklarını gösteren düzgün bir granül birikimi sergilerler (Armstrong ve diğerleri, 1975; Garrett ve diğerleri, 1983). Tip I lifleri öncelikle submaksimal endurans egzersizlerinde kullanılırken, bunun aksine tip II lifler, aerobik eşiğin üzerindeki yoğunluklarda yapılan egzersizler için seçici olarak kullanılır (14, 19)

Tip 2 (Hızlı kasılan lifler)

Tip II lifleri beyaz ve hızlı kasılan (hızlı seğirmeli) liflerdir. Ayrıca hızlı kasılan glikolitik (tip IIB) ve hızlı kasılan oksidatif-glikolitik (tip IIA) kas lifleri olarak iki alt gruba ayrılırlar. Yüksek miyozin ATPase aktivitesine sahiptirler (14,20) ve kas lifi alt tiplerine bağlı olarak tip IIa ve IIb MHC'yi eksprese ederler (15) Glikojen metabolizmasında yer alan daha yüksek enzim konsantrasyonlarına sahiptirler; bu nedenle, daha gelişmiş bir anaerobik enerji sistemine sahiptirler. Hızlı kasılan liflerin, glikolitik etkinin bir göstergesi olarak daha yüksek bir fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (16). Daha hızlı kasılma sürelerine sahip olup yorulmaya daha az dirençlidirler. Yoğun aktiviteye

kısa sürede daha iyi adapte olurlar. Özel membran yapıları olan transvers tübüler sistemler, tip I lifler ile kıyaslandığında, tip II liflerinde daha fazla gelişmiştir (14). Tip II lifler, impulsların life hızlı bir şekilde iletilmesi için daha iyi geliştirilmiş bir membran sistemiyle birlikte daha düzenli bir sarkomere sahiptir. Bu yüzden, etkin sarkoplazmik retikulumla hızlı Ca^{2+} salınımı ve alınmasından dolayı yüksek elektrokimyasal iletim potansiyeline sahiptir (17)

Tip IIA lifleri, tip IIB liflerinden daha yüksek, ancak tip I liflerinden daha düşük oksidatif potansiyele sahiptir. Hem IIA hem de IIB'nin kasılma süreleri, tip I kas lifinden daha hızlıdır. Ayrıca, tip IIA lifleri, tip IIB liflerine göre yorulmaya karşı daha fazla dirençlidir (14) Tip IIB lifleri, enine şekilde yerleştirilmiş az miktarda mitokondri, ince bir Z disk ve bol sarkoplazmik retikulum içerir. Tip IIA lifleri çok sayıda uzunlamasına mitokondri, bir ara Z diski ve orta içerikte sarkoplazmik retikuluma sahiptir (20) (Calore ve diğerleri, 2002). Tip II lifleri, sitoplazma boyunca, glikojenden oluşan çok sayıda elektron dens granüle sahiptir.

2.1.6. Kas kontraksiyon çeşitleri:

İzometrik Kasılma: Kasın kasılmasıyla oluşan kuvvete zıt olan dirençlerin eklemin hareket etmesine izin vermediği statik bir kasılmadır. Bu dirençler ekstremitenin ağırlığı, dış yükler ya da antagonist kasların uyguladığı kuvvetlerdir. Kasın boyunda görünür bir değişim olmaz. Gerim ve kuvvet artar fakat herhangi bir iş yapılmış olmaz.

Konsantrik Kasılma: Kas kasılması ile oluşan kuvvetin eklemin hareket yönüne zıt olan dirençlerin uyguladığı toplam kuvvetten daha büyük olması sonucu oluşan dinamik bir kasılmadır. Kasın boyu kısalır ve eklem kasın oluşturduğu kuvvet doğrultusunda hareket eder.

Ekzantrik Kasılma: Kasta oluşan kuvvetin kendisine zıt olan dirençlerin oluşturduğu toplam kuvvetten daha küçük olması sonucunda kasın boyunun uzamasıyla sonuçlanan dinamik bir kasılma tipidir. Merdiven inme ve bir ağırlığın aşağı indirilmesi gibi aktiviteler ekzantrik kasılmalara örnek verilebilir. Kasta oluşan gerim ve kuvvet izometrik ve konsantrik kasılmalara göre daha fazladır.

İzokinetik Kasılma: Eklem hareket açıklığı boyunca hızın sabit olduğu ve kasta maksimal gerimin olduğu kontraksiyon tipidir. Genelde izokinetik cihazlar yardımıyla oluşturulur. Kaslar tarafından oluşturulan kuvvete karşı cihazın dinamometresinin oluşturduğu direncin kuvveti, hareket genişliğinin her noktasında eşittir. İzokinetik cihazlar kullanılarak kas iskelet sistemi performansının niceliksel ölçümüne olanak sağlayan izokinetik değerlendirmeler yapılabilir (22).

2.2. İskelet Kası-Diabet

İskelet kası, vücuttaki karbonhidrat ve lipid metabolizmasını belirleyen ana dokulardan biridir. Karaciğer ve beyin ile birlikte, insülinle uyarılmış durumlar altında tüm glikoz alımlarının %80'ine tekabül eden glikoz kullanımından sorumludur; bu nedenle glukoz homeostazının belirlenmesinde rol oynar (23, 24,). Benzer şekilde, bütün vücut lipid oksidasyonu için baskın doku olup, istirahatte enerji gereksinimlerinin %90'ına kadar yağ asitlerinden türetilir (25, 26). Ayrıca insülinin iskelet kaslarına yağ asidi alımını arttırdığı bulunmuştur (27) İskelet kasları, plazma membranında insüline duyarlı glukoz taşıyıcı GLUT4'ün aktivasyonu ile kan glukoz seviyelerini düzenlemek için insülin etkisinin ana hedefidir (28) Sağlıklı iskelet kası ya lipid ya da karbonhidrat yakıtlarını kullanabilir ve enerji ihtiyaçları üzerine yakıt seçimini hızla değiştirebilir (29,30) Diabetes mellitusta iskelet kasının

lipid ve karbonhidrat gibi yakıtlar arasında geçiş yapma esnekliğinin kaybı gözlenir ve bu, diyabet hastalarında ve obezitede insülin direncinin önemli bir yönüdür (30)

Diyabetin kronik komplikasyonlarının çoğu, yapısal proteinlerdeki değişiklikleri içerir. İnsülin, kas hücresine bir dizi amino asidin alımını uyarır, bu nedenle protein sentezi için esansiyel amino asitlerin mevcudiyetindeki azalma, diyabetik miyopati için bir faktör olabilir (31)

Streptozosin(STZ) ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda yapılan önceki biyokimyasal ve histokimyasal incelemeler, oksidatif potansiyelde tip II liflerinde tip I liflerine daha büyük kayıp ve hem tip IIB hem de tip I liflerinde değişmiş bir mitokondriyal morfoloji olduğunu ortaya koymaktadır (32) Ayrıca, alloksanla muamele edilmiş sıçanlardan izole edilmiş mitokondrinin normalden daha kırılğan olduğu gösterilmiştir (33) Diyabetik hayvanların tip IIB liflerinde, mitokondri cristae'nin daha az olduğu ve mitokondride daha fazla elektron yoğun granül olduğu gözlenmiştir. Diyabetik tip IIA liflerinde ise mitokondri, belirgin bir morfolojik değişiklik göstermeden sayıca azalmıştır. Diyabetik hayvanların tip I liflerinde, mitokondri daha az criste ve daha fazla granül içermektedir (34)

Tip I kas liflerinin, diyabetik koşullarda kasların histokimyası incelendiğinde diyabetten güçlü bir şekilde etkilenmediği öne sürülmüştür (32). Daha sonra, diğer araştırmacılar, tip I kas liflerinin, insülinle düzenlenmiş glukoz taşıyıcılarının içeriğinin arttığını ve glikoz metabolizması için daha yüksek insülin duyarlılığına sahip olduğunu bildirdi; bu nedenle diyabetten güçlü bir şekilde etkilendikleri bildirilmiştir (35)

Tİp 1 diabetin iyi bilinen birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Bununla birlikte T1D'in büyük ölçüde araştırılmamış ancak önemli bir komplikasyonu bu

kronik hastalığın iskelet kası üzerine olan etkisidir. Bu komplikasyon diabetik miyopati olarak adlandırılmaktadır. Diabetik miyopati iskelet kasının yapısal, fonksiyonel ve metabolik kapasitelerindeki azalmalarla karakterizedir. Güncel kanıtlar miyopatiyi nöropatiden bağımsız olarak gelişen diyabetik bir komplikasyon olarak destekler, ancak nöropatinin gelişimi ve ilerlemesi ile kötüleşir. (36)

2.2.1. İskelet kasının T1D yönetimindeki önemi

İskelet kası insüline duyarlı vücuttaki en büyük organı temsil eder ve tüm vücut glikoz alımının yaklaşık %80'inin yeridir. (37) Glisemik kontrole olan bu katkı göz önüne alındığında, T1D'de iskelet kası sağlığındaki bozulmaların diğer diabetik komplikasyonların ilerlemesinde birincil faktör olabileceği takdir edilebilir.

Günümüzde iskelet kası sağlığı ile genel sağlık durumu ve iyilik hâli ile arasındaki bağlantı çok daha iyi bilinmektedir. Kas fonksiyon ölçümleri (kavrama kuvveti, yürüyüş hızı, sandalyeden kalkma testi) klinik olarak kullanılır, yaşlı ve hastalıklı durumlarda prognostik mortalite riski göstergeleridir (38-40). Bu ölçümler ile hayatta kalma arasındaki pozitif ilişkiler, sağlıklı bir kas kütlesinin genel sağlık için önemini diğer değişkenlerden (örneğin sigara içme, cinsiyet) bağımsız olarak göstermiştir. Bu nedenle, diyabetik miyopatinin gelişimi sadece zayıflığa ve artan yorgunluğa yol açmaz. Aynı zamanda kasın metabolik kapasitelerindeki potansiyel bozukluklar sonucu insülin duyarlılığı ile glisemik ve lipidemik yükler de olumsuz yönde etkilenir. Bu da diğer diyabetik komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini şiddetlendirir. Normal olarak pankreas b hücreleri, insülini portal dolaşımına bırakır ve böylece karaciğerin çevreden üç ila beş kat daha fazla insüline maruz kalmasına izin verir (41, 42). T1D olmayan bu durumda, karaciğerin kası orantısız bir şekilde insülinize etmesi karaciğerin glukoz homeostazında belirgin rol oynamasına ve kas

ile karaciğerin glikoz yükünün depolanmasını paylaşmasına izin verir (42, 43). Bununla birlikte, T1D'de subkutan insülin enjeksiyonları bu standart “ilk karaciğer” modelini atlar (41,43). Bu yüzden, periferik enjeksiyonlar, insülinin etkisinin önemini periferik dokulara, yani metabolik olarak en büyük ve en aktif olan iskelet kasına kaydırır. İnsülin direnci ve tekrarlayan disglisemi ve dislipidemi, klinik olarak ilgili diyabetik komplikasyonların çoğunun gelişimine birincil katkı olarak kabul edilir (44-46).

Kas sağlığının bozulması, özellikle de metabolik kapasitelerde olan bu bozulma, her zaman insülin direnci geliştiren ve T1D ile karakterize olan glisemi ve lipidemideki büyük dalgalanmalarla başa çıkmada kasları daha az yetenekli hale getirir.

2.2.2. Diabetik miyopatide iskelet kasındaki değişimler

T1D sonucu meydana gelen bu değişimler yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak 3 bölümde incelenebilir.

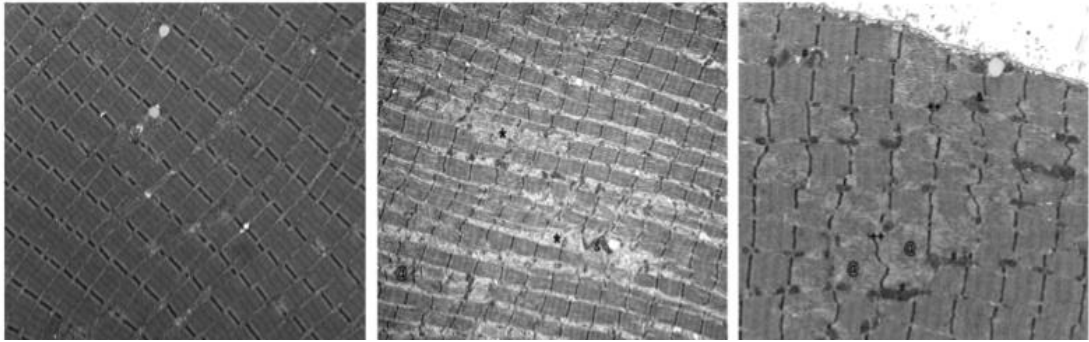
2.2.2.1. T1D ve kas yapısındaki değişiklikler

T1D’li kişilerde iskelet kası morfolojisindeki anormallikler ilk olarak 1960’ların sonu ve 1970’lerin başında ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalar, uzun süreli T1D’li hastalarda miyofibril boyutu, glikojen içeriği ve mitokondride değişiklikler olduğunu göstermektedir (47-49). Ancak, bu 1977 yılına kadar derinlemesine araştırılmamıştır. Reske-Nielsen ve ark. (50) T1D’li 29 hastanın değişik dönemlerde yeni başlangıçlı (1 haftadan 28 haftaya kadar), kısa süreli (17 aydan 5 yıla kadar) ve uzun süreli (7- 32 yıl) kas mimarisini analiz etmiş. Periferik nöropati kanıtı olmayan kısa süreli grupta, myofilament kaybı sonucunda miyofiber ve myofibril çapında bir

azalma ve yerleri değişmiş A- ve I-bantları ve dalgalı Z-çizgileri gözlemlemiştir (şekil 1). Tüm hastaların periferik nöropati gösterdiği uzun süreli grupta, bu değişiklikler daha belirgindi ve ayrıca hasarlanan bu sarkomerler yerine geniş alanda granül materyal, küçük mitokondri ve dejenere çekirdekler de eşlik etti. Bu gözlemlerin diyabetik nöropati varlığından bağımsız olarak tüm gruplarda meydana gelmesi, iskelet kasının T1D ortamına olan duyarlılığını vurgulamaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda T1D’li kişilerde kas uydu hücre içeriğinde önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir. İskelet kasındaki bu uydu hücreler sağlıklı bir myonkleer içeriği muhafaza etmede ve yaralanma sonrası onarımda görevlidir. Elde edilen bu veriler T1D’li kasların hasara daha fazla eğilimli olduğunu ve onarımı başlatmada daha az etkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular T1D’li kişilerdeki kas zayıflığını ve yorgunluk süresini açıklamaya yardımcı olabilir. (51, 52)

şekil 1. Tip 1 Diyabetli olan ve olmayan insan iskelet kaslarının elektron mikroskobu görüntüleri.



a. Sağlıklı 23 yaş kadın

b. T1D 19 yaş erkek

c. T1D 19 yaş erkek

Sol panel, 23 yaşında T1D olmayan bir kadının vastus lateralis kasını göstermektedir. Orta ve sağ paneller, 19 yaşında nöropati öyküsü olmayan T1D bir erkeğin vastus lateralis kasını göstermektedir. Bu şekilde myofibriller materyal kaybı, sarkomerik deşrksiyon, yerleri değişmiş A ve I bantları, dalgalı Z-çizgileri

gözlemlenmektedir. Ayrıca anormal şekilli ve sarkomerler ile ayrışma sergileyen mitokondriler olduğuna dair kanıtlar vardır.

2.2.2.2. T1D ve kas fonksiyonlarındaki değişiklikler

T1D’li ergenlerde ve genç erişkinlerde azalmış güç ve artmış yorgunluk olarak kas fonksiyonunda azalma görülür. Bu da yaşlı erişkinlerde her zaman görülen fiziksel yetersizlik ve sarkopeni riskinin artmasına katkıda bulunur. Her ne kadar böyle bir mekanizmanın diyabetik periferik nöropatinin geç bir komplikasyonu olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (53, 54), son çalışmalarda kas gücü bozulmalarının diyabet seyri sırasında erken dönemde (nöropatiden daha önce ve nöropatiden bağımsız olarak) geliştiği bildirilmiştir.

Spesifik olarak, Orlando ve ark. (55), T1D erişkinlerinin (HbA1c 7.1), diyabetik nöropati kanıtı olmadan, yaşları eşleştirilmiş sağlıklı T1D olmayan kontrollere kıyasla daha düşük maksimal izometrik kuvvet üretimi ve artmış kas yorgunluğu gösterdiğini ortaya koymuştur. Yine Mori H. Kuroda ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada T1D’li yaşlı erişkinlerde sarkopeni sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (56)

Tüm bu veriler birlikte ele alındığında T1D’li hastalarda olan kas fonksiyonundaki bozulmaların, diyabetik nöropatiden bağımsız olduğunu, ancak diyabetik nöropatinin bunu ağırlaştırdığını göstermektedir. Kas fonksiyonunda nöropatiden bağımsız olarak gelişen bu bozukluklar kısa ve orta dönem kohortlarla Reske-Nielsen ve arkadaşlarının gözlemlediği ultrastrüktürel değişikliklerle daha tutarlı olacaktır. (50)

2.2.2.3. T1D ve kas metabolizmasındaki değişiklikler

Kas morfolojisi ve fonksiyonundaki değişiklikler bildirilmiş olan iskelet kası metabolik kapasitelerindeki negatif değişikliklerle büyük ölçüde tutarlıdır. Genç T1D yetişkinlerinin iskelet kası metabolizması alanındaki (örneğin Costill, Saltin, Graham) bazı araştırmacılar tarafından yapılan eski çalışmalarda, artan laktat dehidrojenaz aktivitesi ve düşük heksokinaz ve süksinat dehidrojenaz aktivitesi dahil olmak üzere iskelet kası metabolizması enzimlerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. (57, 58, 59) T1D’li iskelet kası enerji üretimi için anaerobik metabolizmaya daha fazla güvenir. Anaerobik metabolizmaya olan bu bağlılık, daha yakın zamanda bildirilen daha büyük boyutta ve/veya sayıdaki glikolitik liflerle tutarlıdır. Bunun mitokondriyal fonksiyonlardaki bir zayıflamaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.

2.2.3. Diyabetik komplikasyonların gelişimi altında yatan güncel mekanistik teoriler

İskelet kası, hastalıklı olmayan durumdaki kendi hücre içi glikoz konsantrasyonunu düzenleyebilse de T1D’li kişilerde tekrarlanan periferik hiperinsülinemi vakaları (tekrarlayan bolus insülin enjeksiyonlarından kaynaklanan), kas içine yüksek oranda glikoz akışına neden olur, sonuç olarak glukoz aşırı yüküne (overload), yani tekrarlanan hücre içi hiperglisemi durumlarına yol açar. (60)

Son dönemde yapılan çalışmalarda diyabetik komplikasyonların gelişiminde altta yatan konsept olarak mitokondriyal hormesis sunulmaktadır (61). Hormesis, toksik maddelerin düşük konsantrasyonlarında yaşamı devam ettirebilmeyi ve bu maddelere karşı geliştirilen adaptif olguları açıklamak için öne sürülen bir kavramdır. Hormesis normal şartlarda oksidan olan bir maddenin uygun dozlarda

uygulandığında, bozulmuş antioksidan sistem adaptasyonu üzerindeki stimule edici paradoksal etkisini de açıklar. Bu kavram, toksik molekül ve ortam şartlarının hem yaşamı destekleyici hem de yok edici iki zıt etkiye (bifazik etki) sahip olduğunu ifade eder. Toksik ajanların düşük dozları ile aktifleşen hormesis mekanizması, canlılara adaptif cevap kazandırır. Hücrelerdeki adaptif cevabın özel bir şekli olan hormesiste, koruyucu proteinler, antioksidan enzimler ve şaperon proteinleri rol alır. Hormetik uyarılara bağlı olarak artış gösteren bu moleküller, hücrenin ayakta kalmasını destekler. Hormetik uyarılar, cevaplar ve bunların düzenlenmesi, hormetik sistemin bileşenlerini oluşturur. Organizmalardaki hormetik olayların moleküler ve hücresel seviyede anlaşılması; yeni ilaçların geliştirilmesinde, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, yeni ufuklar açacaktır.

Brownlee (62) tarafından sunulan birleşik diyabetik komplikasyon teorisinin aksine, T1D'de artmış yerine, azalan mitokondriyal süperoksit üretiminin kanıtlarını ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon uyarımının süperoksit üretimini restore ettiğini, bunun da sağlık sonuçlarına zarar vermektense arttırdığını göstermektedir (61).

Hiperglisemik hücre içi ortam, miyofiberler için bir "substrat aşırı yükü" durumu yaratır. Sharma'nın teorisine göre, hücre içi hiperglisemi (veya besinsel stres) piruvat dehidrojenazın (PDH) inhibisyonu (yani fosforilasyonu) ile mitokondriyal süperoksit üretiminde nihai bir düşüşe yol açacaktır. Böylece PDH'nin inhibisyonu, trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne piruvat girişini azaltır ve böylece mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC) aktivitesini azaltır. Sharma'nın belirttiği gibi, azalmış mitokondriyal ETC aktivitesi pozitif kısa süreli bir adaptasyon olabilese de, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon aktivitesindeki uzun vadeli düşüşler yalnızca laktat dehidrojenaz yoluyla akı artışı ile sonuçlanmayacak, aynı zamanda

mitokondriyal olmayan kaynaklardan oksidanların salınması ve proinflatuar ve profibrotik sitokinlerin salınımı ile de ilişkili olacaktır.

Tersine, Brownlee'nin birleştirilmiş teorisi, diyabetik hücrel hasardaki presipite edici faktör olarak mitokondriyal süperoksitin hiperglisemi aracılı aşırı üretimini içerir. Brownlee ayrıca, hücrel hasar veren kaskadlarla ortak bağlantının, anahtar glikolitik enzim olan gliseraldehit-3 fosfat dehidrojenazdaki (GAPDH) azalma olduğunu ileri sürer. Bu başlangıç aşaması, GAPDH'nin yukarısındaki glikolitik ara maddeleri arttırır ve ileri glikasyonlu son ürünlerin, artan heksosamin yolu aktivitesinin, protein kinaz C aktivasyonunun ve artan bir poliol yolu akışının oluşumuna yol açar. (62)

2.3. Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi

DM, insülin salgılanması, insülinin etki göstermesi veya her ikisinin birlikte bozukluğundan kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, erken ve geç dönemde morbidite ve mortaliteye sebep olan, komplikasyonlarla giden kronik metabolik bir hastalıktır (63, 64).

Diyabetten gerçek anlamda ilk bahseden hekim, Mısır papirüslerinden öğrendiğimiz kadarıyla 3. Krallık döneminde Hesi Ra'dır. Diyabet ismini ise ilk kez M.S. 150. yıllarda Kapadokya'dan hekim Aretaeus kullanmıştır. İbn-i Sina ise yaklaşık 1030'lu yıllarda diyabetten etkilenmeyen hiçbir doku ve organın olmadığından bahsetmiş olup, diabetes mellitusu 11. yüzyılda bugünkü tanımına yakın şekilde tarif etmiştir (65).

17. yüzyılda ise Thomas Willis diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiş ve hastalığa mellitus (şekerli) adını vermiştir. Pool ve Cawley kimyasal olarak idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır.

1869 yılında ise Paul Langerhans “Pankreasın Mikroskopik Anatomisine Katkıları” isimli tezinde, ileride kendi adını taşıyacak olan pankreas hücrelerinden ilk kez bahsetmiştir. 1893 yılında Laguese, Langerhans tarafından tarif edilen adacıkların endokrin pankreas dokusu olabileceğini düşünmüş, ve bu dokulara Langerhans adacıkları ismini vermiştir. 1901 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalarda Yukinabi, Langerhans adacıklarındaki harabiyetin diyabet gelişimine yol açtığını ilk kez tanımlamıştır. 1921 yılında Banting ve tıp öğrencisi Best diyabetik köpeklerde pankreas ekstrelerinin yüksek glukoz düzeylerini düşürdüğünü göstermiş ve insülini keşfetmişlerdir (66).

1922 yılında ise Macleod Washington D.C.’de bir çalışmada pankreas özütüne “insülin” ismini vermiş, 25 Ekim 1923 yılında Banting ve Macleod insulini, 1958 yılında ise Frederick Sanger ilk kez insülinin yapısını bularak Nobel Ödülü almıştır.

İnsülin ise ilk kez 11 Ocak 1922 tarihinde ölmek üzere olan 14 yaşındaki Leonard Thompson’a kullanılmış, 1959 yılında diyabet, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet olarak ikiye ayrılmıştır.

İlk insülin pompası 1963 yılında Dr. Arnold Kadish tarafından icat edilmiş, 1980’lerde ilk pompa kullanıma girmiştir. 2003 yılında ise ilk glukoz monitorizasyonu yapan pompa kullanılmaya başlanmıştır. (67)

2.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi:

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün mevcut verilerine göre diyabet prevalansı %8,5 olarak bildirilmiştir (68). Diyabet hastalarının sayısı 1980 yılında 108 milyon kişiye, bu rakam 2014 yılında 422 milyona kadar ulaşmıştır (68).

2017 yılında güncellenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporlarına

göre ise; 2040 yılında dünyadaki diyabet hastası sayısının 642 milyona ulaşacağı ve her 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. (Prevelans tahmini %10,4) (69). Yine IDF verilerine göre 542.000 çocuk tip 1 diabetes mellitus hastasıdır ve bu sayı her yıl %3,4 oranında artmaktadır. Bu durum, uygun önlemler alınmazsa, tehlikenin daha da büyüyeceğini düşündürmektedir (69).

Diyabete bağlı mortalite dünyada giderek artmakta, neredeyse her 6 saniyede bir kişi diyabet ve ilişkili komplikasyonlar sebebiyle ölmektedir.

Yine IDF verilerine göre 2015 yılında diyabete bağlı sağlık harcamalarının 673 milyar Amerikan doları olduğu ve diyabet hastası olanların olmayanlara göre sağlık harcamalarının 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (70). Bu da küresel sağlık harcamalarının %12'sinin diabete harcandığı anlamına gelmektedir.

Diabet, hastalık ve komplikasyonlarının tedavisine ilişkin masraflar dışında, diğer dolaylı sebeplere bağlı masraflara da sebep olmaktadır. Bunlar, çalışma hayatında devamsızlık, azalmış üretkenlik, hastalık sonucu oluşan sakatlığa bağlı çalışma hayatından kopma ve erken mortaliteye bağlı üretkenlik kaybı olarak sayılabilir (71).

Tüm bu istatistiksel veriler diyabetin küresel bir hastalık olduğunu bir kez daha göz önüne sermekte; önlenmesi, tanı konması, tedavisi ve kronik etkilerinin yavaşlatılması için dünya genelinde acil önlemler alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu amaçla 2007 yılında Birleşmiş Milletler ilk kez AIDS, tüberküloz veya diğer enfeksiyon hastalıkları gibi bir hastalığın dışında bir hastalığın salgınından bahsetmiş ve diabeti global bir tehdit olarak ilan etmiştir. (72)

2.4.1. Türkiye’de diabetes mellitus

Diabetes mellitusun görülme sıklığının fazla olması, çok sayıda olan komplikasyonları, morbiditesi nedeniyle ülke ekonomisine olan maliyeti oldukça yüksektir (73). Diyabet tanısının erken konulmasının ve tanı konulduktan sonra diyabet hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla yakın olarak takip edilmesinin; birey, toplum sağlığı ve de ülke ekonomisi adına çok önemli olduğu bilinmektedir.

IDF verilerine göre Türkiye, Almanya ve Rusya’dan sonra, Avrupa ülkeleri arasında diyabetli insan sayısının en fazla olduğu 3. ülke olup bu sayı yaşa göre düzeltildiğinde ise birinci sırada yer almaktadır. (%12,8 ile en yüksek prevalans) (70).

Ülkemize ait en kapsamlı ve en son veriler 2010 yılında 15 ilden 540 merkezde yapılan ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’na ait olup, bu çalışmaya 20 yaş ve üzeri 26.499 kişi katılmıştır. TURDEP-II verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7 (6.503.027 kişi)’ye ulaştığı görülmüştür. (74)

1998’de yapılan ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I)’e göre (75), TURDEP-II çalışmasında (2010) 12 yılda diyabet sıklığı %90, bozulmuş açlık glukozu (BAG) sıklığı %106 ve obezite ise %40 oranında artmıştır (76). Bilinen diyabet ve yeni tanı diyabet oranları birbirine yakın olup, diyabetli popülasyonun %55’i önceden bilinen DM iken, yeni tanı diyabetli oranı %45 olarak bulunmuştur. Bu da toplumumuzdaki 7 milyona yakın diyabetliden neredeyse yarısının diyabet hastalığının farkında olmaması anlamına gelmektedir. Bu çalışmada 13 milyon kişinin de prediyabet olarak saptandığı düşünüldüğünde bu veriler; ülkemizde diyabet gelişiminin

önlenmesi, diyabet tanısı olanlardaki kronik komplikasyonların engellenmesi veya ilerlemesinin durdurulması, diyabete bağlı mortalitenin azaltılması gerekliliğini gözler önüne sermekte, bu konuda yeni ulusal ve küresel stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir (76).

2.5. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

DM tanısı için aşağıdaki dört kriterden en az birinin olması yeterlidir (77):

1. Açlık kan glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması (en az 8 saat açlık sonrası ölçülen değer esas alınmalıdır) veya
2. 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde alınan plazma örneğinde glukozun 200 mg/dl ve üzerinde olması veya
3. Standardize methodlarla ölçülen Hhemoglobin A1C (HbA1C) değerinin %6,5 ve üzerinde olması veya
4. Diyabetik semptomları olan bireylerde, rastgele bakılan plazma kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması

Çok ağır diyabet semptomlarının olmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün yapılacak ikinci bir tetkik ile doğrulanması gerekmektedir. Eğer iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üzerinde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diabetes mellitus tanısı konulmalıdır. Tanı kriterlerinde referans yöntem olarak venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümler baz alınmaktadır.

HbA1C'nin standardizasyonundaki sorunlar nedeniyle tanı testi olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak son yıllarda tüm dünyadaki HbA1C standardizasyonu yönündeki çabalar sonucunda, HbA1C'nin de diabetes mellitus tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir (78) ve Dünya Sağlık Örgütü,

2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, HbA1C'nin; güvenilir bir yöntem kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. Dikkat edilmesi gereken nokta ise HbA1C ölçümünün kesin tanı amaçlı kullanımı için HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi gerektiğidir.

Yine de HbA1c testinin anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında, eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran (yakın dönemde kanama veya kan transfüzyonu, hemodiyaliz, eritropoetin tedavisi vb.) durumlarda tanı testi olarak kullanılamayacağı akılda tutulmalıdır.

Diabetes tanı kriterleri arasında yer alan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine üstünlüğü yoktur.

Ancak Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1C yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında HbA1C'den ziyade açlık kan glikozu yüksekliği dikkate alınmalıdır. (79)

2.6. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması Ve Çeşitleri

Diabetes mellitus, genel olarak 4 kategoride sınıflandırılmaktadır (64, 80).

Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (24).

1. Tip 1 DM: İnsülinin mutlak yokluğuna yol açan beta hücre hasarı ile karakterizedir. %90 hastada beta hücre hasarı otoimmün mekanizmalarla oluşurken, kalan %10'unda otoimmün dışı sebeplere bağlıdır.

a) İdiopatik tip (%10): Daha çok Afrika, Asya kökenlidir. Genetik geçiş olup HLA

ilişkisi yoktur. Otoantikor ve otoimmüniteye ait kanıt olmadan beta hücre destrüksiyonu vardır. Ketoasidoz atakları ve ara dönemlerde değişik derecelerde insülin eksikliği olmasına rağmen insülin tedavisine mutlak ihtiyaç olmayan hastalar olabilir.

b) Otoimmun tip (%90): Otoantikor ve otoimmünitenin eşlik ettiği beta hücre destrüksiyonu vardır.

2. Tip 2 DM: Tüm diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur (64). Değişen derecelerde olan insülin direnci ve insülin sekresyon eksikliğinin kombinasyonu ile karakterizedir. İnsülin direnci diyabet tanısı almadan yıllar önce başlar ve süregelir, ilerleyen dönemlerde ise hastalık patogenezinde insülin sekresyonunda azalma daha belirgin hale gelmektedir. Diğer yandan hipergliseminin kendisinin de insülin duyarlılığında azalma ve beta hücre disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir.

3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Önceden aşikar diyabeti olmayan gebede, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabettir. Patofizyolojisinde gebelikte plasentadan salınan hormonlar ve insülin duyarlılığında azalma rol oynamaktadır.

4. Diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri: Monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve MODY (maturity onset diabetes of the young-geçerlerde görülen erişkin tipi diyabet)), ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal ajanlarla tetiklenen diyabet, insülin etkisinin genetik defektleri, insülin etkisini antagonize eden ya da salgılanmasını engelleyen hormonların fazlalığı ile seyreden endokrinopatiler ve bazı enfeksiyonlarla tetiklenen diyabet tipleri vb.

Diabetes Mellitus sınıflandırılması ayrıntılı olarak aşağıdaki tablo 3'de verilmiştir.

(80)

Tablo 3. Diabetes Mellitus sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikolları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.6.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanımı, Epidemiyolojisi, Patogenezi ve Özellikleri

Tip 1 diabetes mellitusta genetik yatkınlığı (HLA-DR3, 4 +, HLA-DQ nokta mutasyonu) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler (kabakulak, kızamıkcık, CMV), toksinler, emosyonel stres, anne sütü yerine inek sütü kullanımı, D vitamini eksikliği, gluten) etkisiyle otoimmünite (adacık hücre antikorları (ICA), insüline karşı otoantikorlar (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorlar (Anti- GAD), tirozin fosfatazlara karşı antikorlar (IA-2 ve IA-2 β)) tetiklenir ve ilerleyici B-hücre hasarı başlar ve mutlak insülin eksikliği gelişir. (81)

Diabetik nüfusun yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Tip 1 diabetes mellitusun son yıllardaki insidans hızı önceki yıllara göre 3 kat fazla saptanmış olup EURODIAB çalışmasında (82) ortalama yıllık artış %3,4 olarak bildirilmektedir (83). Bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin insidanstaki bu artışta majör role sahip oldukları düşünülmektedir.

Tip 1 DM insidansı coğrafik, etnik ve mevsimsel olarak farklılık gösterir. Beyaz ırkta ve Finlandiya, Kanada ve İsveç gibi kuzey ülkelerinde sık görülen bir hastalık iken Japonya'daki insidansı çok düşüktür (84, 85).

Tip 1 DM'un ortaya çıkışındaki mevsimsel değişkenlik de uzun yıllardan beri bilinmektedir. Kış aylarında insidanda anlamlı bir artış olmakta ve bu mevsimde sık geçirilen viral enfeksiyonların buna zemin hazırladığı tahmin edilmektedir (86).

Hatta bazı ülkelerde epidemi yaratacak şekilde bazı yıllar arasında artmış tip 1 DM insidansı bildirilmiştir (87). Bu konuda da enfeksiyonların etkisi üzerinde durulmaktadır. Fakat tip 1 DM'un subklinik periyodunun uzun yıllar sürebileceği dikkate alınırsa böyle bir ilişkiyi ortaya koymak çok zordur.

Son yıllarda tip 1 DM'un akut olarak gelişmediği, yıllarca süren bir preklinik dönemin sonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcından itibaren insülin azlığı veya yokluğu kendini gösterir. Eğer adacık hücrelerinde rezidüel beta hücreleri kalmışsa, bu hücrelerin salgıladığı az miktarda insülin sekresyonu vardır. Bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılır. Primer beta hücre defekti ve buna sekonder olarak gelişen insülin eksikliği sonucunda; başlangıçta sadece postprandiyal hiperglisemi olmaktadır. Daha sonra insülin sekresyonunun giderek azalması ile progresif açlık hiperglisemisi oluşmaktadır. Bunun da nedeni, bazal hepatik glukoz üretiminin artması ve periferik dokularda glukoz alımının azalmasıdır. Aynı zamanda hipergliseminin dokulardaki GLUT'ların sayısını ve aktivitesini azaltması da glukozun daha fazla kullanımını engellemektedir (glukoz toksisite fenomeni). Plazma glukoz konsantrasyonu renal eşiği geçince (180mg/dl) ozmotik diürez ile glukozüri olmakta ve poliüri ile polidipsi gibi klasik semptomlar başlamaktadır. İnsülin eksikliği, lipoliz ve proteolizin artışı ile vücut yağ ve protein depolarının azalmasına neden olmakta ve neticede kilo kaybı olmaktadır. Ayrıca glukagon, growth hormon, epinefrin ve kortizol artışı ile insülinin etkileri antagonize olmakta, hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezin stimülasyonu, lipoliz, ketogenez ve proteoliz olmaktadır. Yeterli sıvı alımı olanlar bu durumu haftalarca kompanse edebilirken, yeterli sıvı alımı olmazsa veya tetikleyici bir hastalık devreye girerse, hızlı intra/ekstravasküler sıvı ve elektrolit kaybı ile saatler içinde ciddi ketoasidoz gelişmektedir (88).

Tip 1 DM, Amerikan Diabet Birliği (ADA)'nın sınıflamasına göre 2 grupta ele alınmaktadır (89). Tip 1A DM adacık otoantikorlarının pozitifliği ve insülitis tablosuyla karakterize otoimmün formudur. HLA ile kuvvetli bir ilişki söz konusudur. Bu form neredeyse her vakada ciddi insülin eksikliği ile sonlanır. Tip 1B

DM (idiyopatik) ise beta hücre otoimmünitesine yönelik bulguların olmadığı fakat ciddi insülin eksikliğinin görüldüğü formdur. Ekzokrin pankreas bozuklukları tip 1B DM'a eşlik edebilir. Bu vakaların bir kısmı daimî insüloopenik olup ketoasidoza eğilimlidirler. İdiyopatik tip 1 DM'lu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenlidir (90).

Normal pankreasın önemli derecede insülin sekresyon rezervi vardır. Bu nedenle tip 1 DM'da otoimmün beta hücre hasarından önce aylar veya yıllar geçmektedir. Hastalığın doğal seyrinde 4 farklı evre görülmektedir. Birinci evre prelinik evre olup beta hücre otoimmünitesi ve oral veya intravenöz stimulusa karşı akut ilk faz insülin yanıtının progresif olarak bozulduğu dönemdir ve bu dönem 10 yıldan fazla sürebilmektedir. Bu dönemde intravenöz glukoz tolerans testi yapılarak ilk faz insülin yanıtı değerlendirilebilmektedir. Bu dönemde glukoz dengesinde önemli etkilenme beklenmez, açlık plazma glukoz konsantrasyonu normal olup, oral glukoz tolerans testine de normal yanıt alınmaktadır. Hastaların çoğunda bu evrede dolaşımda antikor pozitifliği olmaktadır. Bunlar adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları (ICA), insüline karşı otoantikorlar (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikorlar (GAD), tirozin fosfotaza karşı otoantikorlardır (IA2 ve IA2b). Prelinik dönemde önemli miktarda hasarlanmamış beta hücre kitlesi vardır. Prelinik evre; erken, ileri ve geç prediabet evreleri olarak evrelendirilmektedir. Bunlardan erken prediabet evresinde immün belirteçler tespit edilmekte, ileri prediabetik evrede ek olarak metabolik bozulma görülmekte ve geç prediabetik evrede metabolik bozukluk ilerlemektedir. Prelinik evreden yıllar sonra 2. evre yani klinik diabet başlamaktadır. Ardından geçici remisyonun olduğu 3. egedivre olmakta ve sonunda 4. evrede diabet akut ve kronik komplikasyonları ile seyretmektedir. Pankreas beta hücresinin hasarlanması ve %80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz üretimi baskılanamamaktadır (88).

2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Bütün organ ve sistemleri etkileyebilen diyabet; amputasyon, cinsel sorunlar, retinopati-körlük, böbrek yetmezliği gibi birçok hastalık ve komplikasyon etyolojisinde birinci sırada yer almaktadır.

Sürekli yüksek kan glukoz seviyeleri ve kötü glisemik kontrol damarlar başta olmak üzere pek çok dokuda ilerleyici hasara yol açmaktadır (91). Diyabetik hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak miyokardiyal enfarktüs, inme, mikrovasküler, makrovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış olduğu gösterilmiştir (92).

Diabetes mellitus komplikasyonları aşağıda tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Diabetes Mellitus komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar	
1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	1.Makrovasküler Komplikasyonlar	2. Mikrovasküler Komplikasyonlar
2. Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)	1.a. Kardiyovasküler hastalıklar	2.a. Diyabetik retinopati
3. Laktik asidoz (LA)	1.b. Serebrovasküler hastalıklar	2.b. Diyabetik nefropati
4. Hipoglisemi	1.c. Periferik damar hastalığı	2.c. Diyabetik nöropati

2.7.1. Diyabetes mellitus akut komplikasyonları

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
3. Laktik asidoz (LA)
4. Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun; DKA’da insülin eksikliği iken, HHD’de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA’da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki HHD’de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.

Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır. Diyabetik ketoasidoz insülin eksikliği sonucu lipolizin engellenememesi ile oluşan ketonemi ve ketonüri durumudur. Şiddetli insülin eksikliğinin yanı sıra, kontrinsülinler hormonlar (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) ve dehidratasyon gibi diğer faktörler DKA’nın oluşumunda rol oynar. İnsülin seviyesinin azalması glukagon salgısında artışa, yükselmiş glukagon düzeyi de ketogenezin ve hepatik glukoz salınımının artmasına neden olur. İlerleyici insülin eksikliği ile birlikte büyüme hormonu ve kortizol salgısı artar ve katabolik olaylar hızlanır. Şiddetlenen hiperglisemi ozmotik diürez ve dehidratasyona yol açar. Meydana gelen hipovolemi katekolamin salgısını artırır. Ayrıca hipovolemi nedeniyle doku perfüzyonu bozulur. Böylece insülinin dokulara ulaşması azalır. İlerleyen dönemde dehidratasyon, renal perfüzyonu ve total glikozüriyi azaltır. Hiperglisemi daha da şiddetlenir. Bu olgularda karın ağrısı, bilinç bozuklukları, bulantı, kusma, ağızda aseton kokusu, taşikardi, hipotansiyon ve kussmaul solunumu sık görülen klinik bulgulardır.

HHD aşırı hiperglisemi (plazma glukoz düzeyi >600 mg/dl) ve

hiperosmolarite (serum osmolaritesi>320 mOsm/kg) ile karakterizedir. Değişik derecelerde insülin eksikliği vardır, fakat lipolizi ve ketogenezi önleyecek kadar insülin olması nedeniyle keton düzeyleri ya hiç artmaz ya da çok az yükselir. Klinikte merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında akut ya da subakut kötüleşme, dehidratasyon, taşikardi ve hipotansiyon şeklinde belirti ve bulguları vardır. HHD mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir. Kliniğin DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir.

Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek seyredebilen bir tablodur. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir.

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar ve plazma glukozunun 50 mg/dl altına düşmesi olarak tanımlanır. Sıklıkla nöroglükopenik tipte olan semptom ve klinik bulgular baş ağrısı, bulanık görme, halsizlik, konfüzyon, konuşmada güçlük ve parezi şeklinde olabilir. Anksiyete, soğuk terleme, solukluk, çarpıntı, bulantı ve acıkma hissi gibi sempatikoadrenerjik semptomlar görülebilir (93-96).

2.7.2. Diyabetes mellitus kronik komplikasyonları:

Makrovasküler komplikasyonlar (hızlanmış ateroskleroz)

Diyabetli hastada ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar,

multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite 2-4 kat artmıştır ve diyabet hastalarında kardiyovasküler olaylar en önemli ve en sık ölüm sebebidir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. (97, 98)

Hızlanmış ateroskleroz nedeniyle gelişen makrovasküler komplikasyonlar aşağıda gösterilmiştir. (99)

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar: (ASKVH)

1. Kardiyovasküler hastalıklar

- Akut koroner sendrom (AKS)
- Miyokard infarktüsü (MI) öyküsü
- Stabil veya unstabil angina
- Koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon,

2. Serebrovasküler hastalıklar

- İnme,
- Geçici iskemik atak,
- Karotis arter hastalığı

3. Periferik damar hastalığı

Mikrovasküler komplikasyonlar

Diabetik retinopati: Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda erişkinlerde görülen görme kaybının en sık nedenidir. Diyabetik retinopatinin patofizyolojisinde kronik hiperglisemiye bağlı gelişen bazı biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin ve kan basıncı yüksekliğinin; vasküler endotel disfonksiyona ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak retinal iskemi ve ilerleyen dönemde retinal neovaskülarizasyona yol açtığı bilinmektedir (100).

Diyabette hiperglisemi ve diğer streslere bağlı bazı inflamatuvar maddelerin

salınımı artmakta ve bu inflamasyonu tetikleyen maddelerin lökosit ile damar duvarı arasındaki normal iletişimin bozulmasına yol açarak muhtemelen lokal olarak retinal mikrovasküler hasara yol açabileceği düşünülmektedir (101).

Glikozilasyon ve hipoksi sonucu meydana gelen diabetik retinopati 3 evreden oluşmaktadır.

1. non-proliferatif (venöz dilatasyon, mikroanevrizmalar ve sert eksudalar) retinopati,
2. preproliferatif (eksudalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler) retinopati,
3. proliferatif (fajil kan damarı oluşumu) retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fajil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

İlerleyen dönemlerde gelişen maküla ödemi ve proliferatif retinopatiye bağlı gelişen traksiyonel retina dekolmanı ise en önemli körlük nedenleridir. Düşük lipid düzeyi ile optimum glisemik kontrol ve kan basıncı takibi DRP oluşumunu önlemede veya ilerlemesini geciktirmede etkilidir (102).

Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlanarak yılda bir yapılmalıdır. Çocuklukta başlayan vakalarda ise puberteden ya da 15 yaşından itibaren yılda bir retinopati taraması yapılması önerilmektedir.

Nefropati (diyabetik böbrek hastalığı): Glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nefropati hem ülkemizde hem de dünyada son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Türk Nefroloji Derneği 2012 verilerine göre diyaliz hastaları arasında

DM %36,55 ile ilk sıradadır (103).

Son dönemlerde diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' teriminin kullanılması önerilmektedir. Diabetik böbrek hastalığı Tip 1 DM'li olgularda Tip 2 DM'lu olgulara göre biraz daha sık görülmektedir. (Tip 1 DM'ta %20-40, Tip 2 DM'ta %5-10 nefropati)

Tip 1 DM hastalarının %30-40'ında 20-30 senede son dönem böbrek hastalığı gelişir. İntensif metabolik kontrol ve hipertansiyon kontrolü ile bu süreç uzayabilir (104).

Diyabetik böbrek hastalığına uygun yaklaşım mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Hastalığın önlenmesi ve tedavisinde temel yaklaşım; glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının kontrol altına alınması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajıdır (105, 106).

Erişkinlerde kronik böbrek hastalığı taraması için albumin/kreatinin ölçümü yapılmalı ve eGFR hesaplanmalıdır. Tarama Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır.

Diabetik nöropati: Diyabetik nöropati terimi, fokal ya da yaygın bir şekilde sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyebilen ve değişik semptomlarla, diyabetin mikrovasküler komplikasyonu sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır (107). Diyabetik hastalarda prevelansı %15 olarak bildirilmektedir. Nöropati hem somatik hem de otonom sinirleri etkilemektedir. En sık görülen form distal, simetrik, primer, sensörimotor polinöropatidir. Bu formda özellikle ayak ve bacaklarda kronik ve yavaş ilerleyeci şekilde hastalık oluşur. (107)

Retinopati ve nefropati için mevcut tarama yöntemleriyle erken tanı

konulabilse de nöropati için duyarlı standart bir yöntemin olmaması diyabetik nöropati tanısının gecikmesine sebep olmaktadır. Diğer komplikasyonlara benzer şekilde diyabetik nöropati de artmış morbidite (kronik ağrı, ülserasyon ve ekstremitte kaybı) ve mortalite ile ilişkilidir (108). Özellikle kardiyovasküler otonomik nöropatinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetik nöropati, periferik arter hastalığına bağlı iskemi ve diyabet hastalarında sık olan enfeksiyona yatkınlık ile birlikte diyabetik ayak gelişiminde rol oynamaktadır. Erken fark edilmesi ve uygun önlemler alınmasının ülser gelişimi ve amputasyon riskini azaltabileceği düşünülmektedir (108, 109).

Temel olarak diyabetik nöropati sensörimotor nöropati ve otonom nöropati olarak iki kısma ayrılır. En sık görülen form distal simetrik sensörimotor polinöropatidir. Nöropatik formlar ayrı ayrı görülebilmekle birlikte farklı formlar birarada da ortaya çıkabilmektedir. Aşağıda diyabetik nöropatik klinik formları gösterilmektedir. (107, 110)

Diyabetik nöropati klinik formları

1.Sensorimotor Nöropati

- Distal sensörimotor diyabetik polinöropati (tipik DPN)
- Akut diyabetik mononöropati
- Diyabetik multipl mononöropati (mononöritis multipleks)
- Diyabetik radikülopleksopati

2.Otonom Nöropati

- Kardiyovasküler otonom nöropati
- Gastrointestinal otonom nöropati
- Ürogenital otonom nöropati
 - Eretil disfonksiyon

- Diyabetik mesane disfonksiyonu

- Diyabetik sudomotor disfonksiyon

3.Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

4.Hipoglisemik Nöropati

Bazı diyabetik nöropati çeşitlerinin inceleyecek olursak,

1. Distal sensörimotor diyabetik polinöropati (Tipik Diyabetik Periferik Nöropati)

Tipik DPN, en sık görülen form olup diyabetik ayak sendromunun %85-90 nından sorumludur (111). Bu formda en önemli semptomlar; ekstremitelerin distalinde (sıklıkla ayak ve bacaklarda) yanıcı vasıfta ağrı, elektrik çarpması ve/veya batma hissi, parestezi, hiperestezi ve derin doku ağrısıdır. Bu semptomlar gün boyunca görülür ve sıklıkla geceleri şiddetlenir. Muayene sırasında eldiven-çorap tarzında basınç, ağrı, ısı ve vibrasyon duyularında kayıp sıklıkla gözlenir. Hastalarda denge kayıpları, ataksik yürüyüş sık görülen bulgulardan olup proprioseptif ve eksteroseptif duyuların azalması ile ilişkilidir (107). Bu proprioseptif ve eksteroseptif bozukluk; yürümede dengesizlik ve düşme riskinin artışı ile ciddi travmatik yaralanmaların oluşmasına neden olur.

Tipik DPN'de kalın ve ince sinir lifi tutulumu bir arada görülür (112). Semptom ve bulgular lif tutulumu cinsine göre farklılık gösterir. Erken dönemde ortaya çıkan kalın lif tutulumuna bağlı hafif dokunma ve propriosepsiyon duyusu etkilenir. İnce lif tutulumu daha geç ortaya çıkar ve ağrı, parestezi, hiperestezi gibi nöropatik şikayetler ile otonomik bulgulardan sorumludur (112). Aα motor lif tutulumuna bağlı distal kaslarda görülen motor kayıp genellikle minimal olmakla birlikte ileri vakalarda ciddi motor yetmezlikler oluşabilir. Motor tutulumuna bağlı kramp ve fasikülasyonlarda görülebilmektedir. Aynı zamanda proksimal kaslarda nadir de olsa kuvvet kaybı izlenebilmektedir (113). Bazı vakalar ise asemptomatik

olabilmektedir. Bu vakalarda nöropati varlığı erken dönemde tespit edilemediğinden ağrısız diyabetik ülserler ortaya çıkabilmektedir. İleri vakalarda diyabetik ayak sendromunda olduğu gibi ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöroosteoartropati (Charcot eklemi) gelişebilir. Diyabetik ayak sendromu kontrol altına alınamazsa amputasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. (114)

2.Fokal/Multifokal nöropatiler

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.

a. Kranial mononöropatiler: Diabet seyri sırasında 3. 4. 6. veya 7. kranial sinirler felçleri görülebilir. Bunlardan en sık görüleni okülomotor sinir felcidir. Ani başlangıçlı şiddetli göz ağrısı, diplopi ve levator palpebra kasının etkilenmesine bağlı ptozis ile karakterizedir. Vakaların çoğunda sinirin periferinde seyreden parasempatik lifler etkilenmediği için pupilla fonksiyonları korunmuştur. Bunun nedeni sinir hasarında kompresyondan çok iskemik faktörlerin ön planda olması olarak açıklanabilir. Prognozu iyidir ve aylar içerisinde spontan iyileşme gözlenir (115).

b. Fokal Ekstremit Nöropatileri: İzole periferik sinir tutlumu tek veya birden fazla sinir tutulumuna göre mononöropati ya da mononöritis multipleks olarak sınıflandırılabilir. Mononöritis multipleks, vaskülitik sürecin sonunda gelişen iskemi ve sinir infarktı sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla median, ulnar, radial, femoral veya peroneal sinirler etkilenmektedir. Akut başlangıçlı ağrı ile beraber motor ve duyuşal kayıp vardır. Ek olarak yavaş seyirli ve ilerleyici özellik gösteren tuzak nöropatilerin DM’de sıklığı artmıştır. Bunlardan en sık gözlenenleri ise el bileğinde median sinir,

dirsekte ulnar sinir, fibula başında peroneal sinir ve tarsal tünelde tibial sinir tuzaklanmasıdır (116).

c. Diyabetik Radikülonöropati: Orta ve ileri yaştaki tip 2 diyabetik hastalarda sık gözlenen, etyolojisi tam olarak ortaya konulamamış, genellikle tek taraflı, asimetrik sinir kökü tutulumu ile karakterizedir. En önde gelen semptom tutulan kök dermatomunda olan torakal, abdominal veya trunkal ağrı ve hiperestezidir. Sıklıkla distal simetrik polinöropati ile birlikte dir. Birkaç ay içerisinde spontan iyileşme ile son bulur fakat tekrar edebilir. Seyri sırasında diyabetik amiyotrofi de tabloya eşlik edebilir (117).

d. Proksimal Diyabetik Nöropati (Diyabetik Amiyotrofi): Daha çok yaşlı tip 2 DM hastalarında izlenen, şiddetli ağrı ve pelvifemoral kaslarda güçsüzlük şeklinde semptom veren bir klinik tablodur. Akut veya subakut başlangıç gösteren, sıklıkla asimetrik alt ekstremitte ağrısını takiben günler içerisinde kuvvetsizlik ve atrofi görülür. Hastalar tipik olarak ayağa kalkmakta zorlanmaktadır. İlerleyen dönemde bilateral hale gelebilir. Birçok olgunun 8-12 ay içerisinde spontan olarak kısmi ya da tam düzelme gösterdiği bildirilmiştir. (118).

3.Otonom nöropatiler

Distal simetrik polinöropatiye sıklıkla eşlik eden otonom nöropatik küçük myelinli ve myelinsiz sinir liflerin etkilenmesi sonucu oluşur.

Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 20 yıl sonra %30 oranında kardiyak otonom nöropati geliştiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda 15 yıl sonra bu oran %60'lara ulaşmaktadır (119).

Aşağıda otonom nöropatiden etkilenen sistemler ve buna bağlı görülen semptomlar gösterilmiştir.

-Kardiyovasküler nöropati:

1. İstirahat taşikardisi,
2. Ortostatik hipotansiyon,
3. Uzamış QT süresi,
4. Sessiz miyokard infarktüsü

-Gastrointestinal nöropati:

1. Özofagus dismotilitesi (yutma güçlüğü)
2. Gastroparezi (çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir)
3. Brittle diyabet: Gastroparezinin de katkısı ile tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur)
4. Konstipasyon (kolon atonisi)
5. Fekal inkontinens
6. Gece diyareleri
7. Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)

-Genitoüriner nöropati:

1. Erektıl disfonksiyon
2. Retrograd ejakülasyon ve infertilite
3. Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas
4. Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon)

-Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness): Hipoglisemiye kontregülatuvar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtında yetersizlik meydana gelir.

- Otonom sudomotor disfonksiyon:

1. Anhidroz: Özellikle alt ekstremitelerde
2. Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)

3. Sıcağa tahammülsüzlük

4. Cilt kuruluğu

-Pupiller disfonksiyon: Pupillomotor fonksiyonun bozulmasından kaynaklanır. Karanlıkta pupilla çapı genişleyemez. Bazen de pupilla ışığa yanıt vermezken mesafeye yanıtının korunduğu görülür (Argyll Robertson belirtisi). Bu durumda pupillalar çoğu kez miyotiktir. (104, 120)

Diyabetik periferik nöropati tanısı ve şiddetinin belirlenmesi

Anamnez ve fizik muayene

Diyabetik periferik nöropati ciddi komplikasyonlara yol açtığından erken tanı önemlidir. Tanının erken dönemde koyulması amacıyla Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması sırasında, nöropatik semptomlar sorgulanmalı, fizik muayene sırasında motor ve duyu muayenesi (hafif dokunma, vibrasyon, pinprick duyusu, sıcaklık duyusu, eklem pozisyon ve hareket duyusu) yapılmalı, hastanın yürüme paterni izlenmelidir. Muayene sırasında dokunma duyusu 10 g monofilaman testi ile vibrasyon duyusu 128 Hz. diyapazon ile test edilmelidir (107).

Diyabetik periferik nöropati elektrofizyolojik değerlendirme

Elektromiyografi diyabete sekonder gelişen tipik DPN tanısında rutin olarak önerilmemektedir (121). Çünkü bu hastalarda tanı sıklıkla klinik yöntemlerle konulur (122). Aynı zamanda ince lif nöropatisinde ENMG normal olarak sonuçlanır (123).

Klinik uygulamada ENMG özellikle mononöropati ve radikülopleksopati ile ortaya çıkan nöropatilerde tanıyı koymak ve etyolojiyi aydınlatmak amacıyla kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Özellikle atipik başlangıçlı diyabetik nöropatilerde ve diyabet tanısı belirsiz olan hastalarda ENMG faydalı bilgiler verir.

Elektromiyografinin bir başka kullanım alanı da DPN tanısında bilimsel çalışmalarda güvenilir ve geçerli olması nedeniyledir. (124)

Nöropati tanısında ENMG'nin en önemli komponenti sinir ileti çalışmalarıdır. Sinir ileti çalışmaları uzun yıllardır periferik nöropati tanısında altın standart olarak tanımlanmıştır (123). Nöropati tanısı için yapılan rutin sinir ileti çalışması; median, ulnar, tibial, peroneal motor bileşen ile median, ulnar, peroneal, sural duysal bileşeni içermelidir. Bu bileşenler metrik olarak amplitüd, distal latans, motor, duyu ve bileşik duyu iletim hızı ve mesafeyi içermelidir. Literatürde sinir ileti çalışmasına göre periferik nöropati tanısı ifade ederken çok sayıda tanı kriteri tanımlanmıştır (125). Bu kriterlerde ortak konsensus olmamakla birlikte en sık kullanılan ve kabul gören yöntemlerden birisi, iki ve daha fazla sinirin her birinde bir ve daha fazla metrikte anormallik saptanmasıdır (126).

Tipik DPN'de sinir ileti çalışmasında, sıklıkla görülen aksonal kayba bağlı ekstremitelerde distallerinde belirgin duysal, motor ve bileşik sinir aksiyon potansiyellerinde azalma izlenir. Aynı zamanla ılımlı olarak yine ekstremitelerde distallerinde belirgin duyu ve motor sinir ileti hızlarında yavaşlama izlenir (127).

Diyabetik polinöropati tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde sinir ileti çalışmaları ile birlikte iğne EMG de kullanılabilir. İğne EMG'de özellikle distal kaslarda görülen anormal spontan aktiviteler, rekrutmanda azalma ve nörojenik motor ünite potansiyelleri DPN ile uyumludur. İğne EMG nin bir başka avantajı ise DPN ayırıcı tanısına giren radikülopati, motor nöronopati, inflamatuvar miyopatide tanı koymada yardımcı olmasıdır (127).

Elektronöromiyografi ile nöropatideki sinir tutulum paterninin tanımlanması, hastalık patogenezinin belirlenmesine, klinik değerlendirmenin iyi yapılmasına ve prognozun belirlenmesine olanak sağlar. Fakat hiçbir elektrofizyolojik bulgunun

diyabete özgü olmadığı bilinmelidir. Birçok polinöropati tablosunda benzer bulgular saptanabilir. Saptanan nöropati bulgusunu açıklayacak başka bir hastalığın olmaması ile diyabetik nöropati tanısı konulabilir.

Rutin sinir ileti çalışmalarının normal sonuçlanabildiği ince lif nöropatisinde sempatik deri cevaplarından yararlanılabilir (128). Ancak bu yöntem standardize bir yöntem olmayıp, ince lif nöropatisinde kesin tanı için uygun hastalarda deri biyopsisi yapıp intradermal sinir lifleri incelenebilmektedir.

Diyabetik periferik nöropati tedavisi

Diyabetik nöropati tedavisinde hastalığı tamamen iyileştiren bir tedavi olmamakla birlikte genel yaklaşım nöropatinin erken tanısı için düzenli muayene yapılması, glisemik kontrolün sağlanması, risk faktörlerinin kontrolü ve ağrının giderilmesi olarak özetlenebilir (129). Diyabetik nöropati için en önemli risk faktörü hiperglisemi olup, diğer risk faktörleri Tablo 5’de gösterilmiştir (69).

Tablo 5. Diyabetik nöropati risk faktörleri

Hiperglisemi	Depresyon
Diabet süresi	Visseral obezite
Arteriyel hipertansiyon	Hiperlipidemi
Periferik arter hastalığı	Alkol ve sigara kullanımı
Mönkebergin medial kalsifik sklerozu	Fiziksel aktivite azlığı
Diyabetik retinopati, nefropati	İleri yaş

2.8. Diabette Sık Görülen Kas-İskelet Sistemi Anormallikleri

Kas iskelet sistemi diyabetten geniş bir çerçevede etkilenebilmekte ve bu anormallikler hastaların yaşam kalitesini ileri düzeyde bozmaktadır. Yapılan çalışmalarda DM hastalarında bağ dokusunda anormal kollajen depolarının oluştuğunu gösteren kanıtlar elde edilmesine rağmen patogenetik mekanizmalar

diğer komplikasyonlar kadar net tanımlanamamıştır (130).

DM ile kas iskelet sistemi bozuklukları arasındaki ilişki daha çok geniş epidemiyolojik gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. (131)

Kas-iskelet sistemi komplikasyonları daha çok uzun süreli tip 1 diabetes mellituslu hastalarda görülmekle birlikte tip 2 diabetes mellituslu hastalarda da görülmektedir. Bazı komplikasyonlar direkt diabet ile ilişkiliyken, bazılarında nedeni bilinmeyen bir mekanizma bulunmaktadır. (132)

DM ile ilişkili kas iskelet sistemi hastalıkları; üç kategoride incelenmektedir. (133) DM’de görülen kas-iskelet sistemi bozuklukları Tablo 6’de gösterilmiştir. (5)

Tablo 6. Diyabetes Mellitusta görülen kas-iskelet sistemi anormallikleri

1-Diyabetes mellitusa özgü.	Diyabetik musküler infarkt
2-Diyabetes mellitusta daha sık görülen ..	Nöropatik artropati- Charco artropatisi Sınırlı eklem hareketi sendromu (LJM) Dupuytren kontraktürü Tetik parmak Adeziv kapsulit (Donuk Omuz) Kalsifik omuz periartriti Karpal tünel sendromu
3- DM ve metabolik sendrom ile risk faktörlerini paylaşan	Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH) Gut Osteoartrit

DM ile ilişkili kas iskelet sistemi hastalıklarını inceleyecek olursak,

El

Diabetik keiroartropati (Sınırlı eklem hareket sendromu)

El diabet ilişkili birkaç komplikasyon için hedefdir. Sınırlı eklem hareket sendromu olarak da bilinen diabetik keiroartropati tip 1 diabetes mellitusun erken ve

sık görülen komplikasyonlarından biridir. Tip 1 DM tanılı hastaların %8-50'sinde görülür. Diabetik keiroartropati sıklığı zamanla azalmış olup, optimal glukoz kontrolü ile sağlanan bu azalmış prevalans, glisemik kontrolün hastalığın gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir.

Diabetik keiroartropati diğer diabetik komplikasyonlarla ilişkili ve prediktivdir (135). Mikrovasküler komplikasyonların habercisi olması açısından önemli bir belirleyici olup, saptandığında mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının 4 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir.

Keiroartropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte artan glikozilasyon son ürünlerinin (AGE), kronik hiperglisemi nedeniyle, kollajen gibi hücre dışı proteinler ile bazı hücre içi proteinlerin yapısını ve işlevini değiştirdiği, AGE'nin kendi spesifik reseptörlerine bağlanmasının (AGE için reseptörler; RAGE), hücre içi sinyallemeği değiştirerek vasküler esnekliği azalttığı düşünülmektedir (136). Aynı zamanda yaşlılık, ergenlik, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksenindeki bozukluklar da patogeneizde rol oynayabilir (137).

Bütün bunlara bağlı olarak periartiküler konnektif dokunun sertleşmesi ve kalınlaşması hastalığın karakteristik özelliğidir. En sık eli tutar ancak torakolomber, servikal veya büyük eklemlerde de etkilenme görülebilir. Sıklıkla, elin 5'inci interfalangial ekleminde başlar ve radial bir yayılım gösterir. Eklem hareket kısıtlılığı ağrısızdır. Tanı dua belirtisi, masa üstü testi veya goniometrik ölçümlerle proksimal interfalangeal ve metakarpofalangial eklemlerde kontraktür gösterilerek konulabilir.

Katı el sendromu

Katı el sendromu; vasküler yetersizliğe bağlı olarak geliştiği düşünülen, sık görülmeyen, oldukça kısıtlayıcı bir durumdur. Genelde hastalık süresi 20 yıl ve

üzerinde olan, orta yaşlı bireylerde görülmektedir. Özellikle sınırlı eklem hareketi sendromu ve refleks sempatik distrofiden ayrılması gereklidir. Bu hastalarda kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromunun tersine dorsal bölgede cilt yumuşak, palmar bölgede serttir. Kısıtlanmış eklem hareketliliğinde görülen beşinci parmaktan radiyale yayılan başlangıç görülmeyip tüm parmaklarda tutulum görülür ve radyolojik olarak damar duvar kalsifikasyonu saptanabilir. Klinik olarak, iğnelenme ve yanma hissi ortaya çıkabilir ve ilerleyen dönemde nadir de olsa, hastalar gerçek ağrıdan yakınabilir. Bu durumda refleks sempatik distrofiden ayrımı önem kazanır. Fizik tedavi, el fonksiyonlarının korunmasında fayda sağlamaktadır (5).

Fleksör tenosinovit (Tetik parmak):

Tetik parmak olarak da bilinen fleksör tenosinovit; tendon kılıflarındaki fibröz doku proliferasyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu durum Dupuytren hastalığı ve sınırlı eklem hareketi sendromu ile ilişkili olup; uzun hastalık süresine sahip, kötü kontrollü, Tip 1 DM'lilerde daha sıktır (135). Diyabetik hastalarda kollajenin bağ dokusunda biriktiği ve Tip 1 DM'de kollajen çapraz bağ miktarının; hastalık süresi, cilt değişiklikleri, eklem hareketlerindeki kısıtlılık, retinopati ve mikroalbüminüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. En sık yüzük parmağı, orta parmak ve başparmak etkilenir, bazen iki taraflı olabilir ve diyabetiklerde multiple parmak tutulumu nondiyabetiklere göre daha fazladır.

Hastalar çoğunlukla ekstansiyonda olmak üzere, parmakta takılmadan yakınır. Tanı genellikle herhangi bir parmakta, fleksör tendonda kalınlaşma ya da ekstansiyon veya fleksiyon sırasında kilitlenme fenomeni saptanması ile konulur. Tedavide immobilizasyon ve uzun süren vakalarda lokal kortikosteroid enjeksiyonları denenebilir. Nedeni anlaşılamamakla birlikte lokal enjeksiyonlar diyabetikler de daha az etkilidir.

Dupuytren kontraktürü:

Dupuytren hastalığı, palmar fasyanın patolojik olarak kontraksiyonu ile parmakların palmar bölgeye doğru çekilmesine neden olan, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ancak genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, palmar fasyanın fibroproliferatif hastalığıdır (90). Dupuytren hastalığı, diyabetli hastaların üçte birinden fazlasında görülür. Özellikle hastalık süresinin uzunluğu ve kötü glisemik kontrolle ilişkilidir. Non diabetik kişilerde genellikle 4 ve 5. parmaklar etkilenirken, DM hastalarında 3 ve 4. Parmaklar etkilenmektedir. (139)

Ayrıca diyabetlilerde daha çok bilateralite gösterir. Dupuytren hastalığı diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlara göre daha hafif seyreder. Risk faktörleri arasında yaşlılık, erkek cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı yer almaktadır. T1DM'de mikrovasküler komplikasyonlara ve T2DM'de mikroalbuminüriye eşlik ettiği iddia edilmektedir (140)

Tedavisinde bölgesel ısı uygulamaları, eklem hareket açıklığı egzersizleri, atelleme ve lezyon içine kortikosteroid enjeksiyonları kullanılabilir. Erken dönemde, henüz kontraktür oluşmamış ağrılı hastalarda semptomları azaltıp, el fonksiyonlarını düzeltir. Proksimal interfalangeal eklemden 30 dereceden fazla fleksiyon kontraktürü gelişmişse cerrahi girişim önerilir (141).

Karpal tünel sendromu:

DM, KTS'ye neden olan en yaygın metabolik bozukluktur. Yapılan bir çalışmada KTS T1DM'de %11, T2DM'de %12 ve kontrol bireylerinde %8 olarak bulunmuş olup kadınlarda daha sık görülmektedir (142). Hastalık, başparmak, işaret, orta ve yüzük parmağının radial tarafında akşamları kötüleşen ve hastayı uykudan

uyandıran parestezi ile kendini gösterir. İleri vakalarda tenar kasların atrofisi görülür. Pozitif Phalen ve Tinel testleri gibi provakatif testler KTS için spesifiktir.

Karpal tünelde sinir sıkışmasına neden olan fleksör tendon kılıflarında kalınlaşma ve fibrozisinin yanı sıra, diyabetik nöropatik faktörler ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak artmış endonöral iskemi de diyabetik KTS gelişiminde rol oynayabilir. Karpal tüneldeki kompresyon sinirin mikrovasküler dolaşımını tahrip ederek demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona neden olur. KTS şiddeti DM süresinden daha çok, polinöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir.

Romatoid artrit (RA)

Bazı RA ve T1DM çalışmalarında ortak genetik bölgeler bulunmuş olup (PTPN22, HLA-DR9, 4q27 kromozomu, IDDM5 ve IDDM8 bölgeleri). RA tip 1 DM'li hastalarda daha sık olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. RA hastalarının birinci derece akrabalarında %2.8 tip 1 DM oluşu ailesel küme varlığını düşündürmektedir (145)

Omuz:

Adeziv kapsülit

Eklem kapsülünde fibröz kalınlaşma, kontraksiyon, sinoviyal yapılarda yapışıklık ve eklem boşluğunda daralma sonucu omuzda ağrı ve hareket kısıtlılığı ile giden bir hastalıktır. Adeziv kapsulitli hastalarda kalınlaşan eklem kapsülü, glenohumeral eklem hacmini azaltacak şekilde humerus başına yaklaşır. Bunun sonucu olarak omuzda ilerleyici ağrı ve özellikle dış rotasyon ile abduksiyon olmak üzere, her yöne eklem hareket açıklıklarında kısıtlılık görülür. (143) Donuk omuz, omuz periartriti ve obliteratif bursit olarak da bilinen adeziv kapsulit, diyabetik

hastalarda sık görülür. Aynı zamanda üst ekstremité kas-iskelet sorunları içerisinde en çok sakatlık geliştiren komplikasyondur. Omuz travmaları, serebral, kardiyak ve solunumsal durumlarla da ilişkisi gösterilmiş olan adeziv kapsulit, Tip 1 DM’de %10-20 ve Tip 2 DM’de %7-32 sıklığında bildirilmiştir. Adeziv kapsulit sıklığı Tip 1 DM’li hastalarda yaş ve hastalık süresi ile Tip 2 DM’de ise yaşla ilgili bulunmuştur (130).

Yine diyabetik bireylerde, adeziv kapsulit; Dupuytren hastalığı ve sınırlı eklem hareketi sendromu gibi diğér el sorunları ile de ilişkili bulunmuştur (96). Hastalığın doğal seyri, ağrı, adezyon ve çözölme fazlarından oluşur. Diyabetik hastalarda daha erken yaşta görölme eğiliminde olan adeziv kapsölit, daha az ağrılı olabilir ve iyileşme beklenenden daha uzun sürebilir. Adeziv kapsulitin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabetle ilişkili diğér el sorunları ile birlikte görölmesi, bağ dokusu değişiklikleri gibi benzer mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir (130).

Tanı klinik bulgular ile diğér hastalıklar dışlanarak (büyük travma, rotator manşon yırtığı, subakromial bursit, servikal radikölopati veya periferik nöropati) konulur

Adeziv kapsulitli hastalarda tedavinin belki en önemli kısmını hasta eğitimi ve fizik tedavi oluşturmaktadır. Hekim hastaya, çoğu hastada normal omuz fonksiyonlarının yeniden kazanıldığını anlatmalıdır. Bununla birlikte kendiliğinden iyileştiği bilinen bu durumda erken ağrılı fazda uygun analjezi ve gerekirse yakın kan şekeri takibi ile intra-artiköl kortikosteroid enjeksiyonları önerilebilir.

Kalsifik periartrit

Kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin periartiköl dokuda birikmesi sonucu oluşán ağrılı klinik durumdur. Bu kristaller tendon veya rotator manşonda da

birikmiş olabilir. Kalsifikasyon sıklığı DM’da %31,8, kontrol grubunda %10 olacak şekilde diyabetes mellitusta artmış şekilde bulunmuştur.

Tendinopati

DM’nin tendon yapısı üzerine etkileri, daha çok son 20 yıl ve sonrasında yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Diyabet hastalarında (özellikle tip 2 DM’de) tendon değişiklikleri ve tendinopatinin sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (147).

Bu durumun; obeziteye bağlı yük artışı, hiperlipidemi gibi değişikliklere bağlı olduğu düşünülmekle birlikte altta yatan hiperglisemiye bağlı tendonlarda değişiklikler gelişebileceği tahmin edilmektedir.

DM hastalarında, ultrasonografi ile supraspinatus ve biceps tendonlarında sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin kalınlık artışı olduğu gösterilmiş ve bu kalınlık artışının yaş ve diabet süresi ile arttığı saptanmıştır (144)

Ayak:

Nöropatik osteoartropati (Charcot/diyabetik artropati)

Motor fonksiyonların korunduğu sensoriyel nöropatiye yol açan hastalıklarda ortaya çıkmakta olup en sık diyabetik bireylerde görülmektedir. Tedavi edilmediği takdirde eklemde hasar ve deformasyonlara neden olabilen ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır. En sık tarsal ve tarso-metatarsal bölgede görülmekle birlikte nadiren diz, bilek, omuz ve intervertebral eklemlerde de görülebilir. COA prevalansı diyabetiklerde 1/680 olarak bildirilmiştir ve son radyolojik çalışmalar diyabetik nöropatide charcot artropatinin görülme sıklığının yaklaşık %10 olduğunu göstermiştir. COA insidansındaki yeni bir artış, daha iyi tanısal yöntemlerin mevcudiyeti ve hastalıklar hakkında doktorlar arasında farkındalığın artması ile açıklanmıştır (134).

Patogenezi tam olarak anlaşılamamasına rağmen, yaygın olarak kabul edilen görüş, eklem koruyucu mekanizmaların nöropatiye sekonder bozulması (nörotravmatik hipotez) ve ligamanların gevşemesidir. Ayağa sürekli yüklenme sonucu tekrarlanan mikrotravmaların subklinik kemik yaralanmalarına neden olduğu ve normal koşullar altında beklenmeyen bir enflamatuvar olayı tetiklediği varsayılmaktadır. Diğer bir hipotez vazodilatasyonun arteriyovenöz şantlara ve hiperemik kemik rezorpsiyonuna yol açtığıdır (nörovasküler hipotez). Propriyosepsiyon eksikliği yanında, otonom sinir sistemi tutulumunun da nöropatik artropati oluşumunda sorumlu olduğu gösterilmiştir. (134)

Nöropatik artropatili hastalar genellikle tek eklemde ağrısız şişlik ve deformite ile başvurur. Çoğu hastada kızarıklık ve atrofi gibi cilt değişiklikleri, tırnaklarda sarı renk görülebilir. Sensoriyel innervasyon defektine bağlı olarak eklem kapsülü ve ligamanlarda gevşeklik, eklem subluksasyonları ve ağrısız inflamasyon dikkat çeker. Hastaların yakınmaları radyolojik anormalliklerle kıyaslandığında oldukça hafiftir ve ayakta deformiteye neden olan yumuşak doku ülserleri ve kemik destrüksiyonu ile ileri evrede başvuru sıklığıdır (25). Radyolojik incelemelerde osteoporoz, subluksasyon, osteoliz, eklem içi olabilen kırıklar, kemik sklerozu ve periost reaksiyonları görülebilir.

İnflamasyon, kemik kırıkları, eklem çıkıklarına ve deformitelere yol açar. Bu durumla ilişkili deformite "rocker-bottom" ayak olarak tanımlanan, ayağın orta kısmının çökmesidir.

Manyetik rezonans görüntüleme ve teknesyum disfosfonat ile kemik taraması erken kemik değişikliklerini ve COA tespit eder. Erken tanı, amputasyon gibi yıkıcı sonuçları önleyebilir. Ateş, ağrı ve lökositöz osteomiyelit için endişe verici olabilir.

Tedavinin en önemli kısmını; erken tanı, özellikle enfeksiyonların dışlanması

ve daha ileri bozuklukların engellenmesi oluşturur. Nöropatik atropati, özellikle glisemik kontrolün kötü olduğu hastalarda görüldüğünden, diyabetik kontrol, tedavinin önemli bir parçası olmalıdır (146). Diğer uygulamalar istirahat, uygun ortez ve koltuk değnekleri ile hareket esnasında binen yükün azaltılmasıdır. Cerrahi tedavi, ilk seçenek olmamalı, ancak kronik ayak ülserlerine ve eklem dengesizliklerine bağlı kabul edilemez deformite gibi durumlarda tercih edilmelidir. (130)

Gut artriti

Gut, eklemlerde monosodyum ürat kristallerinin birikimi sonucu oluşan, zamanla kendi kendini sınırlayabilen, ancak uzun süreli hiperürisemi vakalarında tofus veya eroziv artrit ile sonuçlanan, atakların eşlik ettiği inflamatuvar bir artrittir. Yetişkin erkeklerde en sık görülen enflamatuvar artrit olup, beyaz ırkta %1-2 oranında görülmektedir. Hastalık sıklıkla birinci metatarsofageal (MTP) eklemi etkiler. T2DM hastalarında gut prevalansı %22 olarak bulunmuştur (148) Abdominal obezite ve diyabetle arasındaki güçlü ilişki iyi bilinmektedir. Gut hastalarının diyabet ve metabolik sendromla birlikte görölme riski sağlıklı bireylerden çok daha fazladır (149)

Aşıl tendinopati-entezopati

Diyabet hastalarında alt ekstremitelerde tendonların etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (150).

DM kronik tendinopati ile uyumlu olarak belirgin kalınlık artışı, tendon fibrositlerinde ve mast hücrelerinde yoğunluk artışı, kan damarlarının sıklığında da değişiklik, immünohistokimyal analizde, tip 1 kollajen ve VEGF değerlerinde daha yüksek yoğunluk gibi aşıl tendonunda önemli yapısal inflamatuvar ve vasküler değişikliklere yol açar (151)

Bu değişiklikler tendonun doğal sertliğini etkileyerek ayakta basınç artışına ve ayak tabanında ülser gelişimine yol açabilir (152)

Tendon değişikliklerinin, diyabet hastalarının genel sağlık durumunda azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir.

Omurga:

Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostoz

Forestier hastalığı veya anki lozan hiperostoz olarak da bilinen DISH genellikle ileri yaşlarda ligament ve tendon yapışma bölgelerinde görülen kalsifikasyon ve ossifikasyonla karakterize bir hastalıktır. Ağır lıklı olarak torasik ve lomber vertebralarda bulunan anterior longitudinal ligamentte yeni kemik oluşumu görölse de DISH sistemik bir durumdur. 50 yaşın üzerindeki hiperostoz prevalansı kadınlarda %15, erkeklerde %25'tir. DM'li bireylerde aynı yaştaki genel popölasyona göre daha sık görölür (%13-49) ve aynı zamanda hiperostozlu hastalarda da diyabet insidansı artmaktadır (153). Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte DM, obezite ve metabolik sendroma sahip bireylerde daha sık görölmesi, kronik hiperinsölünemi ve artmış büyüme hormonu seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (154). Daha çok torakal omurga tutulur ve öne çıkan şikâyet omurga sertliğidir. Her zaman klinik bulgu vermeyen DISH'te tanı radyolojik olup Resnick kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Direkt grafide vertebraların anterolateral kısımlarında yaygın osteofit, korunmuş disk aralıkları ve dejeneratif spondiloz gözlenebilir. Seronegatif spondiloartropatilerden ayırım amaçlı bilgisayarlı tomografi ve MRG ile ileri inceleme yapılabilir. Tedavide analjezikler, fizik tedavi modaliteleri ve periferik eklemlere lokal kortikosteroid uygulamaları kullanılabilirse de oluşmuş lezyonların medikal tedavi ile geriye dönmesi sağlanamaz. DISH açısından yüksek risk taşıyan

kişilerde preklinik aşamada düzenli bir egzersiz programı ile kilo kontrolü ve glukoz regülasyonu önerilmektedir.

Osteoporoz

Her iki diyabet tipinde de kemik kalitesi bozulmakta ve birçok araştırmacıya göre her iki diyabet türü de kırık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. T1DM'de düşük mineral yoğunluğundan mutlak insülin ve IGF-1 eksikliğinin yanı sıra muhtemelen pankreastan salınan amilin ve preptin sorumludur. Hiperglisemi, kollajen gibi yapısal proteinlerin glikozilasyonuna neden olmakta, bu proteinlerin yapısını ve fonksiyonunu değiştirerek kemiğin kalitesini bozmaktadır. Artmış AGE ve RAGE, kemik metabolizması önemli bir rol oynar ve kemiği kırılmalara karşı savunmasız hale getirir (155)

Ayrıca diyabetik nefropatide ve transplant hastalarında sekonder veya tersiyer hiperparatiroidizm nedeniyle kemik rezorpsiyonundaki artış, diyabetik hastaları kırıklara yatkın hale getirir. Öte yandan, diyabetik periferik nöropati ve hastaların hareketsizliği de KMY'de azalmaya neden olur ve otonom nöropati, postural hipotansiyon nedeniyle düşme sonucu kırılma riskini artırır.

T1DM'li hastalarda, omurga dışı kırık riskinin herhangi bir kırık için 1,3-3,0 kat, ayak kırığı için 2,4 kat arttığı düşünülmektedir. T1DM'de kalça kırığı gözlemsel çalışmalarının iki meta-analizi vardır. Bu meta-analizlerde kalça kırığı riskinin 6 ila 9 kat arttığı bulunmuştur (156, 157) Yine T2DM'li kadınlarda kalça, ayak ve üst kol kırığı riskinde artış olduğu bulunmuştur (158)

Çalışmalar diyabetik hastalarda yüksek yoğunluklu direnç egzersizlerinin hastaların KMY'lerini korumakta önemli olduğunu göstermektedir (159).

Kas:

Diyabetik amyotrofi:

Diğer diyabetik nöropatilerden farklı olarak kas zayıflığına ve atrofiye neden olabilen önemli bir sakatlık nedenidir. Başlıca karakteristik özellikleri kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile birlikte, özellikle alt ekstremitte proksimal kaslarında diffüz ağrı ve asimetrik tendon reflekslerinde kayıptır. Tipik olarak yaşlı ve daha çok tip 2 diyabetes mellituslu erkeklerde görülür. Anlamlı kilo kaybı ile birlikte olabilir. Patogenez net olarak bilinmemektedir. Tanısı başlıca malignite olmak üzere diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Tedavi bileşenleri arasında, glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve fizik tedavi sayılabilir. Çoğu hastada iyileşme görülmekle beraber genellikle yavaş ve tam değildir (160).

Diabetik kas infarktı

Kas enfarktüsü, uzun süreli diyabetin çok nadir bir komplikasyonudur. Etiyolojisi bilinmemekle beraber, diffüz diyabetik mikroanjiopati, tromboembolizm, hiperkoagulabilite ve vasküler endotel hasarı olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür. Ayrıca diyabetik kas infarktüsünün ileri aterosklerozun bir sonucu olabileceğine işaret eden bulgular da mevcuttur. Diyabetik kas infarktüsü olan hastalar; genelde alt ekstremitede akut olarak ortaya çıkan ağrı ve lokal şişlik ile başvurur. Fizik bakıda; sistemik bulgular olmaksızın, lokal ağrılı kitle ve çevre dokularda endürasyon palpe edilebilir. En sık tutulan kaslar; vastus lateralis, uyluk addüktörleri ve biceps femoristir, ancak baldır kasları da tutulabilir. Bazı olguların yanlışlıkla derin ven trombozu, selülit, pyomyozit, hematoma, myozitis ossifikans veya yumuşak doku tümörü olarak tanınması olasıdır. Karakteristik klinik tablo ile beraber manyetik rezonans görüntüleme invaziv girişimlerin yapılmasına gerek olmaksızın tanı konulmasına yardımcı olabilir. Tedavide başlıca, tutulan kas

grubunun kullanımının engellenmesi, fizik tedavi ve uygun analjezi yer almaktadır. Lezyon genelde birkaç hafta/ay içinde spontan çözülür. İnfarktüsli kasın rezeksiyonu ağrının kontrol edilemediği durumlarda nadiren gerekebilir. Fakat hastaların yaklaşık yarısında semptomlar tekrar edebilir (161, 162).

2.9. İzokinetik Değerlendirme ve Analiz Yöntemi

Kas gücünü izokinetik olarak ölçen bu yöntem 1960 yılında James Perrine tarafından geliştirildiğinde kas performansının objektif olarak değerlendirilmesinde devrim niteliğinde yeni bir dönemi başlatmıştır (164).

İzokinetik ölçümde belirlenmiş sabit bir hızda ve seçilen eklem hareket açıklığı içerisinde, değişken dinamometre direncine karşı yapılan kas aktivitesi değerlendirilir (165). Test sırasında hasta karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz. Bu nedenle hastanın zarar görme riski düşüktür. Elde edilen veriler hastaların prospektif olarak takip edilebilmesini mümkün kılar. Hastanın teste uyumu ve kooperasyonu testin güvenilirliği açısından önemlidir. Kabaca bir izokinetik cihazın temel parçaları şunlardır:

Kontrol Ünitesi: Cihazla yapılan tüm işlemlerin başlatılıp sonlandırılması, sonuç parametrelerinin hesaplanması, hız ve hareket açılarının seçimini sağlayan bilgisayar birimidir.

Dinamometre: Kontrol ünitesi ile hastanın eklemlerini yerleştirdiği parçalar arasındaki bağlantıyı sağlayan cihazın temel parçasıdır. Kasılma tipinin belirlenmesi, açısal hız ve döndürme momenti ölçümü dinamometre yardımıyla yapılır.

Egzersiz ya da test sırasında ölçüm yapılacak ekstremitenin yerleştirildiği kaldıraç kolu, cihazın gövdesi ve hastanın oturacağı koltuk cihazın ek parçaları

olarak belirtilebilir (166)

2.9.1. İzokinetik test parametreleri

Açısal Hız: Birim zamanda katedilen rotasyonel mesafedir. Derece/saniye ya da radyan/saniye ile belirtilir.

Kuvvet (F): Hareketi durduran ya da duran bir nesneyi hareket ettiren itme ya da çekme şeklindeki etkidir. Birimi Newton (N)'dur. İzokinetik sistemlerde kuvvet, döndürme momenti olarak ölçülmektedir.

Döndürme Momenti (Tork): Birim zamanda dönme momenti anında oluşan kas kuvvetidir. Bir cismi bir eksen etrafında döndürebilmek amacıyla uygulanan kuvveti ifade eder. Birimi Newton-metre (Nm)'dir. Belirli bir açısal hızda tüm eklem hareket açıklığı içerisinde elde edilebilen en yüksek döndürme momenti değeri döndürme momenti tepe değeri (pik tork) olarak tanımlanır. Başka bir deyişle tork eğrisindeki en yüksek değerdir. En sık kullanılan parametredir ve izokinetik tüm parametreler içinde güvenilirlik ve kesinlik açısından altın standart kabul edilir (160).

İş: Uygulanan kuvvet ve bu kuvvetin uygulandığı mesafeyi gösterir (İş: kuvvet x mesafe). Birimi Newton-metre (Nm) veya Joule (J)'dür. Yapılan iş zamandan bağımsızdır. Tüm test tekrarlarında gerçekleştirilen iş toplamı da total iş olarak ifade edilir (107). Total iş, pik tork kadar güvenilir bir ölçümdür. Bazı araştırmacılar tarafından test edilen kas grubunun enduransı olarak kabul edilir.

Güç: Birim zamanda yapılan iştir (Güç: kuvvet x mesafe / zaman). Birimi watt(W)'dır. Klasik izokinetik tanımlamalar çerçevesinde 60 derece/saniye ve altındaki yapılan ölçümler kuvvet, bu açısal hızın üzerindeki yapılan ölçümler güç testi olarak kabul edilir (164).

2.9.2 İzokinetik dinamometrenin tercih edilme sebepleri

1. İzokinetik test, kas-iskelet sisteminin performansının niteliksel ölçümünün yapılmasına olanak verir. Elde edilen objektif kuvvet, iş ve güç değerleri ile hastanın izlenmesi ve iyileşme sürecinin kaydedilmesi mümkün olur. Kas performansı geleneksel olarak manuel kas testi ile değerlendirilir. Ancak manuel kas testi sadece hareket genişliğinin belli bir noktasında oluşan kuvveti belirlemekte, kesin ve güvenilir sonuçlar vermemektedir. Ayrıca manuel kas testi ile iş, güç ve dayanıklılık gibi değişkenler elde edilememektedir.
2. Güvenlik: Dinamometrenin uyguladığı direnç her zaman kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir. Bu nedenle kişi kas kasılması sırasında, asla karşılayabileceğinden daha fazla bir dirençle karşılaşmaz, bu yüzden izokinetik dinamometre sistemleri güvenilir olup, kişinin zarar görme riski çok düşüktür (108).
3. Etkinlik: İzokinetik kasılma sırasında kaslar hareket genişliğinin her bir noktasında maksimum kapasitede dinamik olarak yüklendiğinden, izokinetik egzersizler çok etkin bir güçlendirme egzersiz türüdür.
4. İzokinetik değerlendirme ile kasın zayıf olduğu hareket aralığı saptanabildiği için bu açıda kuvvetlendirme yaptırılabilir.
5. İzokinetik test ekstremit segmentlerinde iki tarafın karşılaştırılmasını, agonist antagonist kas kuvveti oranlarının belirlenmesi, kasın iş kapasitesi ve dayanıklılığının ölçülmesi gibi değişkenler ile hareketin analizinin yapılmasını sağlar. Hastaya test veya egzersiz sırasında kendi performansı ile ilgili grafikler monitörden izletilerek uyarı verilebilir.

6. İzokinetik testlerde elde edilen tork eğrisinin şekli bazı hastalıklar için karakteristik özellik taşıyabilir. Bu nedenle test sonuçlarının yorumlanması noninvaziv bir tanı yöntemi olarak düşünülebilir.
7. Kas gücünü ve tork değerini belirlemede yüksek güvenilirlik ve doğruluk gösteren bir yöntemdir (164).

İzokinetik dinamometre olumsuz yönleri

Maliyet: Test düzeneği ve cihaz pahalıdır.

Uyum: İzokinetik test ve egzersizlerin güvenilirliği için test yapılan kişinin uyumu gereklidir. Kişinin sisteme uyum göstermemesi halinde sonuçların değeri düşüktür.

Deneyim: İzokinetik dinamometrenin kullanılması ve sonuçların yorumlanması için eğitimli ve deneyimli çalışanlara ihtiyaç vardır (164).

2.10. Kas-İskelet Sisteminde Ultrasonografi

Kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (KİSUS), tanı, tedavi ve takipte son 20 yılda hem ülkemizde hem de tüm dünyada kullanımı yaygın olarak her geçen gün artan bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi (USG), diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün olarak elektromanyetik radyasyon olmayan ses enerjisini kullanmaktadır. Ses enerjisi ortamdaki moleküler titreşimin bir dalga halinde yayılmasından kaynaklanan mekanik enerjidir. Saniyedeki titreşim sayısı sesin frekansıdır. Sesin frekansı arttıkça görüntü kalitesi artar, ancak derin dokulara penetrasyonu güçleşmektedir. Bu nedenle yüzeyel dokuları değerlendirirken yüksek frekanslar, derin dokuları değerlendirirken düşük frekanslar tercih edilmektedir. Elektrik enerjisini sese, ses enerjisini elektriğe dönüştüren transduser adı verilen çeviriciler ultrason cihazının prob bölümünü oluşturmaktadır. Değerlendirilecek bölgeye göre değişik özellikte problar tercih edilmektedir. Kas iskelet sisteminde

genellikle yüzeyel yumuşak dokular ve kaslar gibi geniş yüzeylerin değerlendirilmesinde, ses demetini geniş bir çizgiden çıkaran lineer problar kullanılmaktadır. Ancak el eklemleri gibi küçük yapıların incelenmesinde dar problar (hokey prob) kullanılması görüntü kalitesini artırmaktadır (167).

Ses dalgaları dokularda maddelerin yoğunluğuna göre yansır ve ultrason cihazı monitöründe gri skalada (B mode) değerlendirilmektedir. Görüntülerin yansımaları yani ekojenite, hiperekoik, izoekoik, hipoekoik ve anekoik şekilde izlenebilmektedir. Yoğun maddeler ses dalgasını daha fazla yansıtır bu sayede beyaz olarak görünür (hiperekoik). En az yansıtıcı madde sudur ve siyah görünür (anekoik) (168).

Kas iskelet sistemi pratiğinde küçük eklemler, tendon ve ligament gibi yüzeyel yapıların değerlendirilmesinde yüksek frekanslı (7.5-20 mHz), omuz kalça eklemi gibi derin ve geniş yapıların değerlendirilmesinde düşük frekanslı (3.5-5 mHz) problar kullanılır (169).

Son yıllarda, kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (KİSUS) sadece klinik uygulamalarda (çeşitli kas iskelet rahatsızlıklarının tanısı ve tedavisi için) değil, aynı zamanda çeşitli avantajları (uygun, ucuz, girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, yüksek çözünürlüklü dinamik ve karşılaştırmalı görüntüleme sağlaması ve radyasyon içermemesi) nedeniyle araştırmalarda da önemli bir rol oynamıştır. Bu nedenle kas iskelet sistemi ultrasonografisi fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimlerinin günlük klinik uygulamalarında giderek daha değerli bir araç hâline gelmiştir ve tanı-tedavi algoritmasına önemli ölçüde katkıda bulunabilmektedir (170)

2.10.1.Kasın yapısal özellikleri, mimarisi ve ultrasonografi

Kasın yapısal özelliklerine baktığımızda kaslar fasiküllerin bir araya

gelmesiyle oluşur. Fibrillerin birleşmesiyle de fasiküller meydana gelmiştir. Kaslar fibrillerin düzenlenmesiyle oluşan şekillerine göre iki büyük gruba ayrılabilirler; paralel yerleşimli kaslar ve pennat kaslar (171).

Paralel kaslarda lifler tendonun uzun eksenine paralel olarak yerleşmiştir. Pennat kaslarda ise lifler tendonun uzun eksenine belli bir açıyla yerleşmiştir. Bu açıya pennasyon açısı denilmektedir. Pennat kaslar da kendi aralarında kasa penetre olan tendon sayısına göre unipennat, bipennat ve multipennat gibi alt kategorilere ayrılırlar. İnsan vücudundaki kasların çoğunluğu pennat düzenlenmeye sahiptir (171).

Kas gücü; kas kütlesi, kompozisyon ve mimarisi ile yakından ilişkilidir. Bir kasın enine kesit alanı, kas gücünü gösteren kas kütlesi ile ilişkilidir (172-174).

Kas mimarisi olarak tanımlanan pennat açı artışı ile kasın kuvvet üretme kapasitesinde artış meydana gelir (175).

KİSUS, kas kütlesi yanı sıra mimarisi ve kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Kas kalınlığı, iki fasya arasındaki mesafe olarak tanımlanır ve KİSUS ile kolayca ölçülür. Kas kalınlığı, kasın enine kesit alanı ile yakın ilişkilidir. Benzer olarak, vastus lateralis ve vastus intermedius kaslarının pennat açıları ile kas enine kesit alanı yakın ilişkilidir (176).

Sarkopeni ise önemli ölçüde azalmış kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonel fiziksel performans ile karakterizedir (177).

Sarkopeninin 2010 yılında klinik pratiğe uygun tanımı Avrupa Birliği Geriatri Derneği'nin (EUGMS) kurduğu Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından yapılmıştır. Bu rapora göre sarkopeni, jeneralize progresif kas kitlesi ve kas gücü kaybı ile karakterize; fiziksel disabilite, kötü yaşam kalitesi ve ölüm gibi sonlanım noktaları ile ilişkili bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar kas iskelet sistemi ultrasonografisinin sarkopenik yaşlı hastalarda kas mikromimarisinde oluşan değişiklikleri değerlendirmek için uygun bir yöntem olduğunu ve bu amaçla sarkopeni tanısında kullanılabileceğini belirtmiştir (178)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 15.03.2018 ile 15.03.2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Ortopedik Rehabilitasyon Laboratuvarı ile ultrasonografi ünitesinde yapıldı. Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalına başvuran, tip 1 diabetes mellitus tanısı olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 32 hasta ile 31 adet sağlıklı kontrol grubu olmak üzere, toplam 63 gönüllü alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü olarak bilgi verildikten sonra, çalışmayı kabul eden hastalara ve gönüllülere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” esas alınarak yazılı bilgi verildi ve onamları alındı. Çalışma sürecinde Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uyuldu.

Tüm katılımcıların başlangıçta sosyodemografik verileri, boy, kilo, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite düzeyleri, dominant ekstremiteleri ve hastalığın takip sürecinde elde edilmiş olan biyokimyasal parametreleri (HbA1C, İGF-1, TSH, 25-OH vit D ve kortizon) kaydedildi. Dominant alt ekstremitte, hastalara topa vurma ve tek ayak üstünde durma esnasında tercih edilen taraf sorularak değerlendirildi. Hastaların retinopati, nefropati tanıları sözel olarak ve dosya bilgileri taranarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubu için çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri aşağıda verilmiştir.

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İçleme Kriterleri):

Hasta grubu: Tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takipli 18 yaş üzeri yetişkinler

Kontrol grubu: Sağlıklı 18 yaş üzeri yetişkinler

Gönüllüleri Dışlama Kriterleri:

Hasta grubu:

Diabetes mellitus dışında kas-iskelet sistemini etkileyecek hastalık ya da ilaç kullanımının olması

Miyopati (Konjenital, metabolik veya edinsel)

Nörolojik hastalık (inme, multiple skleroz, parkinson...) öyküsü

Radikülopati,

Ciddi anemi

Romatolojik hastalık

Ölçüm yapılacak ekstremitede yakın zamanda

Travma,

Kırık,

Cerrahi,

Diz ekleminde artrit öyküsü,

Ölçümü etkileyecek derecede hareket kısıtlılığının olması

Profesyonel olarak sporla uğraşıyor olmak

İzokinetik test için kontrendikasyon

İleri derecede kalp yetmezliği,

KontROLSÜZ hipertansiyon)

Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri:

Gebe veya emziren olmak

Mental düzeyi çalışmanın gereklerini yerine getirmeye uygun olmamak

3.1. Olgular

Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma hekimi tarafından Tip 1 diabetes mellitus tanısı konulmuş 32 tip 1 diabetes mellitus hastası ve 31 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Güç analizi %5 yanılma payı ve %80 güç ile diyabetli hastalarla kontrol grubu arasında izokinetik kas kuvveti ölçümlerinde 36 ± 37 Nm fark ihtimali için her gruba 18 hasta alınması gerekliliği şeklinde hesaplandı.

Katılımcıların, özgeçmişleri ve demografik bilgileri kaydedildikten sonra; katılımcılar diz eklem hareket açıklıkları, deformiteler, eklem laksitesi, hassasiyeti, şişlik-ısı artışı ve efüzyon açısından değerlendirildi. Ayrıntılı diyabetik nöropati değerlendirmesi ön planda olmak üzere nöromusküler hastalıklar açısından tam nörolojik muayeneleri yapıldı.

3.2. Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol grubunda dominant dizde kas kuvveti amacıyla Cybex 770 NORM izokinetik dinamometre sistemi (Lumex Inc. Ronkonkoma, New York) kullanılarak değerlendirildi (Resim 4). Değerlendirme işlemine geçilmeden önce cihazın her açılışında kalibrasyonu yapıldı. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı. Ölçüm için katılımcılar test koltuğuna oturtulduktan sonra oturma pozisyonu için sırtın yaklaşık 80°de olduğu dik oturuş pozisyonu seçildi. Hastanın stabilizasyonunu sağlamak için belden ve uyluk distalinden geçen kemerlerler kullanıldı. Diz eklemi için hareket aksı femur lateral kondillerinden geçen transvers çizgi olarak belirlendi ve dinamometre aksı buna göre ayarlandı. Dinamometrenin kuvvet kolu uzunluğu ise bacak uzunluğuna göre ayarlandı ve ayak bileği proksimalinden bacağı velkrolu bant ile sabitlendi. Test öncesinde her katılımcının

bacak ağırlığı ile cihazın kaldırma kolunun ağırlığı cihaz tarafından ölçülerek yerçekimi etkisi cihaz tarafından düzeltilti. Katılımcıların kas kuvveti ölçümlerinden sonra yorulacakları dikkate alınarak ilk önce ultrasonografik ölçümleri yapıldı.

Resim 4. İzokinetik dinamometre sistemi



Kas kuvveti ölçümleri sırasında cihazın yönlendirmesiyle hastanın dizi tam ekstansiyona getirilerek anatomik 0 (sıfır) noktası ayarlandı. Bu pozisyonda iken hastaların dizi yapabildikleri en fazla ekstansiyon ve fleksiyon açılarına getirilerek eklem hareket açıklıkları belirlendi. Test protokolü ayarlanırken hareket tipi konsantrik/konsantrik olarak seçilerek test 60°/s ve 180°/s açısal hızlarda gerçekleştirildi. 60°/s hızda 5 tekrar, 180°/s hızda 20 tekrar yaptırıldı. Her iki hızda yapılan testlerden önce hastalara test adaptasyonunu kolaylaştırmak amacıyla 4

tekrarlı deneme testi yaptırıldı. Setler arasında hastaların 15-20 saniye istirahat etmesine izin verildi. Bütün hastaların test sırasında ortaya çıkardıkları güç eğrisini ekranda görmeleri sağlandı, böylece görsel geribildirim etkisi standardize edildi. Testler sadece dominant ekstremiteye uygulandı ve aşağıdaki değerler elde edildi.

- 1) 60°/s hızda fleksiyon pik tork değeri
- 2) 60°/s hızda ekstansiyon pik tork değeri
- 3) 180°/s hızda fleksiyon pik tork değeri
- 4) 180°/s hızda ekstansiyon pik tork değeri
- 5) Yorgunluk indeks değerleri

3.3. Kas Mimarisinin Değerlendirilmesi

Klinik değerlendirmenin ardından katılımcıların izokinetik test sırasında yorulacakları dikkate alınarak izokinetik testlerden önce her bir gönüllü, aynı gün içerisinde kas iskelet sistemi ultrasonografisi alanında tecrübeli ve klinik bulgulara kör gözlemci tarafından ultrasonografik olarak değerlendirildi. Dominant diz çevresindeki yumuşak dokular vastus lateralis (VL), vastus medialis (VM), vastus intermedius (Vİ) kas kalınlığı ve pennat açıları, rektus femoris (RF) kas kalınlığı değerlendirildi, mevcut ise sinovyal hipertrofi, effüzyon ve dejenerasyon varlığı incelendi.

Ultrasonografik değerlendirme için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ünitesinde yer alan MyLab 70 XV (Esaote Biomedica, Genoa, Italy) ultrasonografi cihazı, multifrekans lineer prob ve standard US jeli kullanıldı. Hastalar supin pozisyonda istirahatte iken femur medial kondilinin 3 cm. superior - 4 cm. mediali işaretlenerek vastus medialis kası, spina iliaca anterior superior ile femur lateral kondili arasındaki mesafe ölçülüp 2/3'si işaretlenek vastus lateralis kası, spina

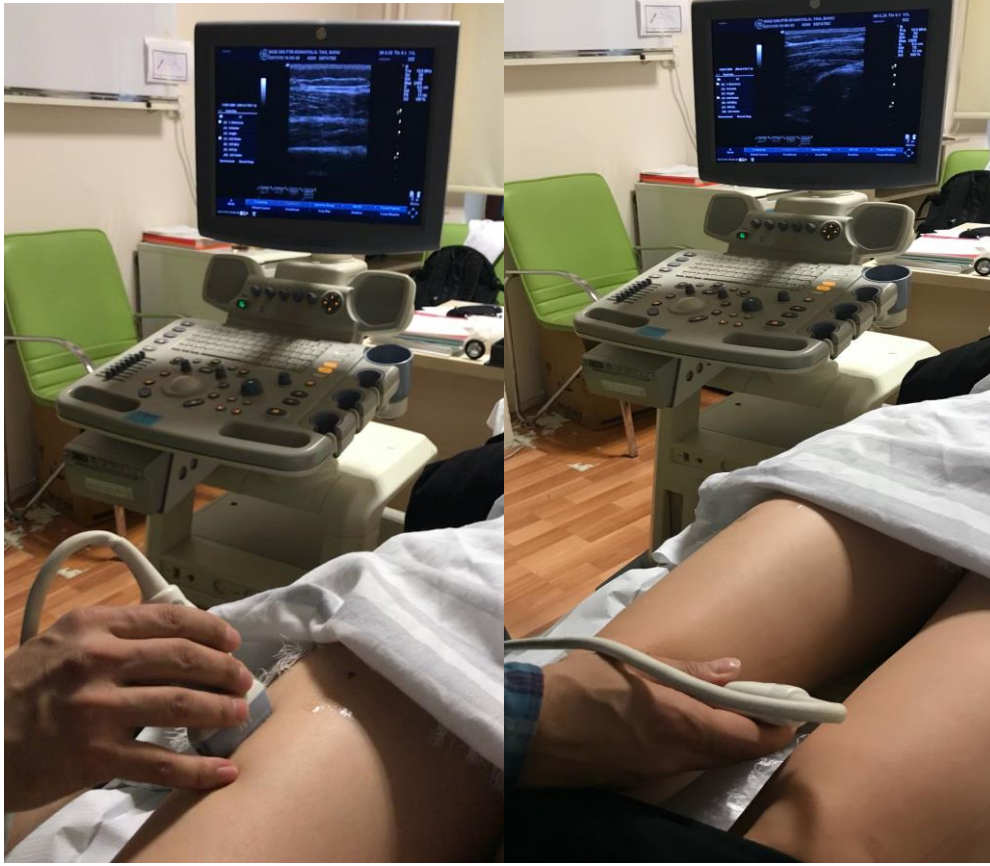
iliaka anterior superior ile patella superioru arasındaki mesafenin ölçülüp $\frac{1}{2}$ 'i işaretlenerek rektus femoris ve vastus intermedius kası ölçümleri yapıldı. (179, 180).

Kas kalınlıkları ultrason probu aksiyel tutulup maksimum bastırılarak yüzeysel ve derin aponöroz arasındaki mesafe ölçülerek belirlendi (Şekil 2, 3). Cilt altı yağ doku kalınlığı subkutanöz doku ile rektus femoris kasının yüzeysel aponörozunun arasındaki mesafe olarak kaydedildi. Pennat açısı ise kas fasiküllerinin derin aponöroza tutunma yerinde (inersiyosu ile) oluşan açı olarak hesaplandı (Şekil 4) (179, 180).

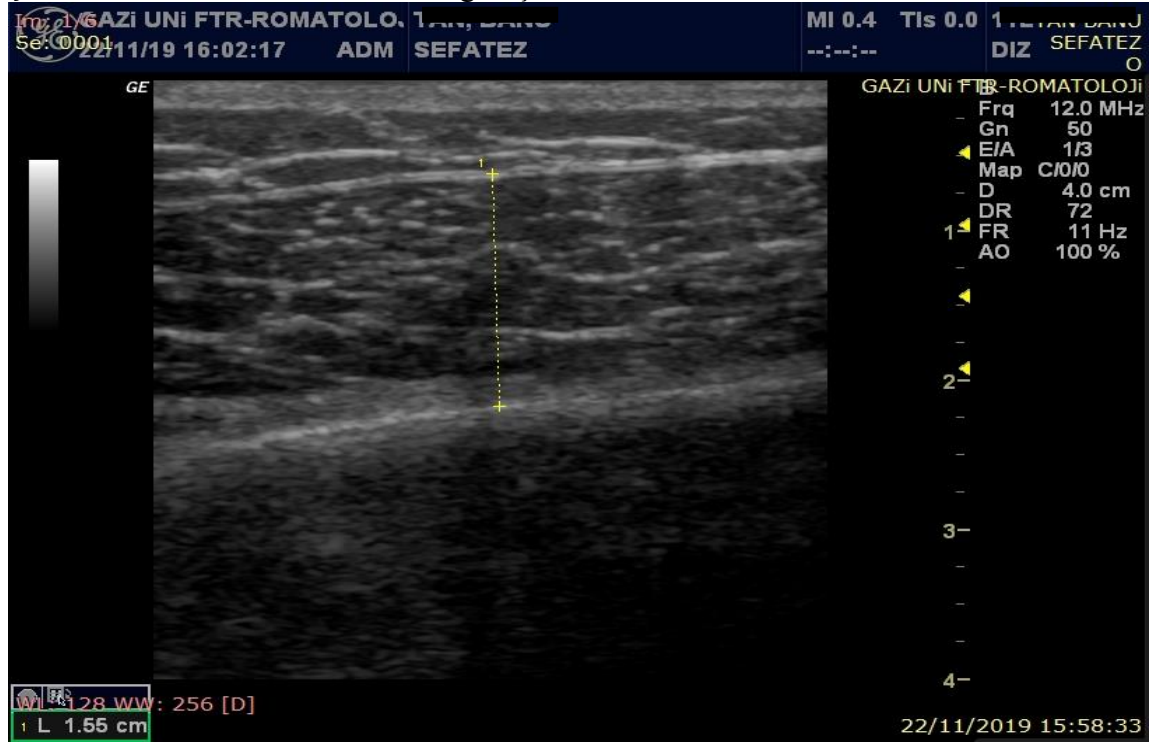
Resim 5. Rektus femoris, vastus intermedius kas kalınlık ve pennat açısı ölçümü



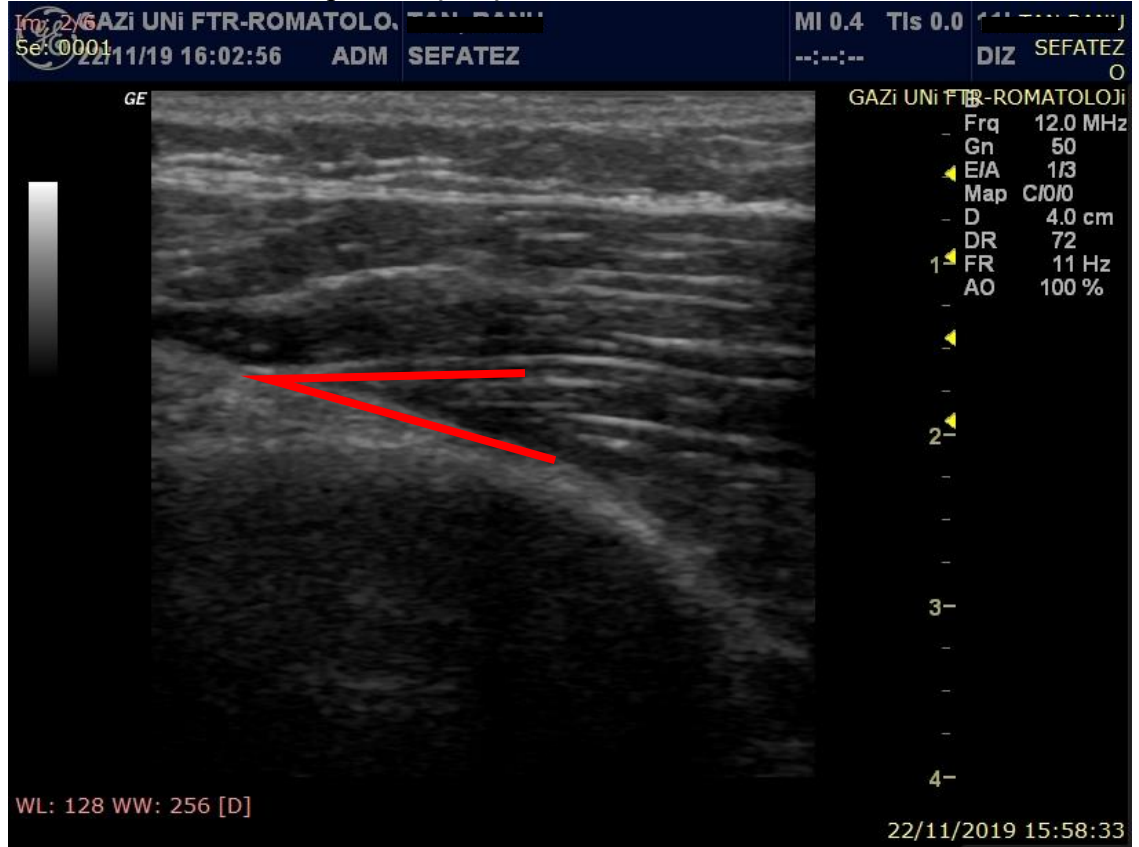
Resim 6. Vastus lateralis ve vastus medialis kas kalınlık ölçümü



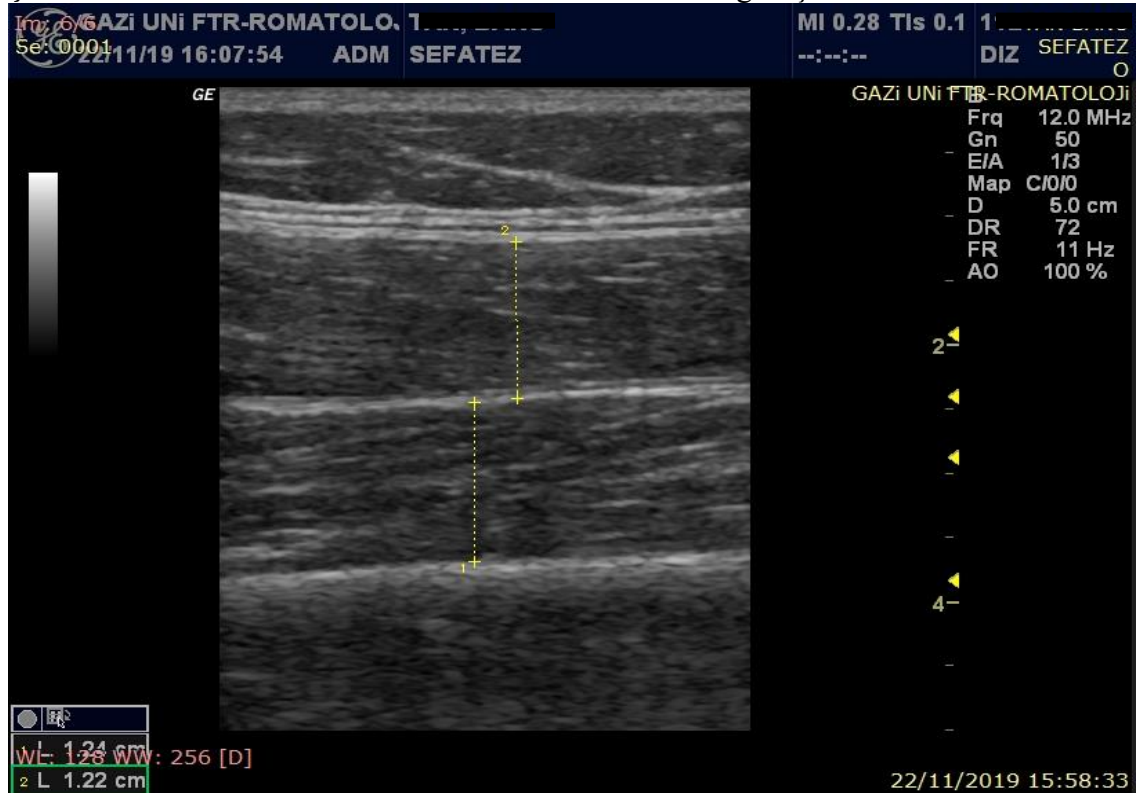
Şekil 2. Vastus medialis kas kalınlığı ölçümü



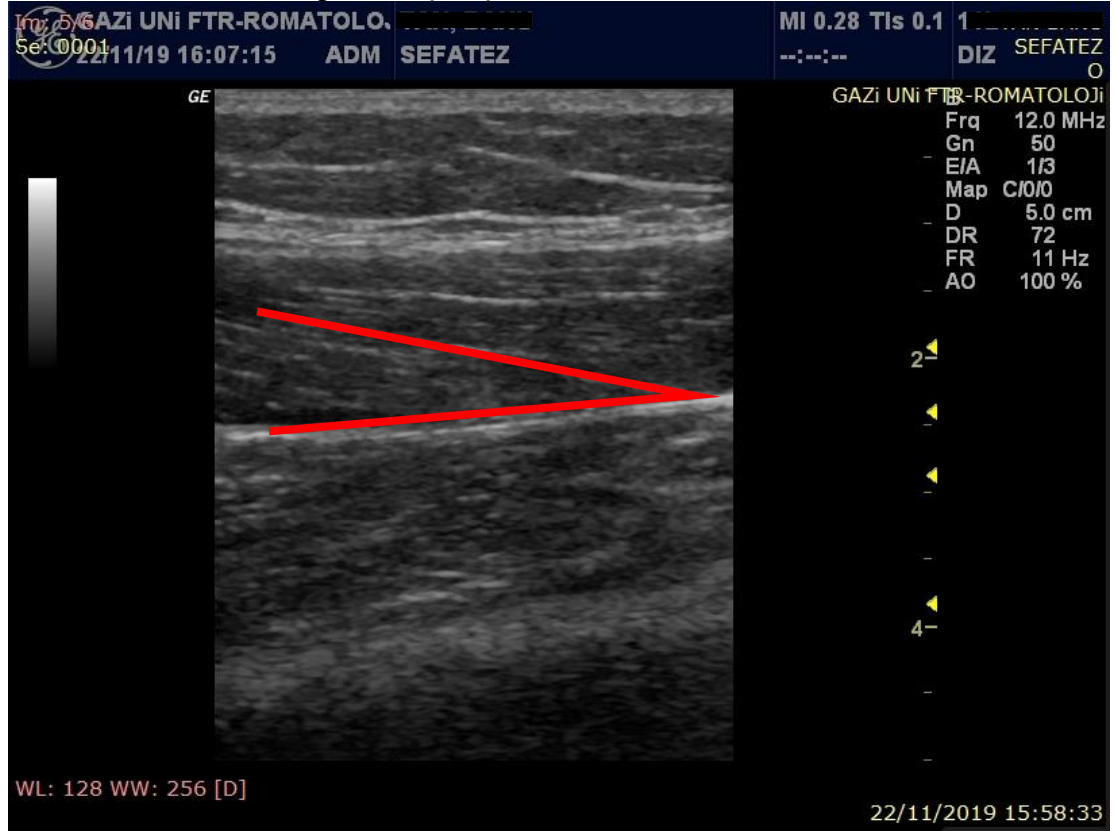
Şekil 3. Vastus medialis pennat açı ölçümü



Şekil 4. Rektus femoris ve vastus intermedius kas kalınlığı ölçümü



Şekil 5. Rektus femoris pennat açi ölçümü



3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hem hasta hem kontrol grubundaki katılımcıların fiziksel aktivite seviyesi MET-dk./hafta değerleri Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) desteğiyle geliştirilen ve ülkemizde de geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılan ‘Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi(IPAQ) Kısa Formu’ uygulanarak belirlendi.

Aşağıda Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi(IPAQ) Kısa Formu örneği gösterilmektedir.

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1

Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

2

Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3

Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

4

Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5

Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

☐ Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

6

Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7

Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait veriler normal dağılım gösteriyor ise iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent Sample T test, normal dağılım sergilemiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ki-kare testi kullanılmıştır.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalına başvuran 32 tip 1 diabetes mellitus tanılı hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunun 23'ü kadın (%71), 9' u erkek (%29), kontrol grubunun 22'si kadın (%71), 9'u erkekti (%29). Çalışmaya alınan tip 1 diabetes mellitus tanılı hastaların yaş ortalaması $31,34 \pm 8,74$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $33,38 \pm 10,26$ yıldır. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ ve uluslararası fiziksel aktivite anketi (IPAQ) ile hesaplanan fiziksel aktivite düzeyi ve met değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tablo 7'de çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	T1D Grubu	Kontrol Grubu	Genel	p değeri (T1D-kontrol)
Kişi sayısı	32	31	63	
Cinsiyet: K/E	23/9	22/9	45/18	1
Yaş (yıl)				0,398 ¹
Ort $\pm$ S	31,3 $\pm$ 8,7	33,3 $\pm$ 10,2	32,3 $\pm$ 9,5	
Ortanca(Min – Mak)	29,5(19-57)	30(21–59)	30(19-59)	
Boy (cm.)				0,849 ¹
Ort $\pm$ S	166,7 $\pm$ 8,98	166,2 $\pm$ 11,3	166,5 $\pm$ 10,1	
Ortanca(Min – Mak)	165(152–191)	165(150–190)	150-191	
Kilo (kg.)				0,483 ¹
Ort $\pm$ S	66,2 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 11,3	67,1 $\pm$ 10,7	
Ortanca(Min – Mak)	67,5(45–84)	63(53-88)	45-88	
VKI (kg/m²)				0,279 ¹
Ort $\pm$ S	23,7 $\pm$ 3,1	24,6 $\pm$ 3,3	24,2 $\pm$ 3,2	
Ortanca(Min – Mak)	23,9(18,1–29)	24,24(18,7–33,3)	18,1-33,3	
IPAQ				0,632 ³
Ort $\pm$ S	1610,1 $\pm$ 1907,9	1557,8 $\pm$ 1537,8	1586,85 $\pm$ 1737,1	
Ortanca(Min – Mak)	693(165-7092)	973,5(172-5544)	716,5(165-7092)	

¹Independent Sample t-testi

²Mann Whitney U testi

Hasta grubunda 1 hastanın dominant ekstremitesi sol taraf iken, hasta ve sağlıklı gönüllü grubunda 31 kişinin dominant ekstremitesi sağ taraf olarak saptandı. Hasta ve sağlıklı gönüllü grupları fiziksel aktivite düzeylerine göre incelendiğinde, fiziksel aktivite düzeyleri sırası ile düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip olanlar hasta grubunda 12 (%37,5), sağlıklı gönüllü grubunda 13 (%42), orta fiziksel aktivite düzeyine sahip olanlar hasta grubunda 13 (%40), sağlıklı gönüllü grubunda 12 (%39), yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip olanlar hasta grubunda 7 (%22), sağlıklı gönüllü grubunda 6 (%19) kişi şeklindeydi. Tablo 8’de hasta ve kontrol grubunun fiziksel aktivite düzeyleri görülmektedir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel aktivite düzeyleri

IPAQ	T1D grubu	Kontrol Grubu	Genel	P (T1D- Kontrol)
Düşük	12	13	25	0,928 ¹
Orta	13	12	25	
Yüksek	7	6	13	

¹Ki-kare testi

Hasta grubu ve kontrol grubunun izokinetik dinamometre ile değerlendirilen ölçümlerine bakıldığında; 60°/sn açısal hızda hamstring ve quadriceps kasları (fleksiyon ve ekstansiyon) izokinetik pik tork değerleri açısından tip 1 diabetes mellitus grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p=0.011, p=0.015). 180 °/sn açısal hızda bakılan fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde ise tip 1 diabetes mellitus grubunda 180 °/sn fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri daha düşük, fakat istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (sırasıyla; p=0.277, p=0.319). Her iki grubun izokinetik test ölçümleri Tablo 9’de verilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının izokinetik test parametrelerinin karşılaştırılması

	T1D Grubu	Kontrol Grubu	p
60° Fleksör pik tork (Nm)			0.011¹
Ort ± S	38,2±14,8	53,7±25,6	
Ortanca(Min – Mak)	34(14 – 72)	50(23 –137)	
60° Ekstansör pik tork (Nm)			0.015¹
Ort ± S	69,5±28,5	91,4±28,9	
Ortanca(Min – Mak)	22(23 – 137)	31(27 – 213)	
180° Fleksör pik tork (Nm)			0.277¹
Ort ± S	24,5±11,9	29,6±17	
Ortanca(Min – Mak)	22(9 – 56)	31(8– 81)	
180° Ekstansör pik tork (Nm)			0.319¹
Ort ± S	31,4±17,7	39,7±26,9	
Ortanca(Min – Mak)	27,5(9 – 83)	33(8-119)	

¹ Mann Whitney U testi

Hasta grubu HbA1C değeri %8 olacak şekilde subgruplara ayrılarak incelendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında üç gruptaki kişilerin yaş ortalamaları benzerdi (HbA1C düzeyi %8 ve üzeri olan hastaların yaş ortalaması 30, %8’in altında olan hastaların yaş ortalaması 30,15, kontrol grubunun yaş ortalaması 33,3). Aynı şekilde vücut kitle indeksi açısından da bu üç grupta anlamlı bir fark saptanmadı. HbA1C düzeyine göre yapılan subgrup analizlerinde her iki diabetli grup diabet süresi (p=0,446), cinsiyet (p=0,410), fiziksel aktivite düzeyi (p=0,484), insülin uygulama yöntemi (p=0,956) açısından benzerdi.

Tablo 10. HbA1C subgruplarına göre kontrol grubu yaş ve vücut kitle indeksi ölçümlerinin karşılaştırılması

	HbA1C Grupları			p
	>%8 (n=15)	< %8 (n=13)	Kontrol (n=31)	
DM süresi				0,446 ¹
Ort ± S	16,26±6,31	15,3±9,86		
Ortanca (Min – Mak)	18(6-26)	14(1-34)		
Yaş (yıl)				0,584 ²
Ort ± S	30±7,75	30,15±7,42	33,3±10,26	
Ortanca (Min – Mak)	29(19-44)	28(19-41)	30(21-59)	
VKI (kg/m²)				0.079 ²
Ort ± S	24,45±3,41	22,54±2,82	24,66±3,36	
Ortanca (Min – Mak)	24,9(18,1-29,07)	21,7(18,82-28,98)	24,2(18,69-33,3)	

¹ Mann Whitney U testi

² Kruskal Wallis testi

Hastaların izokinetik test ölçümleri HbA1C düzeylerine göre gruplara ayrılarak incelendi. HbA1C düzeyi %8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar kıyaslandığında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, her iki subgrup kontrol grubuna göre ayrı ayrı kıyaslandığında, hasta grubuna benzer şekilde 60° fleksör pik tork (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar sırasıyla p=0,01, p=0,044) ve 60° ekstansör pik tork (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar sırasıyla p=0,052, p=0,034) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. 180 °/sn açısal hızda bakılan fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde ise elde edilen pik tork değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 11. HbA1C düzeyleri ve kontrol grubuna göre izokinetik test parametrelerinin karşılaştırılması

	HbA1C Grupları			P (>%8- <%8)
	>%8	<%8	Kontrol	
60° Fleksör pik tork (Nm)				0.092 ¹
Ort ± S	33,93±14,78	39,76±12,08	53,77±25,61	
Ortanca (Min – Mak)	28(18-72)	39(14-66)	50(18-121)	
60° Ekstansör pik tork (Nm)				0,854 ¹
Ort ± S	67,33±30,81	68,76±27,65	91,45±38,91	
Ortanca (Min – Mak)	62(23-126)	65(23-137)	80(27-213)	
180° Fleksör pik tork (Nm)				0,288 ¹
Ort ± S	22,33±12,53	26,92±12,71	26,64±17,09	
Ortanca (Min – Mak)	19(9-56)	28(10-52)	31(8-81)	
180° Ekstansör pik tork (Nm)				0,461 ¹
Ort ± S	30,46±20,62	33,53±16,47	39,77±26,94	
Ortanca (Min – Mak)	27(9-83)	28(14-64)	33(8-119)	

¹ Mann Whitney U testi

Hasta grubu ile kontrol grubunun dominant alt ekstremite quadriceps femoris kas gruplarının ultrasonografik olarak incelendiği kas mimarisi ölçümlerine bakıldığında (rektus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis kas kalınlığı ve vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis pennat açı ölçümleri), tip 1 diabetes mellitus grubunda, kontrol grubuna kıyasla rektus femoris (RF), vastus intermedius (VI), vastus medialis (VM), vastus lateralis (VL) kas kalınlıklarında ve vastus medialis (VM) ve vastus intermedius (VI) pennat açı ölçümlerinde anlamlı fark saptandı. Vastus lateralis pennat açı (p=0,2) ölçümleri hasta grubunda daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının kas kalınlıkları ve pennat açılımlarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Rekus femoris Kas kalınlığı			0,013¹
Ort ± S	1,8±0,3	1,98±0,26	
Ortanca (Min – Mak)	1,84(1,09 – 2,5)	1,93(1,57 – 2,72)	
Vastus intermedius Kas kalınlığı			0,047¹
Ort ± S	1,73±0,35	1,92±0,42	
Ortanca (Min – Mak)	1,80(0,9 – 2,48)	1,89(0,99 – 2,79)	
Vastus intermedius Pennat açılımları			<0,001²
Ort ± S	13,19±4,26	17±3,95	
Ortanca (Min – Mak)	13(6 – 27)	17(10–24)	
Vastus medialis Kas kalınlığı			0,011²
Ort ± S	1,94±0,32	2,19±0,43	
Ortanca (Min – Mak)	1,96(1,38–2,63)	2,1(1,56 – 3,88)	
Vastus medialis Pennat açılımları			<0,001²
Ort ± S	17,56±7,2	25,18±7,34	
Ortanca (Min – Mak)	15,5(7-3)3	27(8-36)	
Vastus lateralis Kas kalınlığı			0.043¹
Ortalama ± S	1,58±0,27	2,73±0,31	
Ortanca (Min – Mak)	1,57(0,85 – 2,3)	1,75(1,22 – 2,5)	
Vastus lateralis Pennat açılımları			0,200¹
Ortanca (ÇAG)	11,93±3,12	13,09±3,95	
Ortanca (Min – Mak)	12(7-18)	13(7-23)	

¹Independent Sample t-testi

²Mann Whitney U testi

Hastaların ultrasonografik olarak yapılan kas mimarisi ölçümleri HbA1C düzeylerine göre incelendi. HbA1C düzeyi %8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar kıyaslandığında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki subgrup kontrol grubu ile ayrı ayrı kıyaslandığında ise, hasta grubuna benzer şekilde rektus femoris kas kalınlığı (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar p=0,01 ile p=0,066), vastus intermedius açılımları (%8 ve üzerinde

olanlar ile %8'in altında olanlar p=0,008 ile p=0,007), vastus medialis kas kalınlığı (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar p=0,087 ile p=0,02), vastus medialis pennat açısı (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar p=0,003 ile p=0,008) ile vastus lateralis kas kalınlığı (%8 ve üzerinde olanlar ile %8'in altında olanlar p=0,046 ile p=0,049) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 13. HbA1C düzeyleri ve kontrol grubuna göre ultrasonografik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	HbA1C >%8	HbA1C<%8	Kontrol	p (>%8-<%8)
Rekus femoris Kas kalınlığı				0,945 ¹
Ortalama ± S	1,78±0,34	1,79±0,29	1,98±0,26	
Ortanca (Min – Mak)	1,83(1,09-2,5)	1,75(1,27-2,31)	1,93(1,57-2,77)	
Vastus intermedius Kas kalınlığı				0,982 ¹
Ortalama ± S	1,75±0,39	1,72±0,38	1,92±0,42	
Ortanca (Min – Mak)	1,82(1,17-2,48)	1,79(0,9-2,27)	1,89(0,99-2,79)	
Vastus intermedius Pennat açısı				0,677 ¹
Ortalama ± S	13,26±5,44	13,38±3,04	17±3,95	
Ortanca (Min – Mak)	11(6-27)	13(9-18)	17(10-24)	
Vastus medialis Kas kalınlığı				0,782 ¹
Ortalama ± S	1,97±0,39	1,91±0,28	2,19±0,43	
Ortanca (Min – Mak)	1,99(1,38-2,63)	1,94(1,43-2,46)	2,1(1,56-3,88)	
Vastus medialis Pennat açısı				0,645 ¹
Ortalama ± S	17,6±7,54	16,69±7,52	25,18±7,34	
Ortanca (Min – Mak)	17(7-31)	15(8-33)	27(8-36)	
Vastus lateralis Kas kalınlığı				0,433 ¹
Ortalama ± S	1,57±0,28	1,53±0,22	1,73±0,31	
Ortanca (Min – Mak)	1,56(0,85-1,95)	1,51(1,15-1,9)	1,75(1,22-2,5)	
Vastus lateralis Pennat açısı				0,546 ¹
Ortalama ± S	11,93±3,45	12,23±2,58	13,09±3,95	
Ortanca (Min – Mak)	11(8-18)	12(8-18)	13(7-23)	

¹Kruskal Wallis testi

Hasta grubu insülin uygulama yöntemine göre (subkutan enjeksiyon, insülin pompası) kendi içerisinde incelendiğinde 18 hasta (%56) insülin pompası

kullanırken, 14 hasta (%44) subcutan insülin tedavisi alıyordu. Her iki grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, toplam insülin dozu ve fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 14. İnsülin uygulama yöntemine göre subgrupların demografik özellikleri

	İnsülin Pompası	Subkutan İnsülin	p
Kişi sayısı	18	14	
Cinsiyet: K/E	12/6	11/3	0,694 ¹
Yaş (yıl)			0,543 ²
Ortalama $\pm$ S	32,3 $\pm$ 9	30 $\pm$ 8,54	
Ortanca (Min – Mak)	29,5(20-57)	30(19-44)	
Boy			0,331 ²
Ortalama $\pm$ S	168,38 $\pm$ 9,6	164,64 $\pm$ 7,8	
Ortanca (Min – Mak)	166(157-191)	163(152-176)	
Kilo			0,098 ²
Ortalama $\pm$ S	69,11 $\pm$ 7,2	62,46 $\pm$ 12,7	
Ortanca (Min – Mak)	68(51-84)	62,5(45-84)	
VKI (kg/m²)			0,210 ²
Ortalama $\pm$ S	24,4 $\pm$ 2,78	22,87 $\pm$ 3,38	
Ortanca (Min – Mak)	24(20,06-29)	22,1(18,1-28,9)	
IPAQ			0,769 ²
Ortalama $\pm$ S	1701,65	1490,31	
Ortanca (Min – Mak)	693(198-7092)	594(165-5439)	
İnsülin Dozu			0,621 ²
Ort $\pm$ S	41,72 $\pm$ 12,3	40 $\pm$ 15,08	
Ortanca (min – Mak)	43,5(18-58)	36(23-72)	

¹Ki-kare testi

²Mann Whitney U testi

İnsülin uygulama yöntemine göre izokinetik test parametreleri kıyaslandığında, insülin pompası kullanan grupta, subcutan insülin tedavisi alan gruba göre tüm ölçümlerde (60 fleksör pik tork, 60 ekstansör pik tork, 180 fleksör pik tork, 180 ekstansör pik tork) kas kuvveti değerleri daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 15. Hasta grubunda İnsülin uygulama yöntemine göre izokinetik test parametreleri

	İnsülin Pompası	Subkutan İnsülin	P
60° Fleksör pik tork (Nm)			0,128 ¹
Ortalama ± S	41,33±16,05	34,21±12,49	
Ortanca (Min – Mak)	39(14-72)	30,5(22-65)	
60° Ekstansör pik tork (Nm)			0,392 ¹
Ortalama ± S	66,61±29,16	73,35±28,29	
Ortanca (Min – Mak)	60(23-137)	77,5(23-117)	
180° Fleksör pik tork (Nm)			0.132 ¹
Ortalama ± S	27,77±13,73	20,14±7,73	
Ortanca (Min – Mak)	27(9-56)	17,5(9-33)	
180° Ekstansör pik tork (Nm)			0.761 ¹
Ortalama ± S	32,27±18,99	30,42-16,53	
Ortanca (Min – Mak)	28(9-83)	26,5(9-60)	

¹ Mann Whitney U testi

Hasta grubunda insülin alınma yöntemine göre ultrasonografik ölçüm parametreleri kıyaslandığında, insülin pompası kullanan grupta, subcutan insülin tedavisi alan gruba göre tüm ölçümlerde kas kalınlıkları ve pennat açı ölçümleri daha yüksek olup, bunların içinde de rektus femoris kas kalınlığı (p=0,11), vastus intermedius kas kalınlığı (p=0,038), vastus medialis kas kalınlığı (p=0,004) ve vastus intermedius açı (p=0,069) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 16. Hasta grubunda İnsülin kullanma yöntemine göre ultrasonografik ölçüm parametreleri

	İnsülin Pompası	Subkutan İnsülin	p
Rekus femoris Kas kalınlığı			0,011¹
Ortalama ± S	1,91±0,2	1,66±0,32	
Ortanca (Min – Mak)	1,9(1,56-2,5)	1,7(1,09-2,31)	
Vastus intermedius Kas kalınlığı			0,038¹
Ortalama ± S	1,93±0,31	1,61±0,41	
Ortanca (Min – Mak)	1,92(1,31-2,48)	1,65(0,9-2,3)	
Vastus intermedius Pennat aç			0,069¹
Ortalama ± S	14,47±4,5	11,64±3,49	
Ortanca (Min – Mak)	14(8-27)	11(6-18)	
Vastus medialis Kas kalınlığı			0,004¹
Ortalama ± S	2,07±0,24	1,77±0,35	
Ortanca (Min – Mak)	2(1,78-2,63)	1,71(1,38-2,62)	
Vastus medialis Pennat aç			0,323¹
Ortalama ± S	18,88±7,36	15,85±6,87	
Ortanca (Min – Mak)	15(10-33)	16,5(7-31)	
Vastus lateralis Kas kalınlığı			0,254¹
Ortalama ± S	1,62±0,21	1,53±0,34	
Ortanca (Min – Mak)	1,65(1,15-1,95)	1,52(0,85-2,3)	
Vastus lateralis Pennat aç			0,181¹
Ortalama ± S	12,66±3,42	11±2,48	
Ortanca (Min – Mak)	12,5(7-18)	11(8-15)	

¹ Mann Whitney U testi

Mikrovasküler komplikasyonu (diabetik nefropati, diabetik retinopatik, diabetik nöropati) olan hastalar çıkarılıp kontrol grubu ile kıyasandığında elde edilen istatistiki veriler benzer şekildeydi.

Hasta grubu diyabet yaşına göre (<10, 10-20, >20 yaş) sub gruplara ayrıldığında ilk grupta 9, 2. grupta 14, 3. grupta 9 kişi vardı. Bu üç grup kendi arasında izokinetik test parametreleri ve ultrasonografik ölçümlere göre kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 17. Diabet yaşına göre izokinetik test parametreleri

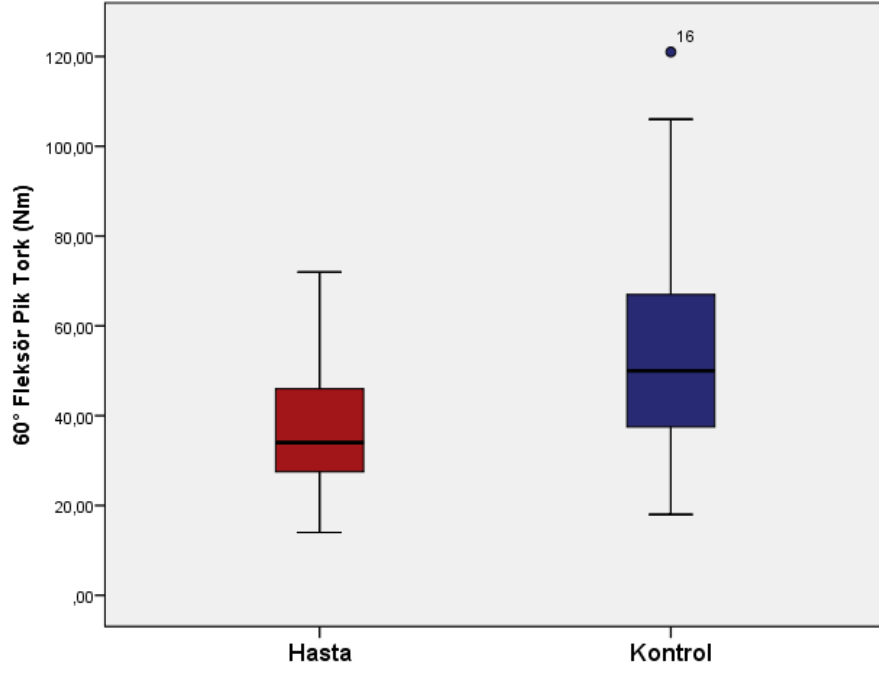
	<10 yıl	10-20 yıl	>20 yıl	P
60° Fleksör pik tork (Nm)				0,84
Ortalama ± S	36,11±12,86	39,42±15,77	38,44±16,54	
Ortanca (Min – Mak)	34(24-65)	39,5(14-68)	34(18-72)	
60° Ekstansör pik tork (Nm)				0,86
Ortalama ± S	66,66±24,14	69±31,22	73,33±30,97	
Ortanca (Min – Mak)	60(35-157)	66(23-137)	73(39-126)	
180° Fleksör pik tork (Nm)				0,89
Ortalama ± S	23,66±7,38	24,21±12,79	25,55±15,24	
Ortanca (Min – Mak)	20(15-34)	23(9-52)	22(9-56)	
180° Ekstansör pik tork (Nm)				0,77
Ortalama ± S	33,33±13,91	30,85±17,39	30,55± 22,86	
Ortanca (Min – Mak)	30(14-60)	26(9-64)	27(9-83)	

¹ Mann Whitney U testi**Tablo 18.** Diabet yaşına göre ultrasonografik ölçüm parametreleri

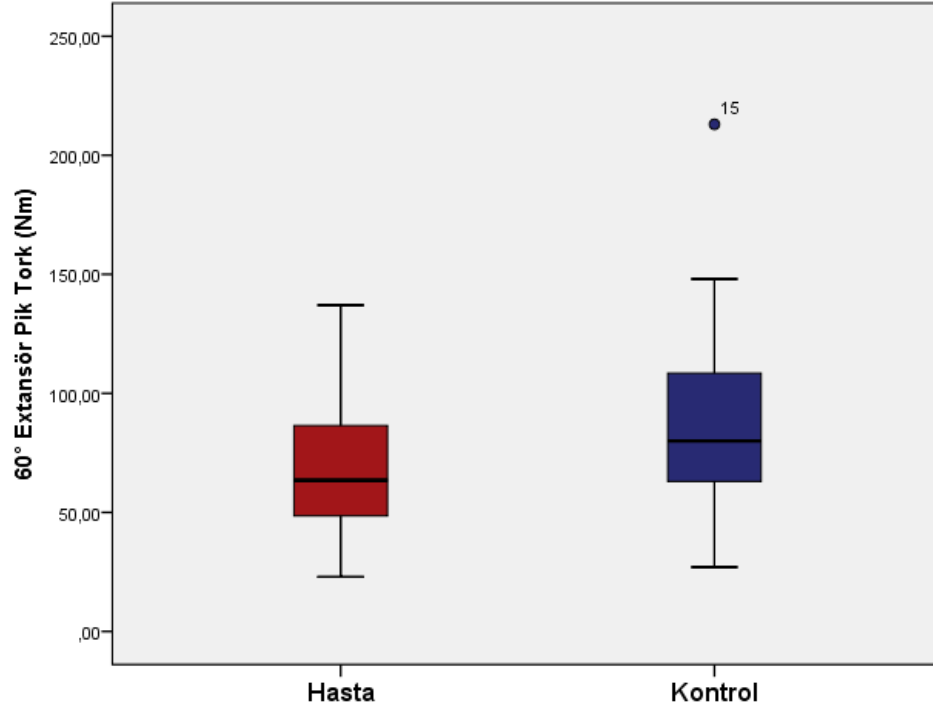
	<10 yıl	10-20 yıl	>20 yıl	P
Rekus femoris				0,119
Kas kalınlığı				
Ortalama ± S	1,67±0,21	1,87±0,27	1,82±0,39	
Ortanca (Min – Mak)	1,7(1,4-2,04)	1,91,27-2,31)	1,79(1,09-2,5)	
Vastus intermedius				0,245
Kas kalınlığı				
Ortalama ± S	1,61±0,41	1,85±0,36	1,88±0,37	
Ortanca (Min – Mak)	1,7(0,9-2,3)	1,96(1,2-2,37)	1,87(1,26-2,48)	
Vastus intermedius				0,118
Pennat aç				
Ortalama ± S	11±2,87	14,46±5,3	13,55±3,08	
Ortanca (Min – Mak)	10(8-16)	14(6-27)	13(9-18)	
Vastus medialis				0,166
Kas kalınlığı				
Ortalama ± S	1,78±0,27	2,03±0,35	1,96±0,29	
Ortanca (Min – Mak)	1,73(1,38-2,28)	1,99(1,43-2,63)	1,99(1,43-2,36)	
Vastus medialis				0,510
Pennat aç				
Ortalama ± S	16,11±6,75	19,21±7,94	16,44±6,65	
Ortanca (Min – Mak)	15(8-29)	19(7-33)	14(8-28)	
Vastus lateralis				0,559
Kas kalınlığı				
Ortalama ± S	1,48±0,3	1,63±0,27	1,6±0,25	
Ortanca (Min – Mak)	1,53(0,85-1,9)	1,58(1,15-2,3)	1,68(1,2-1,95)	
Vastus lateralis				0,357
Pennat aç				
Ortalama ± S	12,11±3,21	11,14±3,05	13±3,12	
Ortanca (Min – Mak)	12(8-18)	11(7-17)	13(9-18)	

¹ Mann Whitney U testi

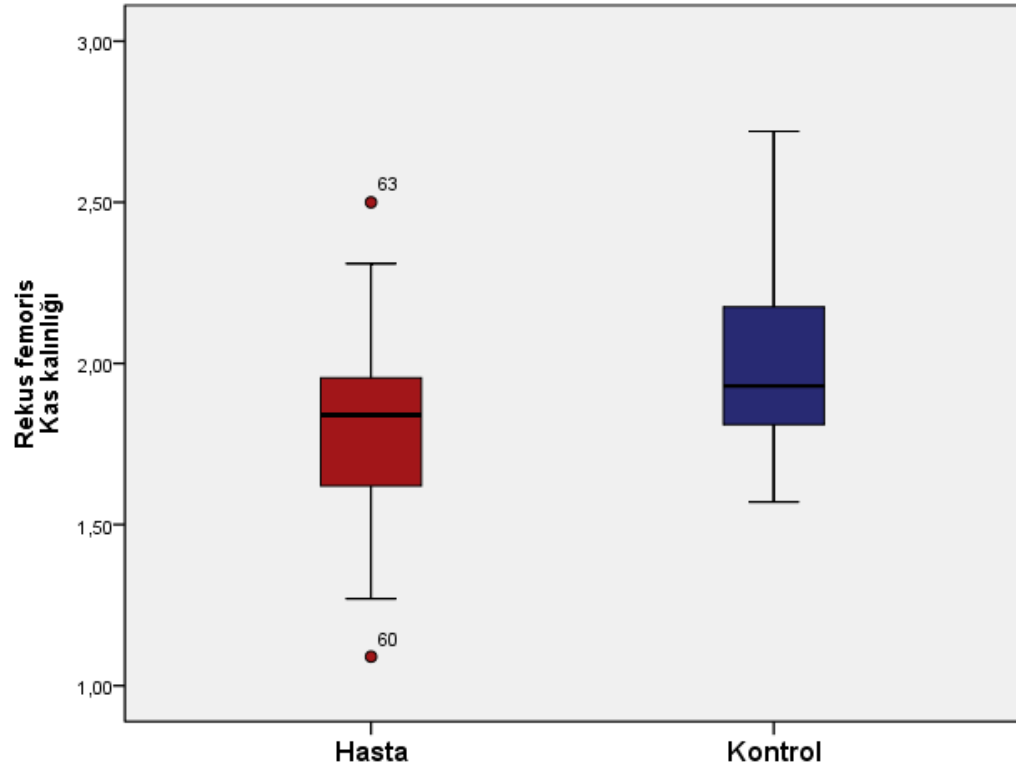
Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun 60 fleksör pik tork ölçümleri



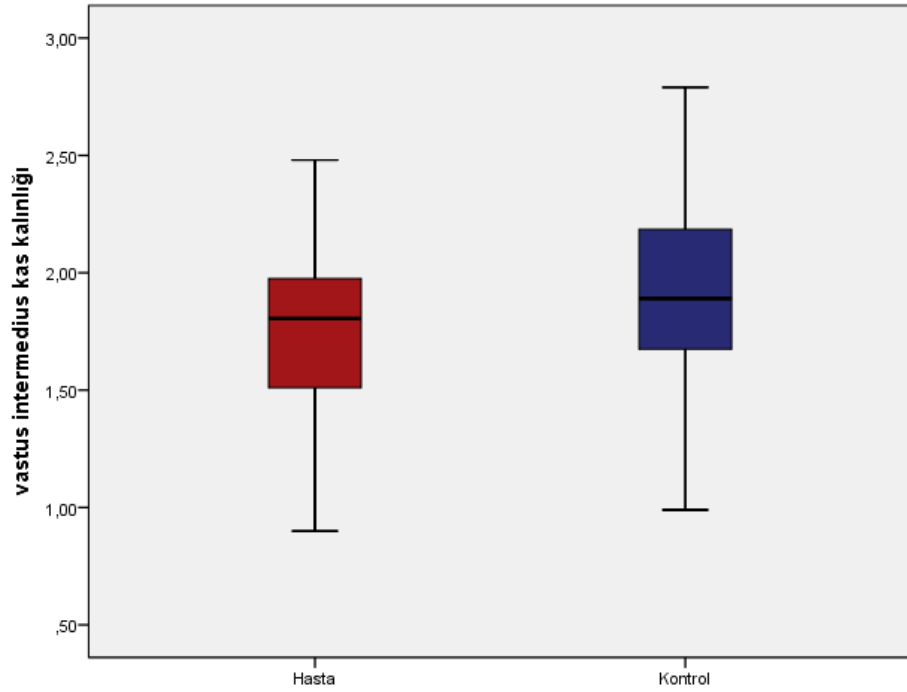
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubunun 60 ekstansör pik tork ölçümleri



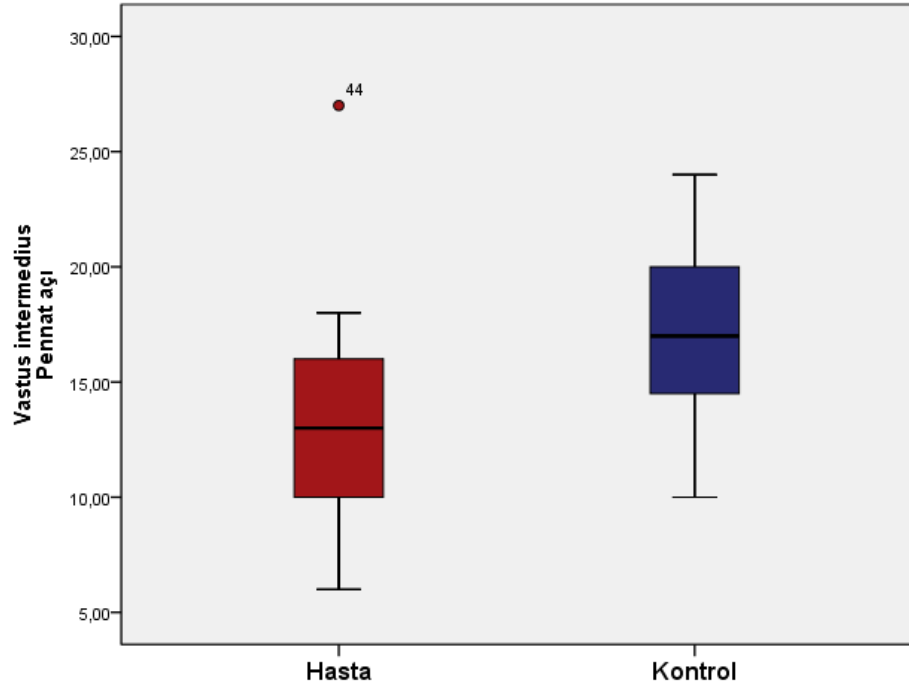
Grafik 3. Hasta ve kontrol grubunun rektus femoris kas kalınlığı ölçümleri



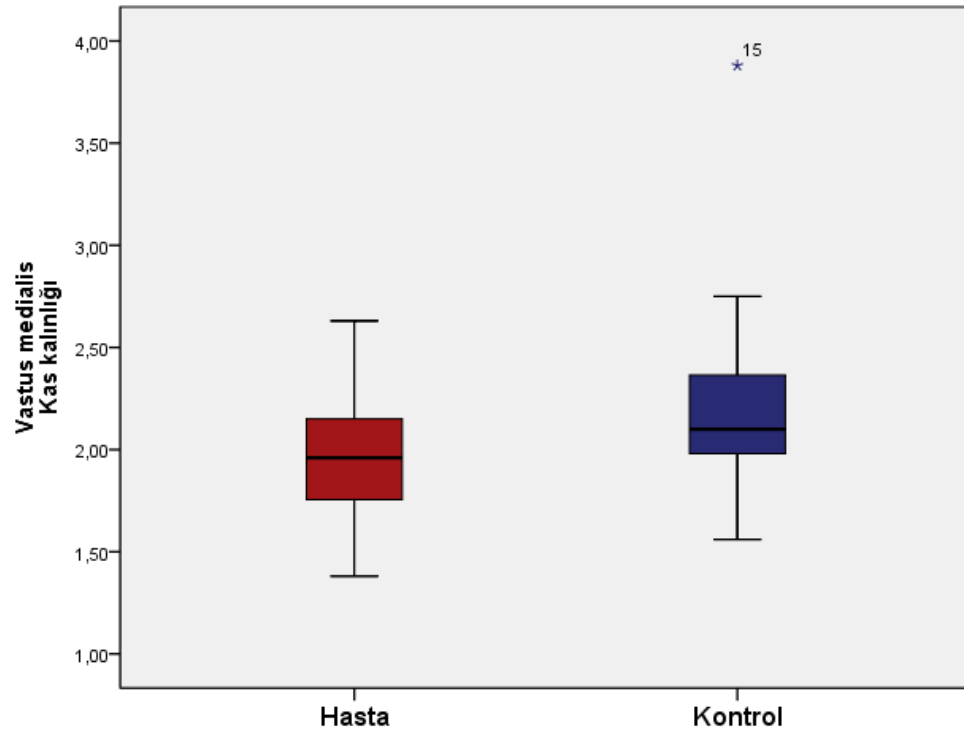
Grafik 4.Hasta ve kontrol grubunun vastus intermedius kas kalınlığı ölçümleri



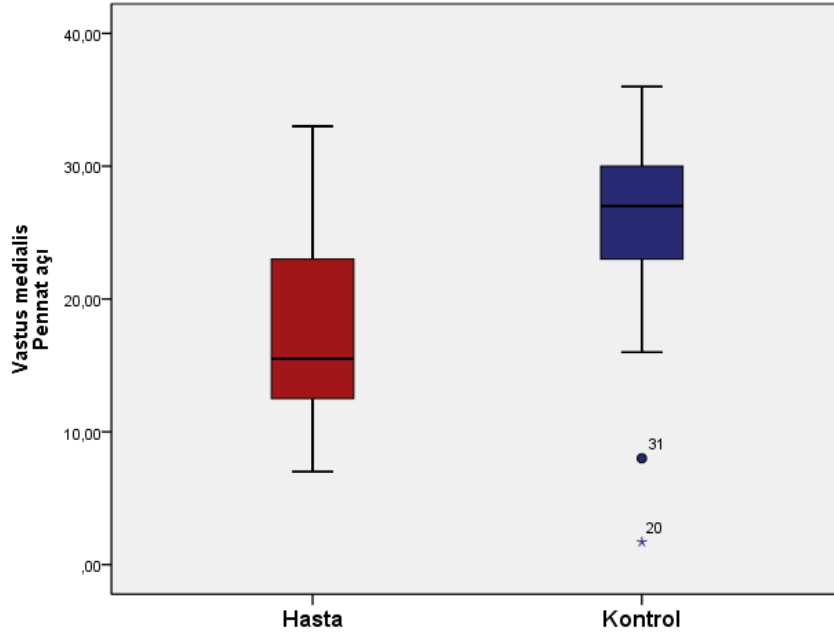
Grafik 5. Hasta ve kontrol grubunun vastus intermedius pennat açi ölçümleri



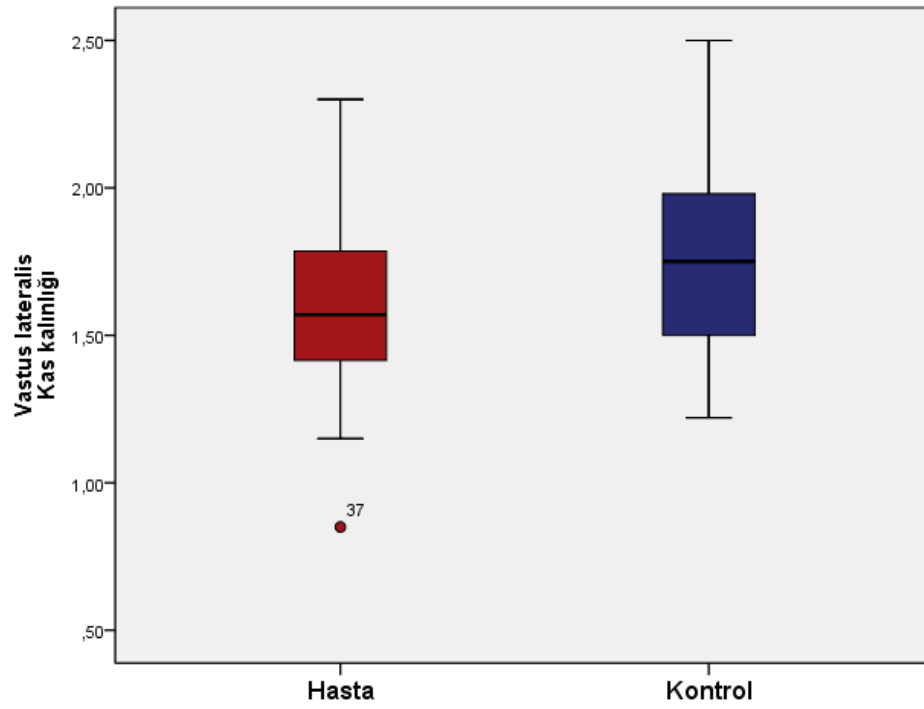
Grafik 6. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis kas kalınlığı ölçümleri



Grafik 7. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis pennat açı ölçümleri



Grafik 8. Hasta ve kontrol grubunun vastus medialis pennat açi ölçümleri



5. TARTIŞMA

Bu çalışma, tip 1 diabetes mellitus ve kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerde izokinetik test parametreleri ile birlikte kas mimarisi ölçümlerinin (kuadriseps femoris kas kalınlığı ve pennat açılar) karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Diz fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümleri ile (60°-180°) kuadriceps femoris kas kalınlıkları ve pennat açılarının ayrı ayrı ölçülerek çeşitli demografik ve klinik parametrelerle arasındaki ilişki incelenmiştir.

Tip 1 diabetes mellitus ve komplikasyonları günümüzde önemi giderek daha da artan bir sağlık sorunu hâline gelmiştir (1). Tip 1 DM insidansı son on yılda küresel olarak yıllık %3 oranında artmaktadır. Bu eğilimler devam ederse, önümüzdeki yıllarda Tip 1 DM hastalarının toplam prevalansı artacaktır. Son yıllarda Tip 1 DM tanılı hastaların sayısındaki artışın yanı sıra, yaşam süresinin uzaması, tanı yaşının küçülmesi DM'in uzun dönem komplikasyonlarıyla daha sık karşılaşılmasına neden olmaktadır (4). Bu komplikasyonlar içinde kas-iskelet sistemini içeren komplikasyonlar diabetin diğer komplikasyonları kadar iyi bilinmemekte ve bu konuda diğer komplikasyonlar gibi standart bir tarama ve tedavi rehberi bulunmamaktadır. (7) Bu da diabetes mellitus ilişkili kas iskelet sistemi komplikasyonlarının gözden kaçmasına neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar aynı zamanda diabetin iyi bilinen diğer komplikasyonları için de predispozan bir faktördür. Bu komplikasyonların mobilizasyonda azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme, düşme ve kırık riskinde artışla birlikte olduğu bilinmektedir. Bu yüzden aktif ömür beklentisinin artırılması amacıyla bu komplikasyonların taranması, tanınması ve tedavi edilmesi gereklidir.

Kas kuvveti ve performansta azalma birçok etkene bağlı görülebilir.

(Genetik, nutrisyonel, nörolojik, kronik hastalıklar, hormonal, vasküler faktörler, fiziksel inaktivite gibi) İleri yaşta bu duruma sarkopeni de eklenir. Anabolik bir hormon olan insülinin, erken yaşlardan itibaren yokluğu veya eksikliğinin, diabet hastalarında sadece yaşlanmaya bağlı olarak görülen sarkopeni ve kuvvet azalmasına göre çok daha belirgin bir kayıpla kas performansında düşmeye neden olabileceği düşünülebilir. (181)

Biz de kas gücünü ve performansı etkileyen birçok faktörün etkisini göz önünde bulundurarak benzer yaş, cinsiyet, VKİ ve fiziksel aktivite düzeyine sahip 2 grup arasında kas gücü ve mimarisinde bir fark olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza toplam 32 tip 1 diabetes mellitus tanılı hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dâhil ettik. Her iki grupta kas mimarisini değerlendirmek amacıyla dominant ekstremitte quadriceps femoris kasında kas kalınlığı ve pennat açısı ölçümleri yaptık. Daha sonra aynı ekstremitede diz fleksör ve ekstansör kas grubunda izokinetik ölçümler gerçekleştirdik. Test protokolünde 2 farklı açısal hız kullanarak, $60^{\circ}/sn$ açısal hızda daha çok kas kuvvetinin, $180^{\circ}/sn$ açısal hızda ise daha çok enduransın değerlendirilmesini amaçladık. Diabetes mellitusa bağlı bazı kronik komplikasyonların HbA1C düzeyinin 8 ve üzerinde artması nedeniyle sınır değeri olarak %8'i belirledik. T1D grubunu HbA1C düzeyi ≥ 8 , HbA1C düzeyi < 8 olacak şekilde 2 alt grupta inceledik.

Çalışmamızın sonucunda tip 1 diabetes mellitus tanılı hastaların olduğu grupta $60^{\circ}/sn$ fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. $180^{\circ}/sn$ açısal hızda yapılan ölçümlerde ise diabetik grupta elde edilen izokinetik test parametreleri sağlıklı gönüllü gruba göre daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatüre baktığımızda diabetes mellitus ve kas gücü alanında yapılan çalışmaların ağırlıklı olarak tip 2 diabet hastaları üzerinde yapıldığı görülmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde diabetik popülasyonda kas gücünde azalma bildiren çalışmaların yanı sıra diabetin kas gücünde anlamlı bir farka neden olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Park ve ark. tip 2 DM'li hastalarda, 60 °/sn açısal hızda izokinetik diz ekstansör ve izometrik el kavrama gücünü ölçmüşler, başlangıçta ve 3. yıl sonunda bu ölçümleri değerlendirmişler ve diabetes mellitus tanılı hastalarda üçüncü yılın sonundaki ölçümlerde diz ekstansör kas gruplarındaki kaybın diyabetik olmayanlara oranla daha belirgin olduğunu saptamışlardır. El izometrik kavrama gücünde ise anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir (182).

Sacchetti ve ark. ise asemptomatik polinöropatisi olan diyabetik hastalar ve kontrol grubunda el bileği fleksör ve diz ekstansör kas gruplarının izometrik ve farklı açısal hızlarda izokinetik ölçümlerini karşılaştırmış, hem el fleksörleri hem de diz ekstansörleri izometrik ölçümlerinde bir fark saptamamış, izokinetik ölçümlerde ise diyabetik grupta el bileği fleksörlerinde yüksek açısal hızlarda pik tork değerlerinde anlamlı derecede azalma, diz ekstansörlerinde ise tüm açısal hızlarda pik tork değerlerinde azalma olduğunu belirtmiştir. Sonuçlara göre kuvvet kaybının alt ekstremitte kaslarında en belirgin olduğu genellemesine varmışlardır (183). Biz de çalışmamızdaki ölçümleri, klinik pratiğimizde diz eklemi izokinetik ölçüm sonuçlarının, diğer ölçüm sonuçlarına göre daha tutarlı olması nedeniyle, diz ekleminde gerçekleştirdik.

Akpınar ve arkadaşlarının genç ve yaşlı diyabetikler ile kontrol gruplarının, biyoelektrik empedans kullanılarak kas kütlesi ve izokinetik sistem ile kas kuvvetinin değerlendirildiği çalışmasında tüm gruplar arasında kas kütlesinin benzer olduğunu,

kas kuvvetinin de diabetli veya diabetik olmayan yaşlı bireylerde genç diabetik hastalar ve diabetik olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermişler, diabet hastalığının varlığının veya süresinin kas kütlesi veya kuvvetiyle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. (184)

Andersen ve ark. ise ortalama diyabet süresi 11 yıl olan 30 tip 2 DM hastasını yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer olan sağlıklı kontrol grubu ile eşleştirerek $90^{\circ}/sn$ açısal hızda diz izokinetik ölçümlerini karşılaştırdığı çalışmada ekstansiyon kas grupları ölçümlerinde bir fark saptanmazken, fleksör kas grupları ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük bulunmuş. (185)

Yine Akpınar ve ark. diyabetin sarkopeni üzerine etkisini araştırmayı amaçladıkları başka bir çalışmalarında yaşlı diyabetik (ort. yaş: 69,4 – DM süresi: 6 yıl) ve yaşlı diyabetik olmayan (ort yaş:71,2) hasta gruplarında hem $60^{\circ}/sn$ hem de $90^{\circ}/sn$ açısal hızlarda diz fleksör ve ekstansör izokinetik ölçümlerinde anlamlı fark saptamamışlardır (186).

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun kas kuvveti ölçümlerini HbA1c değerlerine göre kıyaslamak istediğimizde, diyabete bağlı komplikasyon riskinin HbA1c değerinin %8 ve üzerinde artmış olması nedeniyle hasta grubu %8 sınır değerine göre gruplandırıldı (64). Her iki grup yaş, boy, kilo, fiziksel aktivite düzeyi açısından benzerdi. Her iki grup arasında izokinetik test sonucu elde edilen bütün parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anlamlı fark çıkmamasının nedeni; alt grup analizlerimizde gruplara düşen hasta sayısının, çalışmamızın başında güç analizimizde belirlediğimiz kişi sayısından daha az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca hastalardan elde ettiğimiz HbA1C değerlerinin

işlem öncesi değerlere ait olması ve hastalığın glisemik kontrolü açısından uzun süreli izleminin bir göstergesi olmaması nedeniyle kas gücü ölçümlerini değiştirmemiş olabileceğini düşündük.

Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar T1D’li kişilerde zayıf glisemik kontrolün hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu, ancak iyi glisemik kontrolün bu komplikasyon riskini tam olarak önlemediğini göstermektedir. Dutta ve ark. çalışmalarında T1D’li hastalarda zayıf glisemik kontrol ile yaygın metabolomik anormallikleri tanımlamış, ancak ilginç bir şekilde glisemik kontrolü zayıf olanlarda tespit edilen bu bozulmaların çoğunun, kronik olarak iyi glisemik kontrolü olanlarda değişmediğini belirtmiştir (187). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki bulgulara benzer şekilde glisemik kontrolü daha iyi olanlarda kas gücü ve mimarisinde anlamlı bir fark yoktu.

Kas iskelet sistemi patolojilerini değerlendirmede direkt grafler sık ve ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılsa da kas, tendon, fasya gibi yumuşak dokuları göstermede yetersizdir. Ayrıca iyonize radyasyon içermektedir. Bilgisayarlı tomografler yoğun iyonize radyasyon içermesi ve göreceli olarak pahalı olması nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. MRG’nin ise yumuşak doku patolojilerinde oldukça sensitif ve spesifik bir yöntem olmakla birlikte pahalı olması, çekim için uzun süre gerekmesi, tekrarlayan ölçümlere çok olanak sağlamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Poliklinik şartlarında kolay uygulanabilir olması, tekrarlayan ölçümlere izin vermesi, iyonize radyasyon içermemesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk yapması, yüksek uzaysal çözünürlük gibi birçok avantajları nedeniyle USG ön plana çıkmaktadır (188).

Bu nedenle çalışmamızda yukarıda bahsedilen avantajları nedeniyle, değerlendirme yöntemi olarak USG kullanılmıştır. USG'nin kullanıcı bağımlı olması en büyük dezavantajı gibi görünse de MRG ve bilgisayarlı tomografi gibi diğer yöntemlerin de hem çekimi yapan teknisyen, değerlendirmeye alınan sekanslar ve değerlendirmeyi yapan radyolog hekim açısından kullanıcı bağımlı olduğunun unutulmaması gerekir. Ayrıca merkezimizde kas iskelet sistemi USGsi konusunda tecrübeli bir hekim tarafından yorumlandığından, kullanıcıya bağımlı yanlış yorumlamalar ya da hatalı ölçümler elimine edilmiştir.

Kas iskelet sisteminde USG son dönemlerde oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. İskelet kas gücü, kas kitlesine ve mikromimarisine bağlıdır (180). Kas kalınlığı ve kas mikromimarisinin USG yöntemi ile değerlendirilmesi daha önce D vitamini eksikliği, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit, serebral palsi ve inme gibi çeşitli hasta gruplarında yapılmıştır (189-193). Kas kalınlığı D vitamini eksikliği olanlarda olmayanlara göre, hemiplejik hastalarda hemiplejik olmayanlara göre, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Yine son zamanlarda sarkopenide azalmış kas kitlesi ve kas kalınlığı bildirilmiştir (189-193).

Sarkopeni tanısında ultrasonografinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Biz de anabolik bir hormon olan insülin yokluğunun sarkopeni için bir risk faktörü olduğunu, bunun kas mimarisinde değişikliklere neden olacağını ve bunun da ultrasonografik olarak kas kalınlığı ve pennat açılı ölçümleriyle gösterilebileceğini düşündük. Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalarda kas gücü ve mimarisini incelediğimiz bu çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Kas mimarisi ile tanımlanan pennat açısı, kasın sağlamlığı, belli bir kuvvet üretmek için gerekli olan kasın kapasitesi hakkında bilgi verir. Pennat açısı büyük ise kasın belli volüm başına düşen kontraktıl materyali daha fazladır ve bu da kasın güç oluşturma kapasitesinin arttığını göstermektedir (194).

Çalışmamızda, kuadriseps femoris kasını oluşturan kasların kas kalınlıkları ve pennat açıları değerlendirilmiştir. Kuadriseps femoris kası bacağın tek ve en önemli ekstansör kasıdır. Bu kas grubunda meydana gelebilecek zayıflık ya da patoloji ayakta durma, yürüme, koşma gibi aktivitelerde güçlük, dizde boşalma hissi gibi sorunlara yol açabilir (195).

Literatürde bildiğimiz kadarıyla T1D hastalarında kas mimarisinin (kas kalınlığı, pennat açısı) değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısı ile çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızın sonucunda tip 1 diabetes mellitus tanılı hastaların olduğu grupta, sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre rektus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis kas kalınlık ölçümlerinde anlamlı azalma bulduk. Kas gücüyle korele olduğu bilinen kas kalınlık değerlerindeki bu azalma çalışmamızın izokinetik ölçümlerini destekler nitelikteydi.

Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastaların olduğu grup ile sağlıklı gönüllülerin olduğu grubu pennat açısı ölçümlerine göre kıyasladığımızda ise tip 1 diabetes mellitus hastalarının olduğu grupta vastus medialis, vastus intermedius pennat açısı ölçümlerinin anlamlı olarak azaldığını bulduk. Bu değerler tip 1 diabetes mellitus hastalarında insülin yokluğuna bağlı kas mimarisinde anlamlı değişiklikler olduğunu ve ultrasonografik olarak gösterilebileceğini göstermektedir.

Bu T1D'taki mutlak kuvvet üretimindeki azalma, hastalığın hayvan modellerinde yaygın olarak gözlenen kas lifi tipine özgü atrofi ile açıklanabilir (196)

Bununla birlikte bu konuda bir fikir birliği yoktur. Tipik olarak, yavaş kasılma özelliği gösteren tip I lifler, lif bölgesinde minimum kayıp veya hafif bir artış sergilerken, hızlı kasılan, çabuk yorulan glikolitik tip IIB lifler, en ağır atrofiyi sergilediğini gösteren yayınlar vardır. (197).

Diyabetik kasın histolojik özellikleri üzerine yapılan çalışmaların çoğu vastus lateralisini araştırırken, sadece birkaç tanesi farklı kas gruplarında yapılmıştır. Bunlardan gastrocnemius kası üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, diyabetin bu seviyede lif bileşimini etkilemediğini göstermiştir (198).

T2DM hastaları ve sağlıklı kişiler arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren sağlıklı kişilerle deltoid ve vastus lateralis liflerinin tipini karşılaştıran Rabol ve ark. benzer sonuçları bildirmiştir (199). İlginç bir şekilde, üst ve alt ekstremite arasındaki kas lifi tipi oranı sadece diyabetik grupta farklıyken kontrol grubunda bir fark olmadığı bildirilmiştir. Buna dayanarak, diyabetin, lif bileşimindeki kaslara özgü bir değişiklikten sorumlu olduğu varsayılabilir. Bununla birlikte, diyabetin kas morfolojisi üzerinde seçici bir etkiye sahip olup olmadığına dair bilimsel bir kanıt bulunmadığından, bu sadece bir spekülasyon olarak kalmaya devam etmekte ve kesin yorum yapılamaktadır.

Bizim çalışmamızdaki izokinetik dinamometre ile ölçülen pik tork değerleri, yukarıda bahsedilen tip 1 diabetes mellitustaki kas hücrelerinde meydana gelen histopatolojik değişikliklerle uyumlu olabilir. Düşük açısal hızlarda tip1 ve tip 2 kas liflerinin her ikisi de maksimal uyarılabilirken hız arttıkça giderek daha az bir grup uyarılabilir. Enduransın değerlendirildiği 180 ° açısal hızda daha dayanıklı olan tip 1 lifler çalışmaya devam ederken çabuk yorulan tip 2 lifler pasif konuma geçer. Bizim çalışmamızda hızlı kasılan ve çabuk yorulan tip 2B liflerin etkin olduğu 60 fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri tip 1 DM grubunda, kontrol grubuna kıyasla

anlamli olarak daha dūřüktü. Yorulmaya daha dirençli, enduranstan sorumlu olan tip 1 liflerin çalıřmaya devam ettięi 180 fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde ise pik tork deęerleri tip 1 DM grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamli deęildi.

Çalışmamızda vastus lateralis kası ölçümlerinde de sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba göre tip 1 diabetes mellitus grubunda hem kas kalınlığı hem de pennat açısı ölçümleri daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamli değildi. Yapılan biyopsi çalışmalarında tip 1 ve tip 2 liflerinin kaslarla ilgili yüzdeleri hesaplanmış ve geniş bir varyasyon gösterdiği bulunmuştur. Tonik aktivitenin baskın olduğu kasların yüksek oranda tip 1 lifleri içerdiiği, fazik aktivitenin baskın olduğu kasların ise tip 2 lifleri daha yüksek oranda içerdiiği bilinmektedir. Ancak ilginç bir şekilde Brooke ve Engel çalışmalarında biceps brakii ve vastus lateralis kaslarında daha geniş bir varyasyon olduğunu göstermişlerdir. (200)

Bizim çalışmamızda T1D hastalarında vastus lateralis kasında anlamli değişiklik olmamasının nedeni, kasın geniş lif varyasyonu göstermesiyle açıklanabilir.

Tip 1 diabetes mellitus hasta grubu insülin alınma yöntemine göre kıyaslandığında insülin pompası (18 kişi) ve subkutan insülin (14 kişi) kullanan kişiler arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamli fark yoktu.

Bu iki grup izokinetik ölçümleri kıyaslandığında pompa kullanan grupta, bütün izokinetik test parametreleri daha yüksek ancak istatistiksel açıdan anlamli bir fark yoktu. Yine bu iki grubun ultrasonografik olarak kas kalınlığı ve pennat açısı ölçüm değerleri kıyaslandığında, insülin pompası kullanan grupta subkutan insülin tedavisi alan gruba göre bütün ultrasonografik parametreleri daha yüksek ve RF, VI,

VM kas kalınlıkları, VI pennat açısı ($p=0,069$) değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu iki grup arasındaki kas gücü ve ultrasonografik olarak değerlendirilen kas mimarisi ölçümleri arasındaki bu fark insülin pompa kullanımının subkutan insüline göre gün içerisindeki glisemik değişkenlik üzerine olan üstünlüğü ile açıklanabilir. İnsülin pompası kullanan hastalarda glisemik kontrolün daha iyi olduğu, hastaların hipoglisemi, hiperglisemi ataklarını daha az yaşadığı gösterilmiştir.

Normal olarak pankreas b hücreleri, insülini portal dolaşımına bırakır ve böylece karaciğerin çevreden üç ila beş kat daha fazla insüline maruz kalmasına izin verir (201, 202).

T1D olmayan bu durumda, karaciğerin kası orantısız bir şekilde insülinize etmesi karaciğerin glukoz homeostazında belirgin rol oynamasına ve kas ile karaciğerin glikoz yükünün depolanmasını paylaşmasına izin verir. Bununla birlikte, T1D'de subkutan insülin enjeksiyonları bu standart “ilk karaciğer” modelini atlar (201, 203).

Bu yüzden, periferik enjeksiyonlar, insülinin etkisinin önemini periferik dokulara, yani metabolik olarak en büyük ve en aktif olan iskelet kasına kaydırır. Kas sağlığının bozulması, özellikle de metabolik kapasitelerde olan bu bozulma, her zaman insülin direnci geliştiren ve T1D ile karakterize olan glisemi ve lipidemideki büyük dalgalanmalarla başa çıkmada kasları daha az yetenekli hale getirir. Bu da subkutan insülin kullanan grupta kas gücü ve mimarisindeki değişimi açıklamaya yardımcı olabilir.

Genellikle ergenlerde ve T1D'li genç erişkinlerde gözlenen azalmış güç ve artmış yorgunluk dahil olmak üzere kas fonksiyonundaki azalma (204-207), yaşlı erişkinlerde hastalık ile kaçınılmaz olarak görülen fiziksel sakatlık ve sarkopeni riskinin artmasına katkıda bulunur (208). Her ne kadar böyle bir mekanizmanın

diyabetik periferik nöropatinin geç bir komplikasyonu olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (209-211), literatürdeki son çalışmalar kas gücü bozulmalarının nöropatiden önce ve bağımsız olarak geliştiği göstermektedir.

Spesifik olarak, Orlando ve ark. T1D erişkinlerinin ($HbA1c \cong 7.1$), diyabetik nöropati kanıtı olmadan, yaşları eşleştirilmiş sağlıklı T1D olmayan kontrollere kıyasla daha düşük maksimal izometrik kuvvet üretimi ve artmış kas yorgunluğu gösterdiğini ortaya koymuştur (212).

Bu grup aynı zamanda diyabetik nöropatili T1D hastalarının da bir kohortunu incelemiş ve daha düşük kuvvet üretimi ve artan yorulma sergilediklerini göstermiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda (T2D), hastalık durumu ile kas fonksiyonu arasında benzer bir ilişki, daha uzun T2D süresi ve glisemik kontrol ile güçlü bir şekilde ilişkili kas kalitesindeki düşüşlerle de tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, T2D'li hastalarda düşük bacak kuvveti azalmış ve periferik nöropati varlığı sadece küçük, ek bir etki yaratmıştır (183, 213, 214)

Biz de çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu (diyabetik nefropati, diyabetik retinopatik, diyabetik nöropati) olan hastaları çıkarıp kontrol grubu ile kıyasladığımızda elde ettiğimiz istatistiki veriler benzer şekildeydi. Bu da yukarıda literatürde belirtildiği gibi diyabetik miyopatinin nöropatiden daha önce, diğer diyabetik komplikasyonlardan (diyabetik nöropati) bağımsız olarak geliştiğini ve diyabetik nöropatinin ise bu durumu ağırlaştırdığını destekler nitelikteydi.

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), oksidatif stres ve inflamasyon ile bağlantılı otoimmün süreç sonrası insülin salgılayan hücrelerin kaybı ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Egzersiz eğitiminin birçok fayda sağladığı bilinmektedir (İnflamasyonda azalma, antioksidan savunmaları iyileştirme, hücre içine glikoz alımını arttırma, insülin direncini azaltma gibi). Bu bağlamda, egzersiz eğitimi,

diyabet tedavisi için normal insülin uygulamasına eklenen, hatta mevcut insülin tedavisi ihtiyacını azaltan, etkili ve ucuz farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir (215).

Ne yazık ki, T1DM'li çoğu insan, hipoglisemik ataklarla ilgili endişeler nedeniyle önerilen fiziksel aktivite seviyelerine ulaşamamaktadır (215).

Aynı zamanda iskelet kası, glikoz alımının ve dolayısıyla klirensin ana bölgesi olduğundan, kas kütlesinde egzersize bağlı sağlanan artış, sadece fonksiyonel motor kapasiteleri geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda kasın glikoz kullanımı ve glikojen sentezi lehine glikoz homeostazını arttırmada fayda sağlar (216).

İskelet kası sağlığını genel sağlık ve refah ile ilişkilendiren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Aslında, kas fonksiyonu ölçümleri (kavrama kuvveti, yürüyüş hızı, sandalye yükselme testi) klinik olarak kullanılır, yaşlı ve hastalıklı durumlarda prognostik mortalite riski göstergeleridir (217-219). Bu ölçümler ile hayatta kalma arasındaki pozitif ilişkiler, sağlıklı bir kas kütlesinin genel sağlık için önemini diğer değişkenlerden (örneğin sigara içme, cinsiyet) bağımsız olarak gösterir. Bu nedenle, diyabetik miyopati gelişimi sadece zayıflığa ve artan yorgunluğa yol açmayacak, aynı zamanda kasın metabolik kapasitelerindeki potansiyel bozukluklar insülin duyarlılığını negatif yönde etkileyecektir, her yemekten sonra glisemik ve lipidemik yükleri yönetme kapasitesini azaltacak bu da diğer diyabetik komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini arttıracaktır (220).

Her iki diyabetik durumda da (Tip 1 ve tip 2 DM), sağlıklı kasın korunamaması sıklıkla gözlenir ve son dönemde bu durum diyabetik miyopati olarak adlandırılmıştır. Bu önemli, ancak çoğu zaman gözden kaçırılan komplikasyonun, iskelet kasının fiziksel ve metabolik refahımız için hayati önemine bağlı olarak ek diyabetik komplikasyonların ilerlemesine de katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

Çalışmalar, diabetes mellitus başlangıcından sonra iskelet kası metabolik sağlığındaki değişiklikler ile arasındaki bağlantıyı araştırırken, çok az çalışma, diabetes mellitusun sıklıkla hastalık gelişimi ile çakışan iskelet kası büyümesi ve onarıcı kapasiteleri üzerindeki olumsuz etkisini incelemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde kas progenitör hücre popülasyonunun (özellikle kas uydu hücre popülasyonu), diyabetik ortamdan olumsuz bir şekilde etkilendiği ve bu nedenle, muhtemelen, diabetes mellitusta gözlenen bozulmuş iskelet kası sağlığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (221).

Literatürde T1D’li yaşlı erişkinlerde sarkopeni sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Mori H, Kuroda ve arkadaşları diz ekstansiyon kuvvetinin T1D’li kişilerde diabet süresi ve subkutan AGE birikimi ile negatif yönde korele olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak AGE birikiminin T1D’li kişilerde bozulmuş alt ekstremitte fonksiyonlarının nedenlerinden biri olabileceğini belirtmiştir (56).

Bazı yeni çalışmalar, geliştirilmiş insülin tedavilerine rağmen T1D’li kişilerin kaslarında metabolik profilde bir kayma olduğu yönündeki bulguları desteklemektedir. Cree-Green ve diğ. [48], fosfokreatinin (PCr) yeniden sentezinin hız sabitini ölçmek için maksimal izometrik alt ekstremitte egzersizi öncesi, sırası ve sonrasında phosphorus magnetic resonance spectroscopy (P-MRS) kullanmışlar (in vivo mitokondriyal fonksiyon / oksidatif kapasite anlamına gelir) ve T1D’li gençlerde (HbA1c %8,2) kasılmayı takiben glikolitik metabolizmaya daha fazla güvenildiğini ve gecikmiş bir iskelet kası mitokondriyal ADP iyileşmesi olduğunu göstermişlerdir. 31-P MRS kullanılarak yapılan bu çalışmanın sonuçları, T1D’li gençlerde in vivo mitokondriyal oksidatif kapasitenin azaldığını ve hastalığın ilerlemesinin başında metabolik anormalliklerin (miyopatinin) olduğunu gösteren

invazif olmayan kanıtlar sunmaktadır (222).

Bazı hayvan çalışmalarında mitokondriyal fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir. Zabielski ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada insülin yoksunluğunun diyabetik farelerin iskelet kaslarında mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve lipid taşınımı/oksidasyonunda rol oynayan mitokondriyal proteinlerdeki değişiklikler nedeniyle oksidatif stres artışına yol açtığını göstermişlerdir (223).

Crowther ve ark. iyi kontrol edilen T1D erkeklerin ($HbA_{1c} < 7.0\%$, nöropati belirtisi göstermedi), egzersiz sırasında daha erken başlayan ve glikolitik akışa ek olarak, 30 s'lik bir egzersiz süresinin ardından daha yavaş PCr yeniden sentezine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu, yoğun insülin tedavisi olmasına ve daha iyi kontrol edilmiş kan glikozuna rağmen, T1D'li hastalarda kasın glikolitik metabolizmaya daha fazla bağımlı hale geldiğini ve bunun kısmen mitokondriyal fonksiyonlarda bir zayıflamaya bağlı olabileceğini göstermektedir (224).

Çalışmamızın üstün yönleri olarak eş zamanlı olarak ultrasonografik ve izokinetik değerlendirmenin yapılmış olması, T1D hastalarında kas mimarisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olması, diyabetik miyopati ve altta yatan mekanizmaları anlamak için geliştirilmesi gereken modele yönelik gelecek çalışmalara yardımcı olması sayılabilir. Subgrup analizleri için hasta sayısının yetersiz olması, diyabetik nöropatinin kesin tanısı için elektrofizyolojik çalışma yapılamamış olması, uzun dönem takip sonuçlarının olmaması ise çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Gelecekte T1D hasta popülasyonunda erken dönemde terapötik egzersiz reçete edilmesinin hastalığın ve diğer komplikasyonların gelişimi üzerine olan etkisinin incelendiği prospektif bir çalışma dizayn edilebilir.

Bugüne kadarki kanıtlar, yeni bir nöromüsküler bozukluk olarak diyabetik

miyopatinin ve klinik öneme sahip diyabetik bir komplikasyonun belirtilmesini desteklemektedir. İskelet kası sağlığı ile genel iyilik hâli arasındaki ilişki günümüzde daha iyi bilinmektedir. Özellikle T1D grubunda iskelet kası ve sağlığının önemi ise bir kat daha artmaktadır. T1D'li hastalarda miyopatinin kapsamını tanımlamak, T1D kaslarının adaptif kapasitelerine dair mekanik bakış açısını ortaya çıkaracak ve T1D'de iskelet kasının fonksiyonel ve metabolik kapasitelerini geliştirmek için kanıta dayalı terapötik / egzersiz stratejilerine yol açacaktır. T1D grubunda hem diğer komplikasyonların gelişimini önlemek, glisemik kontrolü sağlamak ve hem de hastaların aktif ömür beklentisini arttırmak amacıyla erken dönemlerden itibaren terapötik egzersizlere başlanması önemli ve gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

T1D'li hastalarda cinsiyet, yaş, boy, kilo, fiziksel aktivite düzeyi yönünden benzer kontrol grubuna kıyasla 60°/sn açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

- Tip 1 diabetes mellitus tanılı kişilerde kas kuvvetinin olumsuz yönde etkilendiğini söyleyebiliriz.

T1D grubunda kas kuvveti ölçümlerini destekler şekilde kas mimarisinde değişiklikler elde edildi. (RF, VM, VI, VL kas kalınlığında azalma, VI, VM pennat açı ölçümlerinde azalma)

- İnsülin yokluğunun sarkopeni için bir risk faktörü olduğu ve bunun da ultrasonografik olarak gösterilebileceğini söyleyebiliriz.

Subkutan insülin kullanan grupta, insülin pompası grubuna göre; bütün kas mimarisi ölçümleri bu grupta daha düşük, RF, VI, VM kas kalınlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

- İnsülin pompasının gün içi glisemik değişkenlikteki üstünlüğü nedeniyle diabetik miyopati açısından daha olumlu etkileri olduğu söylenebilir.

Mikrovasküler komplikasyonu olan hastalar çıkarılıp kontrol grubu ile kıyaslandığında elde edilen veriler benzer şekildeydi.

- Diabetik miyopatinin diğer diabetik komplikasyonlardan bağımsız olarak geliştiği ve diabetik nöropatinin ise bu durumu ağırlaştırdığı söylenebilir.

Gençlerde düzenli egzersiz aracılığı ile iskelet kası kütlesi ve insülin duyarlılığının artırılması, metabolik kontrolü iyileştirebilir ve karşılıklı olarak, metabolik kontroldeki bu egzersiz aracılı gelişme, T1DM hastalarında normal bir iskelet kası kütlesinin ve fonksiyonunun sürdürülmesinde yardımcı olabilir.

Sonuç olarak düzenli fiziksel aktivitenin teşviki, diyabet tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmalı ve bu mesaj mümkün olan her fırsatta sunulmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2019)
2. Eisenbarth GS: Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus. Ondördüncü baskı. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin Diabetes Center, USA 2005, S: 399-424.
3. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E: Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. Diabetologia 42: 655-660, 1999.
4. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice T1D
5. Abacı A, Böber E, Büyükgebi A. Tip 1 Diyabetin uzun dönem izlemi. Güncel Pediatri 2008; 6:111-8
6. Akar S, Çömlekçi A, Önen F. Diabetes Mellituslu hastalarda kas ve iskelet sistemi bozuklukları. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:14-22.
7. Weber, David R., and George Schwartz. "Epidemiology of skeletal health in type 1 diabetes." Current osteoporosis reports 14.6 (2016): 327-336.
8. Kim KS, Park KS, Kim MJ, et al. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. Geriatr Gerontol Int 2014;14: 115-21
9. Bone health in type 1 diabetes: focus on evaluation and treatment in clinical practice
10. Hall, John E. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences, 2015.
11. The Concise Book of Trigger Points second edition, Simeon Niel-Asher. Skeletal muscle, muscle mechanics and fascia
12. Nemeth, P., and D. Pette. "Succinate dehydrogenase activity in fibres classified by myosin ATPase in three hind limb muscles of rat." The Journal of physiology 320.1 (1981): 73-80.
13. Okumura, Nobuaki, et al. "Proteomic analysis of slow-and fast-twitch skeletal muscles." Proteomics 5.11 (2005): 2896-2906.
14. Garrett, Jr WE, M. Mumma, and C. L. Lucaveche. "Ultrastructural differences in human skeletal muscle fiber types." The Orthopedic clinics of North America 14.2 (1983): 413-425.
15. Schiaffino, Stefano, and Carlo Reggiani. "Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance." Physiological reviews 76.2 (1996): 371-423.
16. Delp, MICHAEL D., and C. H. A. N. G. P. I. N. G. Duan. "Composition and size of type I, IIA, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle." Journal of applied physiology 80.1 (1996): 261-270.
17. McArdle, William D., Frank I. Katch, and Victor L. Katch. "Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance." (1991): 1403.
18. Calore, E. E., P. Fratini, and H. Correa. "Morphometric evaluation of muscle fiber types in different skeletal muscles of rats." Journal of submicroscopic cytology and pathology 34.4 (2002): 403-407.
19. Gollnick, P. D., et al. "Selective glycogen depletion in skeletal muscle fibres of man following sustained contractions." The Journal of physiology 241.1 (1974): 59-67.
20. Engel, W. King. "The essentiality of histo-and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease." Neurology 51.3 (1998): 778-794.
21. Chao, T. T., et al. "Ultrastructural alterations in skeletal muscle fibers of streptozotocin-diabetic rats." Cell and tissue research 168.2 (1976): 239-246.
22. Tuncer S. Fonksiyonel Değerlendirmede İzokinetik Sistem Kullanımı. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevi. 2011:745-55.
23. Kern M., Wells, J.A., Stephens, J.M., Elton, C.W., Friedman, J.E., Tapscott, E.B., Pekala, P.H., Dohm, G.L., (1990). "Insulin responsiveness in skeletal muscle is determined by glucose transporter (Glut4) protein level". Biochem. J., 270:397-400.
24. Venojärvi, M., et al. "Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long-term exercise and dietary intervention." Diabetes, Obesity and Metabolism 7.6 (2005): 745-754.

25. He, Jing, Simon Watkins, and David E. Kelley. "Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity." *Diabetes* 50.4 (2001): 817-823.
26. Koistinen, Heikki A., and J. R. Zierath. "Regulation of glucose transport in human skeletal muscle." *Annals of medicine* 34.6 (2002): 410-418.
27. Glatz, Jan FC, Arend Bonen, and Joost JFP Luiken. "Exercise and insulin increase muscle fatty acid uptake by recruiting putative fatty acid transporters to the sarcolemma." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 5.4 (2002): 365-370.
28. Katz, E. B., et al. "The metabolic consequences of altered glucose transporter expression in transgenic mice." *Journal of Molecular Medicine* 74.11 (1996): 639-652.
29. Goodpaster, Bret H., and Donna Wolf. "Skeletal muscle lipid accumulation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes." *Pediatric diabetes* 5.4 (2004): 219-226.
30. Goodpaster, F. H., and F. F. Brown. "Skeletal muscle lipid and its association with insulin resistance: what is the role for exercise?." *Exercise and sport sciences reviews* 33.3 (2005): 150-154.
31. Wool, I. G., et al. "Mode of action of insulin in the regulation of protein biosynthesis in muscle." *Recent progress in hormone research* 24 (1968): 139-213.
32. Armstrong, R.B., Ianuzzo, C.D.: Streptozotocin-diabetic rat muscle. Decay of aerobic potential as a function of time and dose. *Fed. Proc.* 34, 473–473 (1975)
33. Hall, James C. "The effect of insulin on intact muscle from normal and alloxan-diabetic rats." *J Biol Chem* 235 (1960): 6-8.
34. He, Jing, Simon Watkins, and David E. Kelley. "Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity." *Diabetes* 50.4 (2001): 817-823.
35. Kelley, David E., and Bret H. Goodpaster. "Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance." *Clinical Diabetology* 2.4 (2001): 255-266.
36. Leary, S. C., et al. "Fiber-type differences in muscle mitochondrial profiles." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 285.4 (2003): R817-R826.
37. (Decreased satellite cell number and function in humans and mice with type 1 diabetes is the result of altered notch signaling)
38. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Muscular strength and adiposity as predictors of adulthood cancer mortality in men. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2009; 18:1468 – 1476.
39. Cooper R, Kuh D, Hardy R, et al. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2010; 341.
40. Studenski DS, Perera DS, Patel DK, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305:50.
41. Edgerton DS, Moore MC, Winnick JJ, et al. Changes in glucose and fat metabolism in response to the administration of a hepato-preferential insulin analog. *Diabetes* 2014; 63:3946 – 3954.
42. Greco A, Crucitti F, Ghirlanda G, et al. Insulin and glucagon concentrations in portal and peripheral veins in patients with hepatic cirrhosis. *Diabetologia* 1979; 17:23 – 28.
43. Edgerton DS, Stettler KM, Neal DW, et al. Inhalation of human insulin is associated with improved insulin action compared with subcutaneous injection and endogenous secretion in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319:1258 – 1264.
44. Dunn FL. Plasma lipid and lipoprotein disorders in IDDM. *Diabetes* 1992; 41:102 – 106.^[1]
45. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Deleterious effects of increased body weight associated with intensive insulin therapy for type 1 diabetes: increased blood pressure and worsened lipid profile partially negate improvements in life expectancy. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(Suppl 1):S67 – S73.
46. KilpatrickES, RigbyAS, AtkinSL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30:707 – 712.
47. Hamilton CR, Dobson HL, Marshall J. Diabetic amyotrophy: clinical and electronmicroscopic studies in six patients. *Am J Med Sci* 1968; 256:81–90.
48. Awad EA, Kottke FJ. Changes in muscle ultrastructure in diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 1970; 51:683–687
49. Ca^ˆmpeanu L, Ca^ˆmpeanu S, Ionescu MD. [Ultrastructural alterations of the striated muscle

- cells in diabetes mellitus]. *Acta Diabetol Lat* 1971; 8:680– 710.
50. Reske-Nielsen E, Harmsen A, Vorre P. Ultrastructure of muscle biopsies in recent, short-term and long-term juvenile diabetes. *Acta Neurol Scand* 1977; 55:345 – 362.
 51. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001; 91:534 – 551.
 52. D’Souza DM, Zhou S, Rebalka IA, et al. Decreased satellite cell number and function in humans and mice with type 1 diabetes is the result of altered notch signaling. *Diabetes* 2016; 65:3053 – 3061.
 53. Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications.
 54. *Diabetes* 1996; 45:440 – 445. Andersen H. Muscular endurance in long-term IDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21:604 – 609
 55. Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. The impact of type 1 diabetes and diabetic polyneuropathy on muscle strength and fatigability. *Acta Diabetol* 2017; 64:1017–1022.
 56. Mori H, Kuroda A, Araki M, Suzuki R, Taniguchi S, Tamaki M, et al. Advanced glycation end-products are a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016; 7:1017–1022.
 57. Costill DL, Cleary P, Fink WJ, et al. Training adaptations in skeletal muscle of juvenile diabetics. *Diabetes* 1979; 28:818 – 822.
 58. Saltin B, Houston M, Nygaard E, et al. Muscle fiber characteristics in healthy men and patients with juvenile diabetes. *Diabetes* 1979; 28:93 – 99.
 59. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, et al. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes* 1984; 33:851 – 857.
 60. Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, et al. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2097 – 2102.
 61. Sharma K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes* 2015; 64:663 – 672.
 62. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes* 2005; 54:1615 – 1625.
 63. Alberti K, DeFronzo R, Zimmet P. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester: New York; 1997.
 64. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):81-90.
 65. Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1996;7:497-499.
 66. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7:256– 271.
 67. Insulin Pump Class: Back to the Basics of Pump Therapy *Diabetes Spectr*. 2014 May; 27(2): 135–140.
 68. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization, 2016. Available from URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. Accessed September 5, 2017
 69. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun; 128:40-50.
 70. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2015. Available from: URL: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed June 30, 2017.
 71. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*. 2012;29(7):855-62.
 72. Küresel Farkındalık İçin Birleşmiş Milletler Diyabet Çözümü, http://www.tdhd.org/pdf/birlesmis_milletler.pdf
 73. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
 74. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), 2010
 75. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study

- of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.
76. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B TJ. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-80.
 77. American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):11-24.
 78. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
 79. Ulusal Diabet Konsensüs Grubu Türkiye Diabet Vakfı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
 80. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017.
 81. Eisenbarth GS: Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus. Ondördüncü baskı. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin Diabetes Center, USA 2005, S: 399-424.
 82. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A: Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 38: 823-530, 1995.
 83. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876, 2000
 84. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E: Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 42: 655-660, 1999.
 85. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23: 1516-1526, 2000.
 86. Cotellessa M., Barbieri P., Mazzella M., Bonassi S., Minicucci L., Lorini R.: High Incidence of Childhood Type 1 Diabetes in Liguria, Italy, From 1989 to 1998. *Diabetes Care*, 26 (6):1786-1789, 2003.
 87. Tull ES, Roseman JM, Christian CL: Epidemiology of childhood IDDM in U.S. Virgin Islands from 1979 to 1988. Evidence of an epidemic in early 1980s and variation by degree of racial admixture. *Diabetes Care* 14: 558-564, 1991.
 88. Gedik O: Diabetes Mellitus'un Patogenezi, Komplikasyonları: Endokrinoloji Temel ve Klinik. İkinci baskı. Koloğlu S (ed). Medikal & Nobel, Ankara, 2005, S: 342-367.
 89. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 24(Supp.1): 5-20, 2001.
 90. Eisenbarth GS: Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus. Ondördüncü baskı. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin Diabetes Center, USA 2005, S: 399-424.
 91. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88.
 92. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
 93. APEG Handbook of childhood and adolescent Diabetes. Australia, 1996.
 94. Wachtel TH, Tetu LM, Goldman DL, Ellis SE. Hyperosmolarity and acidosis in Diabetes mellitus: Athree years experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; 6:495-502.
 95. Windebank AJ, Feldman EL. Diabetes and the Nervous System. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. 2nd Ed, New York: Churchill Livingstone, 2001:341-364.
 96. Alberti KG, Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. *Diabet Med*, 1998;15:539-543.
 97. Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. Metabolomics window into diabetic complications. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017 Aug 5 (cited 2017 Oct 5). Available from URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12723/abstract;jsessionid=6950E41A9915780DCEB9041E9F4C2955.f04t04>.
 98. Yandrapalli S, Aronow WS. Cardiovascular benefits of the newer medications for treating type 2 diabetes mellitus. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2124-34.
 99. Yenigun M. Diyabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus.

- İstanbul: Nobel tıp kitabevi;1995. P. 546-84
- 100.Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124-36.
 - 101.Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55(9):2401-11.
 - 102.Hans-Peter Hammes, Yuxi Feng, Frederick Pfister, Michael Brownlee, Diabetic Retinopathy: Targeting Vasoregression, *Diabetes*, 60, 9-16, 2011.
 - 103.Epidemiology of End-Stage Renal Disease in Turkey, Gültekin Süleymanlar, Kamil Serdengeçti, Ekrem Ereğ. İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya. İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1 (21):1-8
 - 104.Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:304.
 - 105.Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:697010.
 - 106.Tang SCW, Chan GCW, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1044.
 - 107.Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* Apr. 2005;28(4):956-62.
 - 108.Tavakoli M, Gogas Yavuz D, Tahrani AA, Selvarajah D, Bowling FL, Fadavi H. Diabetic Neuropathy: Current Status and Future Prospects. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5825971.
 - 109.Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH.
 - 110.Tesfaye S, Boulton JMA, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285- 93.
 - 111.Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. IDSA Guidelines. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *CID* 2012;54:e132-e173.
 - 112.Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
 - 113.Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999: 255-78
 - 114.Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *CID* 2012;54:e132-e173.
 - 115.Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(12):1181-93.
 - 116.Aaron V, Lawrence C, Anahit M, Andrew B. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-88.
 - 117.Lauria G, McArthur JC, Hauer PE, Griffin JW, Cornblath DR. Neuropathological alterations in diabetic truncal neuropathy: evaluation by skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):762-6.
 - 118.Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brain PC, Melton LJ, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population - based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817- 24.
 - 119.Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
 - 120.Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.
 - 121.Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11): 1281-9.
 - 122.Cornblath DR. Diabetic neuropathy: Diagnostic methods. *Advanced Studies in Medicine* 2004;4(8A):S650-6

123. Oh SJ. Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. Lippincott Williams & Wilkins 2003. ^[1]_{SEP}
124. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Diabetic neuropathy. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999: 255-78
125. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64 (2):199–207
126. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2011;44(3):340–5.
127. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clinical Neurophysiology* 2003;114(7):1167–75.
128. Bril V, Nyunt M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1427–30
129. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226–40.
130. Arkkila PET, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17:945–70.
131. Lebiez-Odrbina D, Kay J. Rheumatic Manifestations of Diabetes Mellitus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:681–699.
132. Musculoskeletal Complications of Diabetes Mellitus Rachel Peterson Kim, MD; Steven V. Edelman, MD; and Dennis D. Kim, MD
133. Lebiez-Odrbina & Kay. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 36(4):681-99
134. Molines L, Darmon P, Raccach D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab*. 2010;36:251–5.
135. Eadington DW, Patrick AW, Frier BM. Association between connective tissue changes and smoking habit in type 2 diabetes and in non-diabetic humans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;11:121–5.
136. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006; 114:597–605
137. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. *Arch Dis Child*. 2005;90:1039–44
138. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of Diabetes Mellitus. *Br J Sports Med* 2003;37(1):30-5.
139. Calif and Stahl. Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med* 2007 22;356(12)
140. Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:425–8.
141. Cantürk F. Yumuşak Doku Romatizmaları. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*'da. Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. s.2335-64.
142. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002;112:487–90.
143. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003;37:30-5
144. Akturk et al. Thickness of the supraspinatus and biceps tendons in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002 25(2):408
145. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:928–33.
146. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS, Ronnema T, Vahatalo MA. Limited joint mobility is associated with the presence but does not predict the development of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13:828–33).
147. Ranger TA, Wong AM, Cook JL, Gaida JE. Is there an association between tendinopathy and diabetes mellitus? A systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2016;50:982-9.
148. Suppiah R, Dissanayake A, Dalbeth N. High prevalence of gout in patients with Type 2 diabetes: male sex, renal impairment, and diuretic use are major risk factors. *N Z Med J*. 2008;121:43–50

149. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120:442–7
150. de Jonge S, van den Berg C, de Vos RJ, van der Heide HJ, Weir A, Verhaar JA, et al. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. *Br J Sports Med.* 2011;45(13):1026-8.
151. Oliveira, Bruno RR, et al. "Continuous and high-intensity interval training: which promotes higher pleasure?." *PLOS one* 8.11 (2013): e79965.
152. Batista, Fábio, et al. "Achilles tendinopathy in diabetes mellitus." (2008): 498-501.
153. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Antoniadis C. A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A controlled study. *J Rheumatol.* 1996;23:672–6.
154. Smythe H, Littlejohn G: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Klippel JH, Dieppe PA (Ed.): *Rheumatology*. Mosby, Hong Kong, 1994.S.7 (9.1-9.6)
155. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirmigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1043:710–7
156. (Shu A, Yin MT, Stein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2012;23:635–41.
157. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495–505).
158. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3404–10.
159. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, Jolley D, Shaw JA, Zimmet PL. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporos Int.* 2005;16:1703–12.
160. Perrin D. H. (1993). *Isokinetic exercise and assessment*. Champaign, IL: Human Kinetics.
161. Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin Neurol.* 1996;16:173–8
162. Günaydın R. Endokrin Artropatiler. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon'da. Cilt 2*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. s.2515-32.
163. Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):211–5.
164. Brown LE and Whitehurst M. *Isokinetics in Human Performance*. The United States of America: Human Kinetics, 2000.)
165. (Davis GJ. *A compendium of isokinetics in clinical usage and rehabilitation techniques*. 4th edition. Onalaska, WI:s&s publishing, 1992)
166. Tuncer S. Fonksiyonel Değerlendirmede İzokinetik Sistem Kullanımı. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitabevi. 2011:745-55
167. Kaya T. *Kas İskelet Yumuşak Doku Radyolojisi*. Bursa: Bursa Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2008. p. 1-903.
168. Hashefi M. Ultrasound in the diagnosis of noninflammatory musculoskeletal conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1154(1):171-203.
169. Backhaus M, Burmester G, Gerber T, Grassi W, Machold K, Swen W, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(7):641-9.
170. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Kas İskelet Sistemi Ultrasonografisi* Martine De Muynck, Levent Özçakar 2018
171. Oatis C. *Biomechanics of Skeletal Muscle*. Kinesiology 2009. p. 49-50.
172. Maughan R, Watson JS, Weir J. Relationships between muscle strength and muscle cross-sectional area in male sprinters and endurance runners. *European journal of applied physiology and occupational physiology.* 1983;50(3):309-18.
173. Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clinical physiology (Oxford, England).* 1985;5(2):145-54.
174. Fukunaga T, Miyatani M, Tachi M, Kouzaki M, Kawakami Y, Kanehisa H. Muscle volume is a major determinant of joint torque in humans. *Acta Physiologica Scandinavica.* 2001;172(4):249-55.
175. Kawakami Y, Abe T, Fukunaga T. Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles. *Journal of Applied Physiology.* 1993;74(6):2740-4.

176. Rutherford O, Jones D. Measurement of fibre pennation using ultrasound in the human quadriceps in vivo. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1992;65(5):433-7.
177. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;afq034.
178. Sarkopenik yaşlı hastalarda ultrasonografik olarak kas mimarisinin değerlendirilmesi 2014
179. Rutherford O, Jones D. Measurement of fibre pennation using ultrasound in the human quadriceps in vivo. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1992;65(5):433-7.
180. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly Eva Maria Strasser & Thomas Draskovits & Markus Praschak & Michael Quittan & Alexandra Graf *AGE* (2013) 35:2377–2388
181. International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: An undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology and Consequences. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4): 249-256.
182. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1507-1512.
183. Sacchetti M, Balducci S, Bazzucchi I, Carlucci F, Scotto di Palumbo A, Haxhi J, Conti F, Di Biase N, Calandriello E, Pugliese G. Neuromuscular dysfunction in diabetes: role of motor nerve impairment and training status. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(1): 52-59.
184. Akpınar T, Tayfur M, Tufan F, Şahinkaya T, Köse M, Özşenel B, Öztürk G, Saka B, Erten N, Yıldız S, Karan M. Uncomplicated diabetes does not accelerate age-related sarcopenia. *Aging male* 2014 ; 1-6. DOI: 10.3109/13685538.2014.963040
185. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6): 1543-1548.
186. Akpınar T, Bahat, Gulistan, et al. "Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male elderly." *The Aging Male* 16.2 (2013): 67-72.
187. Dutta T, Kudva YC, Persson X-MT, Schenck LA, et al. Impact of long-term poor and good glycemic control on metabolomics alterations in type 1 diabetic people. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1023 – 1033.
188. Özçakar L, Kara M, Chang KV, Çarlı AB, Akkaya N, Tok F, et al. Nineteen reasons why physiatrists should do musculoskeletal ultrasound: EURO- MUSCULUS/USPRM recommendations. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:e45- 9.
189. Kara M, Ekiz T, Kara Ö, Tiftik T, Malas FÜ, Özbudak Demir S, Özgirgin N. Does vitamin D affect muscle strength and architecture? An isokinetic and ultrasonographic study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26:85-88.
190. Tok F, Özçakar L, Safaz I, Alaca R. Effects of botulinum toxin-A on the muscle architecture of stroke patients: the first ultrasonographic study. *J Rehabil Med*. 2011;43:1016-9.
191. Malas FÜ, Özçakar L, Kaymak B, Ulaşlı A, Güner S, Kara M, et al. Effects of different strength training on muscle architecture: clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis. *PM R*. 2013;5:655-62.
192. Kaya A, Kara M, Tiftik T, Tezcan ME, Ozel S, Ersöz M, et al. Ultrasonographic evaluation of the muscle architecture in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1155-60.
193. Kuyumcu ME, Halil M, Kara Ö, Çuni B, Çağlayan G, Güven S, et al. Ultrasonographic evaluation of the calf muscle mass and architecture in elderly patients with and without sarcopenia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;65:218-24.
194. Oasis C. Biomechanics of Skeletal Muscle. In *Kinesiology: The Mechanics and Pathomechanics of Human Movement*. 2nd edition. Walter Kluwer Health, 2009. p.p.45-67.
195. Kostka T, Rahmani A, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Quadriceps muscle function in relation to habitual physical activity and VO2max in men and women aged more than 65 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B481-8.

- 196.Cotter MA, Cameron NE, Robertson S, Ewing I. Polyol pathway-related skeletal muscle contractile and morphological abnormalities in diabetic rats. *Exp Physiol* 1993; 78: 139 – 155.
- 197.Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatric Diabetes* 2011; 12: 345–364.
- 198.Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, Uthøj BP, Andersen H. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *J Diabete- tes* 2014; 6(5): 462–471. doi:10.1111/ 1753-0407.12124.
- 199.Rabøl R, Larsen S, Højberg PM, et al. Regional anatomic differences in skele- tal muscle mitochondrial respiration in type 2 diabetes and obesity. *J Clin En- docrinol Metab* 2010; 95(2): 857–863. doi:10.1210/jc.2009-1844.
- 200.Brooke,m. H. Andw. K. Engel(1969) the histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fibre types. I. Adult male and female, *neurology (minneap.)*, 19:221 233.
- 201.Edgerton DS, Moore MC, Winnick JJ, et al. Changes in glucose and fat metabolism in response to the administration of a hepato-preferential insulin analog. *Diabetes* 2014; 63:3946 – 3954.
- 202.Greco A, Crucitti F, Ghirlanda G, et al. Insulin and glucagon concentrations in portal and peripheral veins in patients with hepatic cirrhosis. *Diabetologia* 1979; 17:23 – 28.
- 203.Edgerton DS, Stettler KM, Neal DW, et al. Inhalation of human insulin is associated with improved insulin action compared with subcutaneous injection and endogenous secretion in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319:1258 – 1264.
- 204.Huttunen NP, Kaä'r ML, Knip M, et al. Physical fitness of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Res* 1984; 16:1 – 5.31.
- 205.Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, et al. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986; 7:232 – 235.
- 206.Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:513 – 521.
- 207.Lukács A, Mayer K, Juha'sz E, et al. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:432 – 437.
- 208.AndersenH, GadebergPC, BrockB ,JakobsenJ. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 1997; 40:1062–1069.
- 209.Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes* 1996; 45:440 – 445.
210. Andersen H. Muscular endurance in long-term IDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21:604 – 609.
- 211.Ijzerman TH, Schaper NC, Melai T, et al. Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95:345 – 351.
- 212.Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. The impact of && type 1 diabetes and diabetic polyneuropathy on muscle strength and fatigability. *Acta Diabetol* 2017.
- 213.Ijzerman TH, Schaper NC, Melai T, et al. Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95:345 – 351.
- 214.Ijzerman TH, Schaper NC, Melai T, et al. Motor nerve decline does not underlie muscle weakness in type 2 diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 44:241 – 245.
- 215.Farinha, juliano bouffleur, et al. exercise for type 1 diabetes mellitus management: general considerations and new directions. *medical hypotheses*, 2017, 104: 147-153.
- 216.Neuromuscular dysfunction in type 2 diabetes: underlying mechanisms and effect of resistance training *diabetes/metabolism research and reviewsdiabetes metab res rev* 2016; 32: 40–50.
- 217.Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Muscular strength and adiposity as predictors of adulthood cancer mortality in men. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2009; 18:1468 – 1476.
- 218.Cooper R, Kuh D, Hardy R, et al. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2010; 341.
- 219.Studenski DS, Perera DS, Patel DK, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305:50.
- 220.The underlying mechanisms of diabetic myopathy *journal of diabetes research volume* 2017

- 221.D'souza, donna m.; al-sajee, dhuha; hawke, thomas j. diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *frontiers in physiology*, 2013, 4: 379.
- 222.Cree-Green M, Newcomer BR, Brown MS, et al. Delayed skeletal muscle && mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes* 2015; 64:383–392.
- 223.Zabielski P, Lanza IR, Gopala S, et al. Altered skeletal muscle mitochondrial && proteome as the basis of disruption of mitochondrial function in diabetic mice.
- 224.Crowther GJ, Milstein JM, Jubrias SA, et al. Altered energetic properties in skeletal muscle of men with well-controlled insulin-dependent (type 1) diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2003; 284:E655 – E662

8. ÖZET

Bu çalışma T1D hastalarında kas kuvveti ve mimarisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Alt grup analizlerinde ise T1D süresi, HbA1C düzeyi, mikrovasküler komplikasyonların ve insülin kullanma yönteminin kas kuvveti ve mimarisi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmaya T1D tanısı olan 32 hasta (23 kadın, 9 erkek) ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, fiziksel aktivite düzeyi yönünden eşleştirilmiş 31 sağlıklı gönüllü (22 kadın, 9 erkek) dahil edildi. Her iki grupta ayrıntılı lökomotor ve nörolojik sistem muayeneleri yapıldı, IPAQ kullanılarak fiziksel aktivite düzeyi belirlendi. T1D ve kontrol grubunda ultrasonografik olarak dominant ekstremite kuadriseps femoris kas kalınlıkları (RF, VI, VM, VL) ile pennat açısı (VI, VM, VL) ölçümleri yapıldı. Daha sonra her iki grupta 60 °/sn ve 180 °/sn açısal hızlarda izokinetik dinamometre sistemi kullanarak kas kuvveti değerleri ölçüldü.

T1D grubunda cinsiyet, yaş, boy, kilo, fiziksel aktivite düzeyi yönünden benzer kontrol grubuna kıyasla 60°/sn açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Bu izokinetik ölçümleri destekler şekilde T1D grubunda RF, VI, VM, VL kas kalınlıkları ile VI, VM pennat açısı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). T1D grubu HbA1C ve diabet sürelerine göre alt gruplara ayrılıp incelendiğinde her iki grup arasında ultrasonografik ve izokinetik ölçümlerde anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). T1D grubu insülin alınma yöntemine göre alt gruplara ayrıldığında insülin pompası kullanan grupta, subkutan insülin kullanan gruba göre RF, VI, VM kas kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü ($p<0,05$). T1D hasta

grubunda mikrovasküler komplikasyonu olan hastaları çıkarıp kontrol grubu ile kıyasladığımızda elde edilen izokinetik ve ultrasonografik parametreler yine aynı şekilde T1D grubunda anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$).

Bu sonuçlar T1D hasta grubunda kas kuvveti ve mimarisinin olumsuz yönde etkilendiğini, insülin eksikliğinin sarkopeni için bir risk faktörü olduğunu ve bunun ultrasonografik olarak gösterilebileceğini desteklemektedir. Ayrıca bu sonuçlara göre insülin pompası kullanımının subkutan insülin kullanımına göre diabetik miyopati açısından daha olumlu etkilerinin olduğu ve diabetik miyopatinin, diğer diabetik komplikasyonlardan bağımsız olarak geliştiği söylenebilir.

9. SUMMARY

This study was performed to evaluate muscle strength and architecture in T1D patients. In subgroup analyzes, the effects of T1D duration, HbA1C level, microvascular complications and insulin use method on muscle strength and architecture were investigated.

32 T1D patients (23 females, 9 males) and 31 healthy volunteers (22 females, 9 males) matched for age, sex, height, weight, and physical activity level were included in the study. Detailed leukomotor and neurological system examinations were performed in both groups and physical activity level was determined using IPAQ. The dominant extremity quadriceps femoris muscle thickness (RF, VI, VM, VL) and pennate angle (VI, VM, VL) were measured ultrasonographically in T1D and control groups. Then, muscle strength values were measured in both groups at 60°/sec and 180°/sec angular velocities using isokinetic dynamometer system.

In T1D group, statistically significant difference was found in flexion and extension peak torque measurements at 60°/sec angular velocity compared to similar control group in terms of gender, age, height, weight, physical activity level ($p < 0.05$). Supporting these isokinetic measurements, RF, VI, VM, VL muscle thickness and VI, VM pennate angle measurements were significantly lower in the T1D group ($p < 0.05$). When the T1D group was analyzed subgroup according to HbA1C and diabetes duration, there was no significant difference in ultrasonographic and isokinetic measurements between the two groups ($p > 0.05$). When T1D group was subdivided according to insulin uptake method, RF, VI, VM muscle thickness was significantly higher in the insulin pump group compared to the subcutaneous insulin group ($p < 0.05$). When we compared patients without

microvascular complications in T1D group with control group, isokinetic and ultrasonographic parameters likewise were significantly lower in T1D group ($p < 0.05$).

These results support that muscle strength and architecture are negatively affected in T1D patients, insulin deficiency is a risk factor for sarcopenia and this can be demonstrated by ultrasonography. Also according to these results, it can be said that insulin pump use has more positive effects in terms of diabetic myopathy than subcutaneous insulin use and that diabetic myopathy develops independently from other diabetic complications.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Osman Sefa TAN

Doğum Yeri: Erzurum

Doğum Tarihi: 16/06/1990

EĞİTİM

1996-2001: Atatürk İlköğretim okulu, Erzurum

2001-2004: Özel İstiklal Ortaokulu, Erzurum

2004-2008: Meram Fen Lisesi, Konya

2008-2014: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2015-2019: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim

Dalı, Araştırma Görevlisi, Ankara

YABANCI DİL: İngilizce



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Osman Sefa TAN
Baba Adı	Özcan
Doğum Yeri/Tarihi	Erzurum / 16.06.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2014 / 871
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Tip I Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Kas Gücü ve Mimarisinin Değerlendirilmesi"

JÜRİ KARARI: Dr. Osman Sefa TAN 05/12/2019 tarihinde tezini başarı ile sunmuştur. Dr. Osman Sefa TAN ın ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ:

05/12/2019

BAŞKAN

Prof. Dr. Belgin KARAOĞLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof.Dr. Jale MERAY
(Tez Danışmanı)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ÜYE

Prof.Dr. Neşe ÖZGİRGİN
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ankara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Sağlık Uygulama Araştırma
Merkezi