



**TC.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDASİSTOLİK VE
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE
AORTELASTİKİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr Mehmet Fatih DEVECİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof DrOsman BAŞPINAR**

2015 ARALIK

TC.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDASİSTOLİK VE
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE
AORTELASTİKİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr Mehmet Fatih DEVECİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof Dr Osman BAŞPINAR

2015 ARALIK

TEZ ONAY SAYFASI

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

TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE AORT
ELASTİKİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Fatih DEVECİ

02.12.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Levent ELBEYLİ

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN

3. Doç. Dr. Sevcen ERDEM

I. ÖNSÖZ

Bu çalışmada bana destek veren, tez çalışmamı yöneten, bilgisi, tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve sabrıyla eğitimimde büyük emeği olan, değerli hocam Prof. Dr. Osman BAŞPINAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince desteklerini eksik etmeyen, eğitimim ve yetişmemde büyük katkıları olan bütün bilim dallarındaki değerli öğretim üyelerine ve yandal asistanlarına sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde en büyük emeği geçen annem ve babam Hürü-Mahmut Deveci'ye ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Fatih DEVECİ

GAZİANTEP

2015

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

I. ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER	iii
III. ÖZET	v
IV. ABSTRACT	vi
V. KISALTMALAR	viii
VI. TABLOLAR DİZİNİ	xi
VII. ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Etyopatogenez	7
2.2.3. Patofizyoloji	8
2.2.4. Tip 1 diyabetes mellitusta klinik belirti ve bulgular	10
2.2.5. Tip 1 diyabetes mellitusta tanı kriterleri	10
2.2.6. Tip 1 diyabetes mellitus tedavisi	11
2.2.7. Tip 1 diyabetin komplikasyonları	12
2.2.7.1. Tip 1 Diyabetli hastalarda akut komplikasyonlar	13
2.2.7.1.1. Diyabetik ketoasidoz	13
2.2.7.1.2. Beyin ödemi	14
2.2.7.1.3. Hipoglisemi	14
2.2.7.1.4. Enfeksiyona eğilim	15
2.2.7.1.5. İnsülin allerjisi	15
2.2.7.2. Tip 1 Diyabetli hastalarda subakut komplikasyonlar	15
2.2.7.2.1. Lipodistrofi	15

2.2.7.2.2. Büyüme geriliği.....	15
2.2.7.2.3. Pubertal gelişim ve menstruasyon bozukluğu	16
2.2.7.2.4.Hiperlipidemi.....	16
2.2.7.2.5. Diğer subakut komplikasyonlar	17
2.2.7.3.Tip 1 Diyabetli hastalarda kronik komplikasyonlar	17
2.2.7.3.1. Diyabetik nefropati	17
2.2.7.3.2.Diyabetik retinopati	18
2.2.7.3.3.Diyabetik nöropati	18
2.2.7.3.4. Diyabetik kalp hastalığı.....	19
2.3. ENDOTELİN NORMAL FONKSİYONU.....	20
2.3.1. Diyabet ve endotel disfonksiyonu.....	21
2.3.1.1. Sorbitol yolu	23
2.3.1.2. Diaçilgliserol/pirüvat kinaz C (DAG/PKC) yolu	23
2.3.1.3. Hekzosamin fosfat yolu	23
2.3.1.4. Nonenzimatik glikooksidasyon.....	24
2.3.1.5. Hiperglisemi ile ilişkili oksidatif stres	25
2.4. ATEROSKLEROZ	25
2.4.1. Diyabette ateroskleroz gelişimi patogenezi	26
2.5. EKOKARDİYOĞRAFI	29
2.5.1. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi	32
2.5.2. Miyokardiyal performans indeksi (Tei)	33
2.5.3.Aort elastikiyeti ölçümü	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ	39
3.2. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME	40
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR	56

III. ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE AORT ELASTİKİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Fatih DEVECİ

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

Aralık-2015, 73 sayfa

Tip 1 diyabetes mellitus (DM), çocuklarda sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji kliniğinde tip 1 DM tanısı ile en az 4 yıldır takipli olan çocuklarda kardiyak fonksiyonları ve aort elastikiyetini değerlendirmeyi amaçladık. Çocuk kardiyoloji ekokardiyografi laboratuvarında, Vivid E9 XD Clear ekokardiyografi cihazı ile ölçümleri yaptık.

Çalışmamıza 17'si kız (%54,8), 14'ü erkek (%45,2) olmak üzere toplam 31 hasta katıldı. Yaş ortalamaları 11,25 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunu ise 8'i kız (%42,1), 11'i erkek (%57,9) olmak üzere toplam 19 sağlıklı gönüllü oluşturdu. Yaş ortalamaları ise 10.9 yıl olarak saptadık. Hastalar ile kontrol grubu arasında antropometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında aort elastikiyeti, Tei indeksi, diyastolik disfonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$). Aort gerilimi değerini hasta grupta anlamlı olarak düşük saptadık ($p<0.05$). Diyabet süresi ve glisemik kontrolün etkisini araştırmak için hastaları diyabet süresine ve HbA1c düzeylerine göre iki gruba ayırdık. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$). Cinsiyetin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmak için çalışma grubunu kız ve erkek olarak ayırdık. Hasta kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak bir fark saptamadık ($p>0.05$). Hasta erkekler ile sağlıklı erkekleri karşılaştırdığımızda aort elastikiyeti ve aort gerilimi değerlerini hasta erkeklerde anlamlı olarak düşük saptadık ($p<0.05$).

Sonuç olarak biz çalışmamızda aort elastikiyeti ve kardiyak fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ama aort gerilimini anlamlı olarak daha düşük saptadık. Hasta erkeklerde bunun sağlıklı erkeklere göre daha belirgin olduğunu gördük. Çocuk ve adölesan hastalarda uzun süre HbA1c'nin takibinin yapıldığı, ventrikül fonksiyonlarının belli zaman aralıklarında değerlendirildiği ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, aort gerilimi, aort elastikiyeti, diyastolik fonksiyon, Tei indeksi



IV. ABSTRACT

EVALUATION OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS WITH AORTIC ELASTICITY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.

DR. Mehmet Fatih DEVECİ

Thesis of expertise, Department of Child Health and Diseases

Consultant of thesis: Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

December-2015, 73 page

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the chronic diseases frequently seen in children. In this study, we aimed to evaluate cardiac functions and aortic elasticity in the children followed for at least 4 years due to type 1 DM in the clinic of Pediatric Endocrinology, in Gaziantep University, Faculty of Medicine. We made the measurements with Vivid E9 XD Clear echocardiography in pediatric cardiology echocardiography laboratory.

A total of 31 patients, 17 (54,8 %) of them being female and 14 (45,2 %) of them being male, were included in our study. Their age average is detected as 11,25years. Control group was composed of a total of 19 healthy volunteers, 8 (42,1 %) of them being females and 11 (57,9 %) of them being males. Their age average is detected as 10,9years. There was not any statistically significant difference between the patients and the control group regarding the anthropometric measurements ($p>0.05$). There was not any statistically difference between the patients and the control group regarding aortic elasticity, Tei index, diastolic dysfunction ($p>0.05$). Aortic strain value was significantly lower in the patient group ($p<0.05$). The patients were divided into two groups according to the duration of diabetes and HbA1c levels in order to examine the effect of the duration of diabetes and glycemic control. There was not any statistical difference between these groups ($p>0.05$). The study group was divided into two as females and males in order to examine the effect of sex on cardiac functions. There was not any statistically difference between the sick females and males ($p>0.05$). When the sick males and healthy males were

compared, aortic strain and aortic elasticity values were significantly lower in sick males ($p<0.05$).

In conclusion, there was not statistically significant difference in terms of aortic elasticity and cardiac functions but aortic strain was significantly lower in our study. It is observed that it was more apparent in the sick males compared to healthy males. There is a need for the studies in which long-term HbA1c follow-up is made in children and adolescent patients, ventricular functions are evaluated in certain time intervals and number of patients is high.

Key words: Diabetes mellitus, aortic strain, aortic elasticity, diastolic dysfunction, Tei index



V. KISALTMALAR

A	:	Geç diyastolik dalga
ADP	:	Adenozin difosfat
ADA	:	Amerika diyabet derneği
AOS	:	Sistolik aort çapı
AOD	:	Diyastolik aort çapı
ATP	:	Adenozin trifosfat
CD	:	Lökosit ortak antijeni
CRP	:	C-reaktif protein
DAG	:	Diaçilgliserol
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
DM	:	Diyabetes mellitus
DZ	:	Deselerasyon zamanı
E	:	Erken diyastolik dalga
EDV	:	End diyastolik volüm
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKHF	:	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
EKO	:	Ekokardiyografi
ESV	:	End sistolik volüm
FS	:	Fraksiyone kısalma
GnRH	:	Gonadotropin releasing hormon
HbA1c	:	Glikolize hemoglobin
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
HNF	:	Hepatosit nükleer faktör
ICAM-1	:	İntraselüler adezyon molekülü-1
IL1,6,18	:	İnterlökin-1,6,18
IMK	:	İntima media kalınlığı

IPF1	:	İnsülin promoter faktör 1
İGSU	:	İleri glikozillenmiş son ürün
IVGZ	:	İzovolümetrik gevşeme zamanı
IVKZ	:	İzovolümetrik kasılma zamanı
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LV	:	Sol ventrikül
LVDSG	:	Sol ventrikül diyastol sonu genişlik
LVSSG	:	Sol ventrikül sistol sonu genişlik
LVSSH	:	Sol ventrikül sistol sonu hacmi
LVDSH	:	Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
M-mode	:	Motion mode
MHC	:	Büyük doku uygunluk kompleksi
MPI	:	Miyokardiyal performans indeksi
MODY	:	Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet
NADP	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	:	Nitrik oksit
OGTT	:	Oral glikoz tolerasyon testi
PAF	:	Platelet aktivite edici faktör
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PAS	:	Periyodik asit schiff
PI2	:	Prostosiklin
PKC	:	Proteinkinaz C
SV	:	Stroke volüm
TCF-1	:	Transkripsiyon faktör-1
TNF-α	:	Tümör nekrotizan faktör alfa
WHO	:	Dünya sağlık örgütü
VCAM-1	:	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	:	Vasküler endotelial growth faktör

VI. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta tanı kriterleri.....	11
Tablo 2. Tip 1 DM'nin komplikasyonları	13
Tablo 3. Grupların temel karakteristik özellikleri.....	41
Tablo 4. Sistolik fonksiyonların karşılaştırılması.....	43
Tablo 5. M-mode ölçümlerin karşılaştırılması.....	43
Tablo 6. Hastaların diyabet süresi ve HbA1c değerine göre dağılımı.....	45
Tablo 7. Hastaların lipid profili	45
Tablo 9. HbA1c değerlerine göre karşılaştırma	46
Tablo 10. Cinsiyete göre karşılaştırma	46
Tablo 11. Kızlar arasında karşılaştırma.....	48
Tablo 12. Erkekler arasında karşılaştırma.....	48

VII. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Hipergliseminin glikolitik yolda vasküler hasara neden olan muhtemel mekanizmaları	22
Şekil 2.	Diyabetes mellitusda aterogenez patogenezi	27
Şekil 3.	M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarının ölçümü.	30
Şekil 4.	İki boyutlu ekokardiyografi rehberliğinde parasternal uzun aks penceresinden M-mode ekokardiyografi ile aort ve sol atriyum kesitlerinin ölçümü.	31
Şekil 5.	Diyastolik mitral akımının pulsed wave doppler kaydının şematik görünümü	33
Şekil 6.	Nabızlı doppler ekokardiyografi ile Tei indeksi ölçümü	34
Şekil 7.	Arteriyal sertlik oluşum mekanizmaları	36
Şekil 8.	Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü	37
Şekil 9.	DM grubu yaş dağılımı	42
Şekil 10.	Kontrol grubu yaş dağılımı	42
Şekil 11.	Aort elastikiyeti dağılımı	44
Şekil 12.	Aort gerilimi dağılımı	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, iyi kontrol edilmediği takdirde vücuttaki bir çok yapı ve fonksiyonu bozan kompleks metabolik bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık (KVH), tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus'lu hastalarda önde gelen ölüm nedenlerindendir. KVH ön bulguları hayatın erken dönemlerinde başlamaktadır (1). Yapılan otopsi çalışmalarında KVH için önemli bulgu olan aterosklerozun çocukluk çağına başladığına dair veriler elde edilmiştir (2,3). DM'li çocuk ve adölesanlar yaşamlarının ileri döneminde KVH açısından artmış risk taşımaktadır. Çocukluk dönemi başlangıçlı tip 1 DM'li erişkin bireyler genel popülasyonla karşılaştırıldığında aterosklerozun daha erken dönemde başladığı, daha yoğun olduğu, daha yüksek mortalite hızına ve kalp yetmezliğine neden olduğu saptanmıştır (4).

Diyabetli çocuk ve adölesanlarda KVH risk faktörleri kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içimi, obezite ve aile öyküsü olarak sıralanabilir. Dislipidemi bu faktörler içinde en önemli risk faktörü olarak dikkati çekmektedir (5). Diyabetli adölesanlarda C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyon belirteçleri ateroskleroz riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diyabetli erişkinler sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında endotel disfonksiyon belirteçleri olan intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperglisemi süresi ve şiddeti subklinik inflamasyon ile yakın korelasyon göstermiştir (6).

Son birkaç yıldan beri noninvaziv bir yöntem olan Dopplerultrason ile (karotis, brakial damarlarında) intima-media kalınlığı (IMK) ve damar esnekliğinin (akıma bağlı dilatasyon) ölçülmesinin, aterosklerozun erken tanısında oldukça hassas bir gösterge olduğu gösterilmiştir. İntima-media kalınlığı erken aterosklerozdaki yapısal bozukluğun; arterdeki akıma bağlı dilatasyon ise endotelial disfonksiyon göstergesidir (7).

Kronik bir hastalık olan aterosklerozun özellikle çocukluk döneminde erkenden tanınması, gerekli önlemlerin alınarak sağaltıma başlanması, gerek bu dönemde gerekse erişkin dönemde oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın 2 temel amacı vardır;

1. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile en az 4 yıldır takipli olan çocuklarda damar endotel disfonksiyonu göstergesi olan, aort elastikiyetini araştırmak ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak.
2. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile en az 4 yıldır takipli olan çocuklarda kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları araştırmak ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus, başlıca biyokimyasal özelliğın hiperglisemi olduğu, insülin salgılanması ve/veya etkisinde yetersizlik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile karakterize olan, sık rastlanan endokrin ve metabolik bir hastalık olarak tanımlanır.İnsülin pankreasın beta hücrelerinden sentezlenen ve enerji düzenlenmesini kontrol eden en önemli hormondur. İnsülinin mutlak veya rölatif eksikliği karbonhidrat,yağ ve protein metabolizmasında bozulmaya neden olur.Uzun süren kontrolsüz diyabete bağılı olarak değışik organlarda fonksiyon bozukluğu ve yetersizliği meydana gelir (1,8). Diyabetes mellitusta retinopati, nefropati, periferel nöropati gibi mikroanjiopati ile indüklenen komplikasyonların yanı sıra önemli serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar görölmektedir. Diyabette artmış kardiyovasküler hastalık prevalansı, diyabeti olmayanlara göre daha erken başlayan ve daha hızlı ilerleyen koroner ateroskleroza bağlanmaktadır. Diyabette kardiyovasküler hastalıkların miyokard üzerine yaptığı etkilerle kalp kasılma fonksiyonları bozularak diyabetik kardiyomiyopati gelişmekte ve kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde erken mortalitenin başlıca nedeni KVVH'lardır (9).

Diyabet genel olarak iki gruba ayrılır. İlk grubu pankreasın β hücrelerinin hasarına bağılı parsiyel veya komplet insülin sekresyonunun eksikliği (tip 1 DM), ikinci grubu ise doku seviyesinde insülin rezistansı oluşturur (tip 2 DM). İkinci grupta insülin sentezi ve salınımında bozukluk yoktur veya minimaldir. Diyabetin bu iki formu genetik, patolojik, klinik ve prognoz bakımından birbirinden farklıdır (1).

2.1.1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflandırılması (10)

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

- immün mekanizma aracılıklı

- idiyopatik

II. Tip 2 diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliğinin çeşitli kombinasyonları)

- tipik

- atipik

III. β -hücre fonksiyonunun genetik defektleri

A- MODY sendromları

1-MODY 1 (kromozom 20, HNF-4 α geninde mutasyon)

2-MODY 2 (kromozom 7, glikokinaz geninde mutasyon)

3-MODY 3 (kromozom 12, HNF-1 α , TCF-1 geninde mutasyon)

4-MODY 4 (kromozom 13, IPF-1 geninde mutasyon)

5-MODY 5 (kromozom 17, HNF-1 s, TCF-2 geninde mutasyon)

6-MODY 6 (kromozom 2q32, neuro-D1/ s-2 geninde mutasyon)

B- Mitokondrial DNA mutasyonları

-Wolfram sendromunun bir formu

- Pearson sendromu

- Kearns-Sayre sendromu

C- Wolfram Sendromu-DIDMOAD (Diyabetes insipidus, Diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık)

- Kromozom 4q22-24-Wolfram lokus-2

- Mitokondrial Wolfram

D- Tiamine cevaplı DM

IV. İlaç ve kimyasal

- Anti-rejeksiyon

- Siklosporin

- Glikokortikoidler

- L-asparajinaz

- β -adrenerjik blokerler

- Vacor

- Fenitoin
- α -interferon
- Diazoksid
- Nikotinik asit ve diğerleri

V. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Kistik fibrozis ilişkili diyabet
- Travma-pankreatektomi
- Pankreatit-iyonize radyasyon ve diğerleri

VI. Enfeksiyonlar

- Kongenital rubella
- Sitomegalovirus
- Hemolitik üremik sendrom

VII. Tip 2 Diyabetin varyantları

A- İnsülin etkisinin genetik defektleri

- Rabson-Mendelhall sendromu
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet sendromları
- Tip A insülin direnci-akantozis

B- İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri

1. Endokrin tümörler (çocukluk çağında nadir)

- Feokromasitoma
- Cushing ve diğerleri

2. Anti-insülin reseptör antikorları

VIII. Genetik sendromlar (İnsülin direnci/yetersizliği ve diyabet ile ilişkili)

- Prader-Willi sendromu (15. Kromozomda mikrodelesyon)
- Down sendromu (21. Kromozomun ayrılmaması)
- Turner sendromu (45X0)
- Klinifelter sendromu (47XXY)

- Diğerleri (Bardet-Biedel, Alstrom, Werner)

IX. Gestasyonel Diyabet

X. Neonatal Diyabet

- A- Gecici (Kromozom 6q24, KCNJ11, ABCC8 mutasyonları)
- B- Kalıcı (Pankreas agenezisi, glikokinaz yetmezliği, homozigot KCNJ11 veABCC8 mutasyonları)

2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabetes mellitus, pankreatik β -hücrelerinin otoimmün harabiyetiile karakterizedir. Hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörler tip 1 diyabetes mellitus gelişimine katkıda bulunur.

2.2.1.Epidemiyoloji

Diyabetes mellitusun prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre değişmektedir. Coğrafi farklılıklarda 6. kromozomun ve insan lökosit antijen (HLA) sisteminin öneminin yanısıra,asıl olan etkin mekanizma, bu genlerin çevresel risk faktörlerine verdikleri immün yanıtıdır.

Tip 1 DM, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağıının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadir olarak görülmektedir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, 5-7 yaşlarında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olması) ve 10-14 yaşları arasında (pubertal dönemde gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel streslerin artması) olmak üzere görülme sıklığı artar (11).

Tip 1 DM, beyaz ırkta, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. Ülkeler ve bölgeler arasında, hastalığın insidansı açısından 20-60 kata varan farklılıklar bulunmaktadır. En yüksek insidans, Finlandiya'da 34,9/100.000 olarak bildirilmiştir. Kanada'da 20/100.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde 10-16/100.000'dir. Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve

Asya ırklarında (İsrail’de 5,9/100.000, Rusya’da 4,5/100.000, Japonya’da 1,3-2,1/100.000) daha seyrek. Türkiye’de yapılan insidans çalışmasında 8-10/100.000 bulunmuştur. En düşük insidans Pakistan, Kore ve Meksika’dan (0,6-1/100.000) bildirilmiştir. Tip 1 DM insidansındaki bu coğrafi farklılık, toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık ve bazı viral enfeksiyonların prevelansları ile yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Kız ve erkek çocuklar arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, tip 1 DM insidansının yüksek olduğu ülkelerde erkeklerde, düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha çok görülmektedir. Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik bulunamamıştır; ancak göçmenlerin, göç ettikleri ülkelerin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir. Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Virüsler, diyabet etyolojisinde tetik çekici mekanizmada, direkt ve indirekt olarak rol oynamaktadır (12,13).

Türkiye’de 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl, kız/erkek oranı ise 1,21/1 olarak bulunmuştur. Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabetes mellitus insidansı giderek artmakta olup yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir (14).

2.2.2.Etyopatogenez

Tip 1 DM, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olup pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir beta hücre harabiyeti ve bunun sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Beyaz ırkta diyabet gelişme riski yaklaşık%0,4 gibi oldukça düşük oranda olmasına karşılık, ailede diyabet varlığında ailenin diğer bireylerinde diyabet gelişme riski artmaktadır. Diyabet etyopatogenezinde rol oynayan birden fazla gen tanımlanmış olup, hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki “major histokompatibilite kompleksinin” (MHC) polimorfik, “insan lokosit antijeni” olarak bilinen kısmı ile yakından ilişkilidir. HLA klass-2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin diyabet gelişmesinde rolü büyüktür. HLA-DR antijenlerinden HLA-DR3 veya

HLA-DR4'ün tek başına bulunması, tip 1 DM gelişme riskini 7-10 kat arttırmaktadır. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır bir klinik seyir göstermektedir (1).

Antikorlarla oluşan β hücre hasarında, üç farklı etki mekanizması mevcuttur. Birinci mekanizmada; antikorlar β hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksiste meydana getirir. İkinci mekanizmada ise; doğal öldürücü hücreler antikorun Fc reseptörüne tutunarak β hücre hasarını başlatmaktadır. Son mekanizmada ise; komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, β hücre yıkımı oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki solübl antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır. Sonuçta; oluşan hücre hasarı nedeniyle, adacık hücreleri insülin salgılayamaz hale gelmekte ve böylece mutlak insülin eksikliği ortaya çıkmaktadır. Sağlam β hücre oranının %20'ye düşmesi, klinik dönemin başlamasına neden olmaktadır. Bu dönemlerde, c-peptid oranları çok düşüktür. İlerleyen dönemlerde, c-peptid düzeyleri sıfıra kadar düşer. Böylece hasta bireyde ekzojen insülin gereksinimi artar. Genetik olarak tip 1DM'ye yatkın birçok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Hastalık tablosunun ortaya çıkması için, genetik yatkınlık ile beraber çevresel faktörlerin bir arada bulunması gerekmektedir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, çevresel faktörlerin (enfeksiyöz nedenler, beslenme özellikleri, diyet içerikleri, kimyasal maddeler, toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres) etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak da mutlak insülin eksikliği ile giden tip 1 DM gelişmektedir (1,15).

2.2.3.Patofizyoloji

Tip 1 DM'da meydana gelen metabolik değişikliklerin en önemli nedeni, insülin eksikliği veya yokluğudur. İnsülin eksikliğinde hiperglisemi; hücresel glikoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezinin bozulması sonucu oluşur. Protein sentezi ve lipogenez azalır, anabolik olaylar bozulur. İnsüline karşıt etki gösteren hormonların etkinliğinin artması ile katabolik olaylar artar. Asıl defekt insülin yetmezliği olmasına rağmen, karşıt düzenleyici hormonların plazma

düzeylerinin artması ve etkilerinin ortaya çıkması ile birlikte artan hipergliseminin baskın olduğu metabolik bozulmalar, hiperozmolarite ve ozmotik diürece yol açmakta, sıvı ve elektrolit kaybı sonucu elektrolit imbalansı ve asidoz oluşmaktadır. Oluşan hipovolemi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, glikoz ve elektrolit ekskresyonun azalmasına neden olur; bu da organizmanın glikoz yükünün daha da artmasına yol açarak, hiperozmolarite ve hücrel dehidratasyonun artmasıyla sonuçlanır (16).

Yağ metabolizmasında oluşan katabolik süreç sonucu, lipoliz hızlanır böylece dolaşımdaki kolesterol ve serbest yağ asitleri artar. Dolaşımda oluşan fazla miktardaki yağ asitleri; glukagon/insülin oranının artmasıyla başlatılan bir dizi metabolik olayla karaciğerde mitokondri içine taşınarak keton cisimlerine dönüşür ve ketoasidoz tablosunun oluşmasına neden olur. Keton cisimlerinin (asetoasetik asit ve betahidroksibutirik asit) üretiminin artması ile birlikte periferik kullanımının azalması ve hipovolemi nedeniyle böbrekler yoluyla ekskresyonunun azalması, keton artışına katkıda bulunur. Sistemik asidozun primer sorumlusu; başlangıçta ozmotik diürezle elektrolit kaybına ek olarak asetoasetik asit ve betahidroksibutirik asit gibi keton cisimlerinin fazla miktarda üretilmesidir. Diyabetik ketoasidozda (DKA), sistemik asidoza katkısı olan bir diğer faktör laktik asidin fazla sentezidir. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenizasyonunu bozarak, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Asidoz, dolaşım bozukluğuna sebep olur ve miyokarda zarar verir. Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum, ozmotik diürez ve keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla kaybedilir. Bunun sonucunda hipopotasemi gelişerek mide dilatasyonu ve ileusa neden olabilir. Zaman ilerledikçe oluşan hipovolemi nedeniyle, böbrek perfüzyonunun bozulması sonucunda, potasyum idrarla atılamayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür (15-17).

2.2.4. Tip 1 diyabetes mellitusta klinik belirti ve bulgular

- ❖ Poliüri-noktüri,
- ❖ Polidipsi,
- ❖ Polifaji, çocuklarda, klasik diyabet triadının 3. üyesi olan polifaji genellikle görülmez çünkü ketozis anoreksiyaya neden olur.

Başlangıç belirtileri bazen hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Hastaların %25 kadarı ketoasidoz tablosunda başvurur. Ketoasidoz belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı, genel halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, poliüri, polidipsi ve noktürinin fazlalaşması yanında dehidratasyon, asidoz, uyku hali, şuur bulanıklığı ve komadır. Daha ileri dönemde nefeste aseton kokusu, kussmaul solunumu oluşur. Abdominal ağrı ve rijidite, apandisit ve pankreatiti taklit edebilir. Hiperozmolaritenin derecesine bağlı olarak beyin ödemi ve koma görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak glikozüri, ketonüri, hiperglisemi, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositoz yaygındır. Serum amilazı yükselebilir, serum lipazı genelde değişmez. Kızlarda kronik glikozüriye bağlı monilial vajinit gelişebilir (1,8,18).

2.2.5. Tip 1 diyabetes mellitusta tanı kriterleri

Amerika Diyabet Derneği (ADA)'nın 1997'de ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 1999 yılında yeniden belirlediği kriterlere göre, normal açlık glikozu 100 mg/dl'nin altındadır. Sekiz saatlik açlık sonrası kan şekeri, 100–126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozu, oral glikoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte 140-200 mg/dl arasında ise glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Açlıkta plazma glikoz değerinin 126 mg/dl'den büyük olması diyabet olarak kabul edilir. ADA, oral glikoz tolerans testini öncelikle açlık glikoz seviyesi iki defa 126 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara tavsiye etmektedir (19,20). ADA'nın önerdiği tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta tanı kriterleri (ADA 2003)

Plazma glikozu (mg/dl)		
Açlık değeri :	<100	Normal
	100-125	Bozulmuş açlık glikozu
	≥126	Diyabet
OGTT (2. saat) :	<140	Normal
	140-199	Bozulmuş glikoz toleransı
	≥200	Diyabet
Rastgele değer (semptom varsa) :	≥200	Diyabet

OGTT: Oral glikoz tolerasyon testi.

ADA, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı durumlarında 5-10 yıl içerisinde diyabet gelişme riski yüksek bulunduğundan, her ikisini deprediyabet olarak sınıflandırmıştır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozulma, kesintisiz bir süreçtir ve diyabet tablosuna doğru yavaş bir gelişim görülmektedir.

HbA1c, serumda bulunan hemoglobinin non-enzimatik yolla glikoz ile birleşmesinden oluşmaktadır ve 8-12 haftalık serumdaki ortalama glikoz seviyesini göstermektedir. Tanı kriterleri içerisinde yer almayan ancak plazma glikozunun kontrolünü yansıtan glikolize hemoglobin (HbA1c), kan şekere karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Hem açlık hem de tokluk glikozunu, üç aylık süredeki kan glikoz kontrolünü yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. Fakat HbA1c diyabet tanısı koymak için yeterli değildir (21).

2.2.6. Tip 1 diyabetes mellitus tedavisi

Diyabet gibi kronik bir hastalığa yaklaşım, hem hastabireylerin iyilik halinin devam ettirilmesi hem de hastalık ile ilişkili uzun dönem

komplikeasyonların önlenmesini içeren tedavi hedeflerini gerektirir. Akut olarak dekompanse olmuş yeni başlangıçlı tip 1 diyabeti olan hastalarda veya kontrol altında olmayan daha önceden tanı almış diyabetli hastalarda, hedefler şunları içermektedir (1,8):

- a. Ketozun önlenmesi
- b. Polidipsi, polifaji, vajinit ve görmede bulanıklık gibi hiperglisemi semptomlarının giderilmesi
- c. Normal kan biyokimya değerlerinin oluşturulması
- d. Kilo kaybının tekrar kazanılması, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması
- e. Kendini iyi hissetme duygusunun sağlanması
- f. Hasta ve ebeveynlerin diyabet, diyabet tedavisi, diyabetin akut ve kronik komplikeasyonları hakkında bilgilendirilmesi

Destekleyici tedavi basamakları ise;

1-İnsülin

2-Diyet

3-Egzersiz

4-Eğitim'dir.

2.2.7. Tip 1 diyabetin komplikeasyonları

Diyabette çocukluk yaşlarında görülen komplikeasyonların büyük bir bölümü, iyi bir izlem ile önlenabilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikeasyonlardır. Mikrovasküler komplikeasyonların kliniği, genellikle diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikeasyonların başlangıcı, çocukluk ve adölesan çağa kadar uzanmaktadır. Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan komplikeasyonlar, ortaya çıkış zamanları

esas alınarak akut, subakut, ve kronik olarak üç gruba ayrılabilir (6,18,22). Tip 1 DM'nin komplikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tip 1 DM'nin komplikasyonları

AKUT SUBAKUTKRONİK		
Diyabetik ketoasidoz	Lipodistrofi	Mikrovasküler komp.
Beyin ödemi	Büyüme geriliği	- Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	- Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	- Nöropati
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni, kısıtlı eklem hareketi	Makrovasküler komp.
Serebral tromboz	Emosyonel bozukluk	- Kardiyomiyopati
		- MSS nöropatisi

2.2.7.1. Tip 1 Diyabetli hastalarda akut komplikasyonlar

2.2.7.1.1. Diyabetik ketoasidoz

DKA, diyabetik çocukların hastaneye yatışının en sık nedeni olmasının yanında, çocukluk çağına diyabete bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalarda diyabetli çocuklarda 1 yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığı %8,6, ölüm oranı da %1-2 düzeyinde bulunmuştur (18). DKA tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bir takım biyokimyasal kriterler çerçevesinde konulmaktadır.

- 1) Venöz tam kan glikoz değerinin 300 mg/dl'yi aşması,
- 2) Ketonemi ve ketonüri görülmesi,
- 3) Kan pH'sının 7,30'un, bikarbonat düzeyinin 15 mEq/L'nin altında, bazaçığının -7' nin üstünde olması.

Diyabetik ketoasidozun, asidoz ve koma yapan diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bunlar hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gastrotroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylardır. DKA, çoğunlukla akut bir stres (travma, enfeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar) sonrası ortaya çıkar. DKA yukarıda belirtilen

nedenlerden birinin veya birkaçının gerçekleşmesinden sonra, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir (18,22).

2.2.7.1.2.Beyin ödemi

Semptomatik beyin ödemi DKA tedavisinin bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Sıklığı %0,7-1 civarındadır. Beyin ödeminin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte beyinde idiojenik ozmollerin artışı nedeni ile kan beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Tedavi sırasında glikoz düzeyi düşerken sodyum düzeyinin artmamasının temel neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle DKA'nın hiperozmolar, hiponatremik bir dehidratasyon olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak ozmolaritenin ani olarak düşürülmemesi gerekmektedir. Bu bağlamda kan şekerinin yavaş düşürülmesi, sıvı-elektrolit tedavisinin uzun sürede verilmesi, hipotonik sıvı verilmemesi önemli prensiplerdir (23).

2.2.7.1.3.Hipoglisemi

İnsülin almakta olan tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Ağır hipoglisemi sıklığı yılda %17 olarak rapor edilmektedir. Hafif hipoglisemilerde daha çok adrenerjik semptomlar (çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi), ağır hipoglisemilerde ise bunlara ek olarak nöroglükopeni (baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma) görülür.

Hipogliseminin sebepleri arasında ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı, ishal ya da fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon verilebilir (24).

2.2.7.1.4. Enfeksiyona eğilim

Kronik hiperglisemi sonucunda hastaların immün sistemi baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilimli olmaktadır. Enfeksiyon sırasında insülin ihtiyacı artmaktadır. Kusma ve ishale giden enfeksiyonlarda ise insülin ihtiyacı azalmaktadır (25).

2.2.7.1.5.İnsülin allerjisi

İnsülin enjeksiyonlarına karşı oluşan immünolojik bir reaksiyondur. Bunun nedenleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, amino asit yapılarının farklı olması ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelerdir (26).

2.2.7.2.Tip 1 Diyabetli hastalarda subakut komplikasyonlar

2.2.7.2.1.Lipodistrofi

İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra, lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur. Bunun en sık sebebi insülin enjeksiyonlarının aynı alana yapılmasıdır. Lipodistrofiyi önlemenin yolu allerjen özellikli insülin kullanımından kaçınmanın yanında insülini dönüşümlü bölgelere yapmaktır. Böylelikle estetik görünüm bozukluğu, insülin absorpsiyon farklılıkları ve bununla ilgili metabolik bozukluklar da önlenmiş olur (27).

2.2.7.2.2.Büyüme geriliği

Tip 1 diyabette insülinopeni sonucu gelişen intraselüler enerji teminindeki yetersizliğin büyümekte olan çocuk ve adölesan organizmasını olumsuz etkileyeceği beklenebilir. Modern diyabet bakım ve tedavisiyle daha önceki dönemde görülen büyüme geriliği, hepatomegali, obezite ve gecikmiş puberte

ile karakterize olan Mauriac sendromu gibi problemler artık görülmemektedir. Bununla birlikte Tip 1DM'nin büyüme ve puberteyi hafif derecede olumsuz etkilediği söylenebilir. Bunun nedeni, insülinle büyüme hormonunun büyümede sinerjistik etkisinin yanında büyüme hormonunun birçok basamakta etkisinin insüline bağımlı olmasıdır (28).

2.2.7.2.3. Pubertal gelişim ve menstruasyon bozukluğu

Puberteden önce tip 1 DM gelişen çocuklarda diyabetin metabolik kontrol dönemi çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim minimal olarak olumsuz etkilenmektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde diyabet gelişimi cinsel maturasyonu nisbeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda GnRH salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bir çalışmada diyabetli kızlarda menstruasyon yaşı ortalama 14,5 yıl iken, kontrol grubunda ortalama 13,9 yıl olarak saptanmıştır. Puberteden sonra diyabet gelişen ve metabolik kontrolü iyi olmayan kızlarda ise sekonder amenore gelişebilmektedir (29).

2.2.7.2.4.Hiperlipidemi

Lipid metabolizma bozuklukları diyabette sık rastlanır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi artmakta, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)düzeyi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda lipid metabolizması bozukluklarının mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda rolü olabileceğidüşünülmektedir (22).

2.2.7.2.5. Diğer subakut komplikasyonlar

Tip 1 DM'lu hastalarda kısıtlı eklem hareketleriyle karakterize daha çok bağ dokusunun nonenzimatik yolla glikozilasyonu sonucu fizyolojik elastikiyetin kaybolmasıyla diyabetik artropati gelişebilir. Emosyonel bozukluklar gibi, genelde kötü metabolik kontrollü hastalarda görülen ve çözümü multidisipliner çalışmaları gerektiren problemler de olabilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunda azalma diyabetin erken dönemlerinde gelişebilmektedir (6,22).

2.2.7.3. Tip 1 Diyabetli hastalarda kronik komplikasyonlar

Tip 1 DM'nin kronik komplikasyonları, anjiyopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonları, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı inme, miyokard infarktüsü, diyabetik kardiyomiyopati ve ekstremitte gangrenleri gibi problemlerdir. Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adolesan çağına kadar uzanmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet körlüğün önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ölüm nedenini ise aterosklerotik damar hastalığı ve onun komplikasyonlarının yanında son dönem böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi etkili bir metabolik kontrolle mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavi modaliteleriyle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv birtakım yöntemlerle mümkün olmaktadır (22,32).

2.2.7.3.1. Diyabetik nefropati

Amerika Birleşik Devletleri'nde diyaliz ihtiyacı olan hastaların yarısını diyabetik nefropati sonrası gelişen son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Diyabet hastalığı çocukluk döneminde ortaya çıkanların %50'sinde ileri yaşlarda diyabetik nefropati gelişmekte, bunların da %30'unu 31

yaşın altındaki insanlar oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda iyi bir metabolik kontrolle mikroalbuminürinin azaltıldığı, dolayısıyla diyabetik nefropati gelişiminin önlenebileceği düşünülmüştür. Proteinüri oluşmadan son dönem böbrek yetmezliği yalnızca %8 olguda gelişmektedir. Genetik faktörler diyabetik nefropati gelişiminde önemli bulunmuştur. Aile çalışmaları ilerlemiş nefropati gelişiminde bir major gen etkisinin predispozan rol oynadığını ortaya koymaktadır. Böyle etkiler, HLA-DR4 bölgesi için tanımlandığı gibi tip 1 DM ile ilişkili genlerden biri ile veya arteriyal hipertansiyonda olduğu gibi, anjiyopati gelişimini etkileyen major faktörleri regüle eden genlerle ilişkili olabilir (30,31).

2.2.7.3.2.Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, diyabetin spesifik vasküler komplikasyonlarından biridir. Prevalansı belirgin bir biçimde hastalık süresine bağlıdır. Wisconsin ve ark.(33) yaptığı diyabetik retinopati epidemiyolojik çalışmasında 30 yaşın altında tanı almış tip 1DM'li hastaların %3,6'sında, 30 yaşından sonra tanı almışların %1,6'sında körlük geliştiği bildirilmiştir.

2.2.7.3.3.Diyabetik nöropati

Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde görülen diyabetik nöropati çocukluk ve adölesan döneminde nadir görülen bir komplikasyondur. Uzun hastalık süresi, kötü metabolik kontrol diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörleridir. Yaş, cinsiyet ve sigaranın etkileri tartışmalıdır. Diyabetik nöropati gelişiminde genetiğin rolü çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Na-K ATPaz ve aldoz redüktaz ile ilgili gen polimorfizminin diyabetik nöropati gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Diyabetik nöropatinin patogenezinde otoimmüitenin rolü olduğuna dair çalışmalar olsa da elde edilen bilgiler henüz konunun aydınlatılması için yeterli düzeyde değildir. Diyabetik nöropati periferik nöropati, otonomik nöropati ve santral sinir sistemi bozuklukları şeklinde karşımıza çıkabilir. Diyabetik nöropatinin tanısını koyarken klinik semptomlar, klinik muayene bulguları, elektrodagnostik çalışmalar, kantitatif duyu testleri ve

otonomik fonksiyon testlerinden yararlanılır. Periferik nöröpatinin klinik bulguları çocuk ve adölesan döneminde çok nadir görülse de subklinik bozukluklar birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Erken periferik nöröpati tanısında klinik semptom ve bulguların değerlendirilmesinin yanında, elektrofizyolojik çalışmalardan da yararlanılır (34,35).

2.2.7.3.4. Diyabetik kalp hastalığı

Diyabette kardiyovasküler komplikasyonlar sık görülür, en yaygınları iskemik kardiyomiyopati ve sol ventrikül disfonksiyonudur. Diyabetik kardiyomiyopati ilk kez Rubler ve ark. (36) tarafından 1972 yılında postmortem bulgulara dayandırılarak bildirilmiştir. Regan ve ark. (37) yaptıkları çalışmada diyabetik köpeklerde diyabetten bir yıl sonra miyosit hasarı olmaksızın interstisyel bağ dokusu artışını göstermişlerdir. Hayvan çalışmalarından elde edilen deneysel bulgulara dayandırılarak insanlarda da diyabetteki histopatolojik anormallikleri ortaya çıkarmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. İntramiyokardiyal koroner arterlerdeki değişiklikler diyabetik hastaların diğer organlarındaki değişikliklerle benzer bulunmuş. Damar duvarında PAS+ materyalle endotelyal proliferasyon ve subendotelyal hyalin yoğunlaşması tanımlanmış ayrıca diyabetlilerin kalbinde kapiller bazal membran kalınlaşması ve kapiller mikroanevrizmalar gözlenmiştir (38,39).

Diyabette artmış kardiyovasküler hastalık prevalansı, diyabeti olmayanlara göre daha erken başlayan ve daha hızlı ilerleyen koroner ateroskleroza bağlanmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde erken mortalitenin başlıca nedeni KKH'lardır. Tip 1 DM, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetten etkilenen hastalarda ateroskleroz gelişmesinin, sağlıklı insanlara göre çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (40). Diyabette kardiyovasküler hastalıkların miyokard üzerine yaptığı olumsuz etkilerle kalp kasılma fonksiyonları bozularak diyabetik kardiyomiyopati gelişmekte ve sonuç olarak kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır. DM esasında kronik damar hastalıklarına yol açan bir modeldir. Son 20 yıldır olan klinik gözlemlerde tip 1 DM'li hastalarda kronik hipergliseminin hem mikrovasküler hem makrovasküler

komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinin en belirgin bir belirtici olduğu kanıtlanmıştır (41-44). Bu yüzden yoğun insülin tedavisi tip 1 DM'li hastaların tedavisinde önemli bir yer almıştır. Yine de en uygun yoğun insülin tedavisini alan hastalarda bile orta derecede hiperglisemi devam eder. Dalla Poza ve ark. (45) yaptığı bir çalışmada 150 tip 1 DM'li çocuğun 37'sinde karotis intima media kalınlığında artış saptanmıştır. Bu çocukların 27'sinde 2 yıl sonra IMK tekrar değerlendirilmiş; yüksek HbA1c ve yüksek sistolik kan basıncı olanlarda IMK'da artış saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise tip 1DM'li çocuklarda aortik IMK ile HbA1c ilişkili bulunmuştur (46). Sonuç olarak bu hastalarda gelişen vasküler komplikasyonların prevelansı ve insidansı diyabetli olmayan sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (47).

The Diabetes Care and Complications Trial (DCTT) ve The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)'in yapmış oldukları çalışmalarda ise iyi kan şekeri kontrolünün uzun süreli komplikasyonların gelişmesini ve ilerlemesini azalttığı belirtilmiştir (48,49).

2.3. ENDOTELİN NORMAL FONKSİYONU

Damarların biyolojik olarak aktif olan en içi tabakası, endotelial tabakadır. Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (50):

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanlarının devamlılığının sağlanması

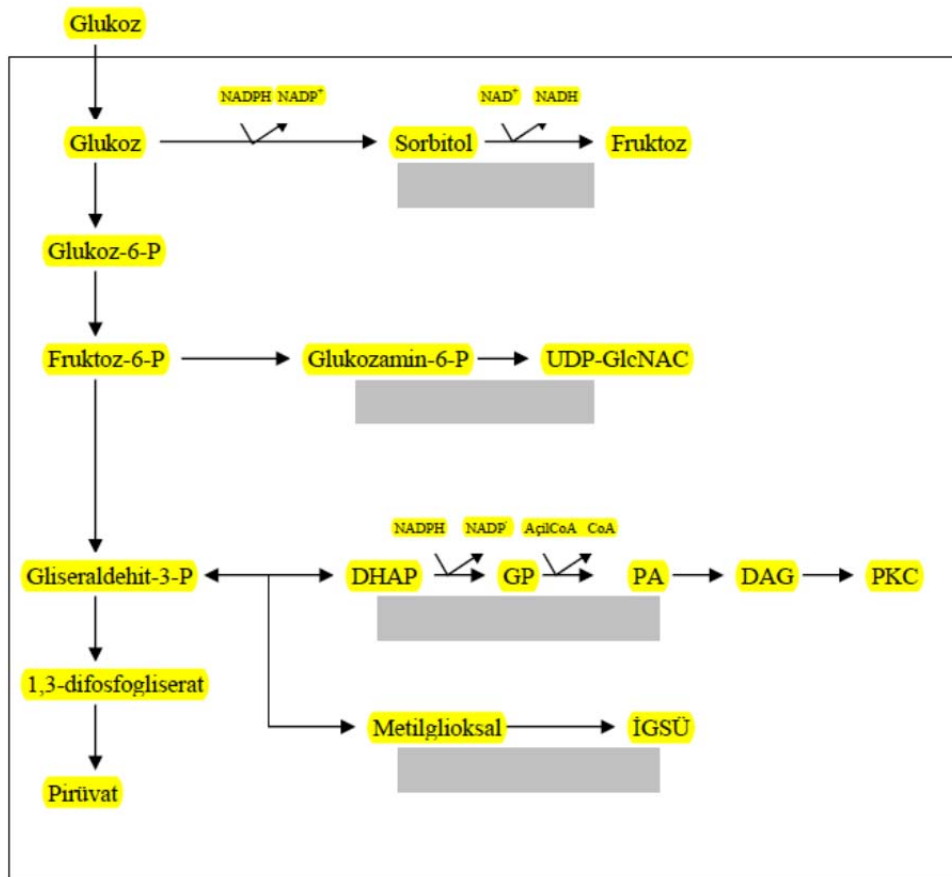
Endotel başlıca vazodilatör olarak nitrik oksit (NO) salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatör olarak NO, EKHF, PI2 dışında vazokonstriktör anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktor (PAF) salgılar (51). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI2 salgılattığı gösterildi (52,53). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel hasarlanmış ise veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (52).

2.3.1. Diyabet ve endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu çeşitli enflamatuvar öncül mediatörlerin etkisi ile vazodilatasyonda azalma ve protrombik özelliklerin artması ile meydana gelir. Endotel fonksiyonların bozulmasına yol açan hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar dışında hem tip 1 hem tip 2 DM'li hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (54-61). Diyabette damar özelliklerinin bozulmasına ve ateroskleroza yol açan çeşitli mekanizmalar vardır. İlk olarak hipergliseminin direkt endotel fonksiyonları üzerine olan toksik etkisidir (62). Glikozun transportu, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde kolaylaştırılmış difüzyon ile insülinin bağımsız olarak gerçekleşir. Düz kas hücrelerine glikozun transportu otopregülatuar mekanizmalar ile düzenlenirken, endotelde ise bu tür düzenleyici mekanizmalar yoktur. Bu

nedenden dolayı kan glikoz konsantrasyonunun artması ile endotel hücresi içerisine giren glikoz ve metabolitlerinin aşırı birikimi meydana gelir. İkinci olarak hipergliseminin endotel hücrelerinin üzerine etkisi, indirekt yoldan diğer hücrelerde üretilen vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörleri ile meydana gelir (63). Üçüncü olarak ise metabolik sendromun komponentleri de etkileyebilir (64).

Hücre içine giren glikozun artması sonucu: Poliöl yolu ile sorbitol üretiminde artış; heksosamin yolu ile glikozamin-6-fosfatta artış; protein kinaz C aktivasyonu ile diaçilgliserolün de nova sentezinde artış meydana gelir. Bunlara ilave olarak glikoz ve derivelerinin dikarbonil bileşimleri, hem hücre içinde hem hücre dışında proteinlerin lizin ve arjinin aminoasitleri ile enzimatik olmayan reaksiyona girerek ileri glikolize son ürünleri (İGSÜ) meydana getirir (Şekil 1). Bu dört mekanizma ile mitokondride reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimi ile sonuçlanır (65).



Şekil1. Hipergliseminin glikolitik yolda vasküler hasara neden olan muhtemel mekanizmaları

2.3.1.1.Sorbitol yolu

Kan şekeri yükseldiği zaman hücrelerin çoğu glikozu, aldozredüktaz ve sorbitol dehidrogenaz ile sorbitol ve fruktoza metabolize eder. Sorbitolün aşırı birikimi ile ozmotik stres meydana gelir; bu da miyoinozitol ve taurin gibi diğer ozmolatların azalmasına neden olur. Glikoz sorbitol ve fruktoza metabolize olurken NADPH NADP+'ye okside olur ve NAD⁺ NADH redüksiyonu artar. Bu durum NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat, tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Ayrıca sitozolik NADH/NAD⁺ oranının artması ile hiperglisemik hipoksi olarak isimlendirilen doku hipoksisi meydana gelir (Şekil 1) (65,66).

2.3.1.2.Diaçilgliserol/pirüvat kinaz C (DAG/PKC) yolu

Hipergliseminin indüklediği DAG/PKC yolunun aktifleşmesi ile düz kas hücrelerinde vasküler geçirgenlik artar (67). Nitrik oksit sentaz aktivitesi azalır ve endotelin-1 sentezi artar (68). Tip 4 kollagen ve fibronektin sentezinin artmasına neden olur ve sonuç olarak bazal membran kalınlaşır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonunun artmasıyla fibrinolizis bozulur. DAG/PKC yolunun bu gibi etkilerinden dolayı hücresel patolojiler meydana gelir (65). PKC glikolitik yolda dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfattan yeniden sentez edilir (Şekil 1).

2.3.1.3.Hekzosamin fosfat yolu

Bu yolun vasküler etkileri fruktoz-6-fosfattan glukozamin-6-fosfat ve daha sonra N-asetil-glikozamin oluşması sonucu meydana gelir (69). Serin ve treonin rezidüleri N-asetil-glikozamine ilave olarak SP-1 transforming büyüme faktörüne çapraz bağla bağlanır (70). PKC ve endotel nitrikoksit sentaz gibi diğer proteinler de benzer şekilde modifiye olurlar. Endotel nitrik oksit sentaz aktivitesinin bu modifikasyon sonrası azaldığı gösterilmiştir (Şekil 1).

2.3.1.4. Nonenzimatik glikooksidasyon

Hemen hemen birçok polipeptit ve makromolekül zamanla hipergliseminin uzaması ile glikooksidasyona uğrar ve posttranslasyonel değişim meydana gelir (71-74). Nonenzimatik glikolizasyon ve oksidasyon, proteinlerin serbest aminoasit N terminal grupları ile aldoz şekerlerin karbonil grupları arasındaki kondensasyon reaksiyonudur (75). Daha sonrasında erken glikolizasyon ürünleri daha ileri moleküler düzenlemeler ile İGSÜ'ler meydana gelir.

İGSÜ'ler okside olduğu zaman pentosidin ve N-karboksimetil-lizin proteinleri gibi glikookside ürünler oluşur. Ayrıca bunlara ek olarak glikolitik yolun ara ürünlerinden degradasyon ile oluşan metilglioksal, glioksal ve 3-deoksi-glikozon gibi reaktif karbonil grupların İGSÜ'lerin yapısal değişikliğine önemli bir derecede katkıda bulunduğu inanılır (Şekil 1). Karbonil stres olarakta isimlendirilen bu durumun hem diyabetli hem üremili hastalarda vasküler hasarı hızlandırdığı gösterilmiştir.

İGSÜ'ler vasküler bariyeri azaltır, vasküler adezyon molekül-1'in ekspresyonunu artırır, nitrik oksitin etkisini azaltır ve hücrel koagülan özelliklerini değiştirerek kısmen prokoagülan doku faktörü aktive olur (76-80). Bu etkiler vasküler endotel hücrelerin İGSÜ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (81). Bu reseptörler ise hücre yüzey moleküllerinin immünglobulin ailesinin bir üyesidir (82). Bu reseptörler endotel, düz kas hücreleri, mononükleer fagositler, perisitler, nöronlar, kalp kası miyositleri, hepatositler ve retinanın müller ve bipolar ganglion hücrelerinde düşük seviyede eksprese edilirler. DM gibi patolojik durumlarda ise bu reseptörlerin ekspresyonu belirgin bir şekilde artar (83,84). Diyabetteki vasküler hasara neden olan İGSÜ'ler kendi reseptörleri ile etkileşmesi sonucu artmış vasküler geçirgenlik en iyi bilinen bir özelliktir. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda beta hücrelerine toksik etkisi olan streptozosin ile tip 1 DM oluşturulmuş hayvanlarda radyoizotopla artmış vasküler kaçışın olduğu gösterilmiştir. Yukarıda da bahsedildiği gibi İGSÜ'lerin bol olduğu dokularda

kendi reseptörlerinin artış göstermesi ve devamlı bir etkileşim içerisinde olmaları kronik hücrel aktivasyon ile sonuçlanır (85).

2.3.1.5.Hiperglisemi ile ilişkili oksidatif stres

Hiperglisemi sonucu mitokondriyal süperoksit radikallerin aşırı üretimi bu yolun aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Süperoksitlerin aşırı üretimi ile glikolizden NADH'ın akımına engel olur. Bu da gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazın inhibisyonu ile gerçekleşir (86). Sonuç olarak glikolizin ara ürünleri birikir. Endotel hücre disfonksiyonu oksidatif stresin başlangıç olayı olabilir.

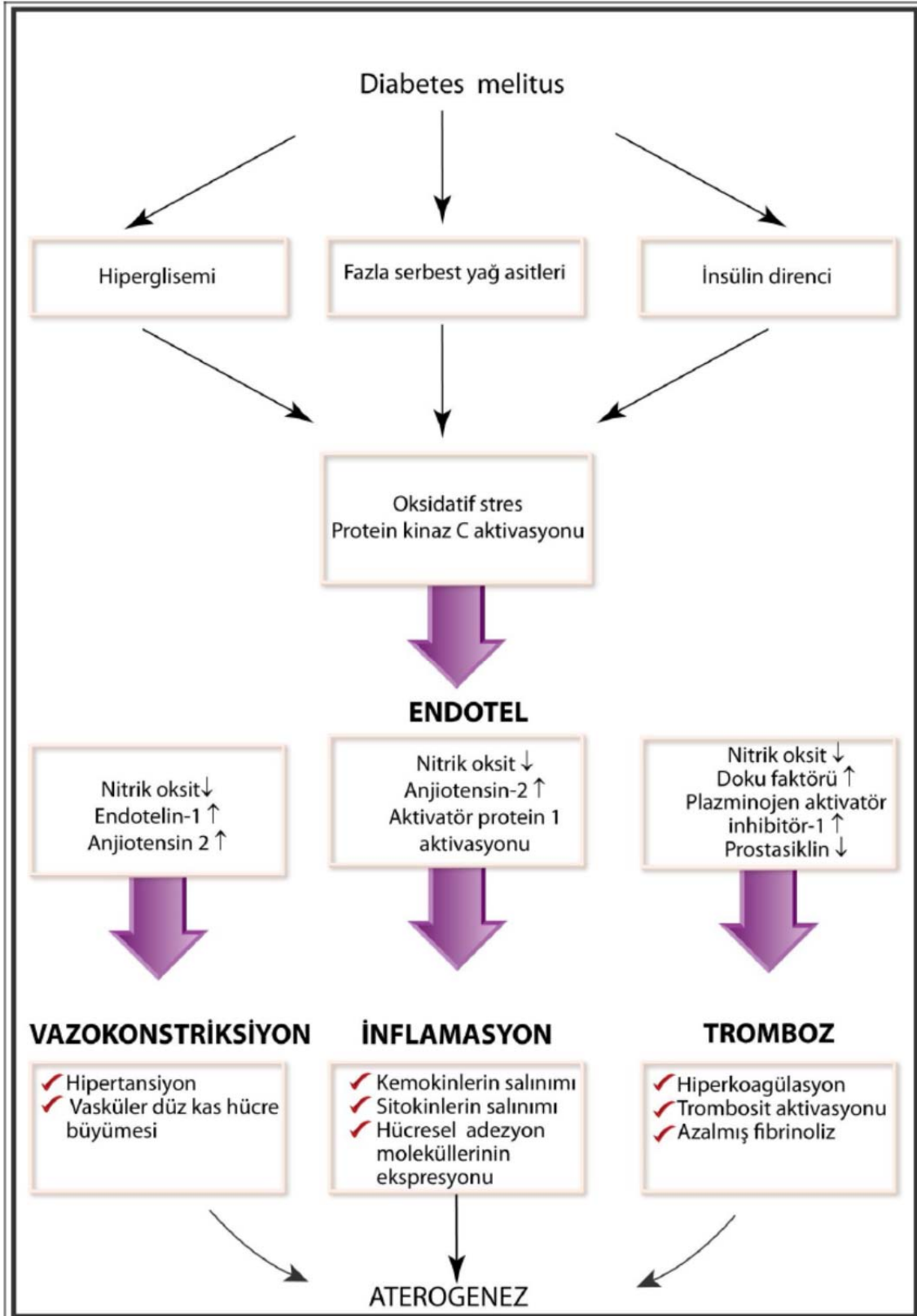
2.4. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz erken çocukluk döneminde başlayan ve genellikle erişkin döneme kadar semptomsuz bir şekilde ilerleyen kronik enflamatuar bir hastalıktır (87). Bu sistemik hastalık karotis, aorta, koroner ve periferik arter gibi büyük ve orta çaplı damarların intima tabakasını tutar. Endotelial disfonksiyon aterosklerozda en erken ortaya çıkan patolojik sistemik bozukluktur. İnsan ve hayvanlardaki patofizyolojik çalışmalarda aterosklerozdaki ilk evrenin endotelial soyulma ve hasara cevap hipotezi olduğu ileri sürülmektedir. Endotelial fonksiyon bozukluğu, endotelin normal hemostatik özelliğini kaybetmesi ile oluşan kompensatuar yanıt sonucu meydana gelir. Ateroskleroza yol açan endotelial fonksiyon bozukluğunun muhtemel nedenleri arasında serbest radikallerin artışına neden olan DM, hipertansiyon ve sigara içimi ile ayrıca genetik yatkınlık, plazma homosistein konsantrasyonlarında artış ve herpesvirüs, klamidya gibi enfeksiyöz patojenler sayılmaktadır (88-91).

2.4.1.Diyabette ateroskleroz gelişimi patogenezi

Çeşitli nedenlerle doku hasarı olduğunda endotel hücrelerinden çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri ve selektinlerin salgılanması ile hasarlı bölgeye inflamatuvar hücreler göçer. LDL'nin intravasküler birikimi oksidasyona ve inflamasyonun uyarılmasına neden olur. Monositler kemokinlerin etkisi ile makrofaja ve daha sonra da köpük hücrelerine dönüşür. Aterosklerozun ileri döneminde damar düz kas hücrelerinde proliferasyon ve kollajen birikimi oluşur. Böylece aterosklerotik plak oluşumu tamamlanır (92).

Diabetes mellitusta ateroskleroz patogenezinde inflamasyon, endotelial disfonksiyon ve prokoagülan yollar önemli rol oynamaktadır (Şekil 2). Hiperglisemi, serbest yağ asitleri ve insülin direnci oksidatif strese yol açarak ve protein kinaz C aktivasyonu yaparak endotelden ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleri ve E-selektin salınımına neden olur. Bu moleküller bölgeye monositlerin gelmesine neden olur. Monositler proliferer olur ve TNF- α , CRP, IL-1, IL-6, IL-18, interferon- γ gibi inflamasyon belirteçlerini salgılar. Endotelden salgılanan nitrik oksit vazodilatasyonun yanı sıra arter duvarına lökositlerin adezyon ve migrasyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve trombositlerin adezyon ve agregasyon inhibisyonu gibi önemli görevler yapar. Diyabetli bireylerde endotelden nitrik oksit salınımının azalması ve anjiotensin-2 salınımının artması aterosklerozda inflamasyon ve vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca endotelden salınan nitrik oksitin ve prostasiklinin azalması, doku faktörünün ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in artması prokoagülan bir durum yaratır. Artmış koagülasyonun yanı sıra trombosit aktivasyonu, azalmış fibrinoliz, fibrinojen ve faktör 8 gibi koagülasyon faktörlerinin artışı da ateroskleroza katkıda bulunur. Adiponektin ise antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir molekül olarak görev yapar. Endotel hücrelerinde TNF- α bağımlı hücre adezyonunu ve VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu inhibe eder (92).



Şekil 2. Diyabetes mellitusda aterogenez patogenezi

Aterosklerozun ilerlemesinde inflamasyonun yanı sıra reaktif oksijen ürünleri de önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda hipergliseminin heparanaz-1 üretimini ve heparan sülfat proteoglikan yıkımını artırarak oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (93). Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içimi de oksidatif strese katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres sonucu oluşan süper oksit anyonları vazokonstriktör olarak fonksiyon yapar; NO ile birleşerek oldukça reaktif olan peroksinitrat oluşturur. Oksidatif stres ayrıca oksidize LDL üretimini uyarak aterogenezi hızlandırır. HDL molekülleri ise damar duvarında kolesterolün katabolizması ve transportunu yaparak ateroskleroza önler (94,95). Aynı zamanda proinflamatuvar fosfolipidleri yıkıma uğratan paraoksonaz-1 enzimini içeren antioksidan enzimler sayesinde ateroskleroza karşı görev yapar. HDL molekülleri ayrıca endotel hücrelerinden sitokinler tarafından salgılanan lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltırlar. Dolayısıyla düşük HDL düzeyleri olan bireylerde damar içi antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikler azalmaktadır (92).

Endotel hücreleri doku faktörünü fizyolojik şartlarda ekprese etmezler. Ancak TNF- α , IL-1 β ve CD40 ligand gibi çeşitli sitokinler doku faktörü ekspresyonunu uyabilir. Trombin, oksidize LDL, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), serotonin veya histamin endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunu uyaran diğer mediatörlerdir. Ayrıca doku faktörü ekspresyonu doku faktör yolak inhibitörü adı verilen bir mediatör ile de düzenlenir. Artmış sitokin düzeyleri ile karakterize inflamatuvar süreç monosit, köpük hücre, endotel hücresi ve damar düz kas hücrelerinde bulunan doku faktörü ekspresyonunu uyarır ve koagülasyon süreci başlamış olur (96,97).

Diyabetes mellitusta ateroskleroz patogenezinde tromboza yatkınlık önemli rol oynar. PAI-1, fibrinojen, faktör 7 ve von Willebrand faktörlerinin düzeyleri artması ile endojen fibrinoliz bozulmuştur (98,99). Diyabetli hastalarda trombosit aktivasyonu sonucu trombosit adezyonu ve agregasyonu artmıştır. Yapılan çalışmalarda diyabetli 13 hastalarda aktif trombosit adı verilen CD62 ve CD63 pozitif trombositlerin sağlıklı kontrollere göre artmış sayıda bulunduğu gösterilmiştir. Aktif trombositler yeni tanı almış insülin bağımlı diyabetli

hastalarda dahi saptanmıştır (100). Aktif trombositlerde kollajen, trombin ve trombosit aktive edici faktör uyarısı ile adezyon ve agregasyonda artış saptanmıştır. Dolayısıyla, trombosit fonksiyonundaki anormallikler ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. Trombosit aktivasyonu kapiller damarlarda mikroembolilerde artışa ve daha önceden var olan vasküler lezyonlarda ilerlemeye neden olmaktadır (101,102).

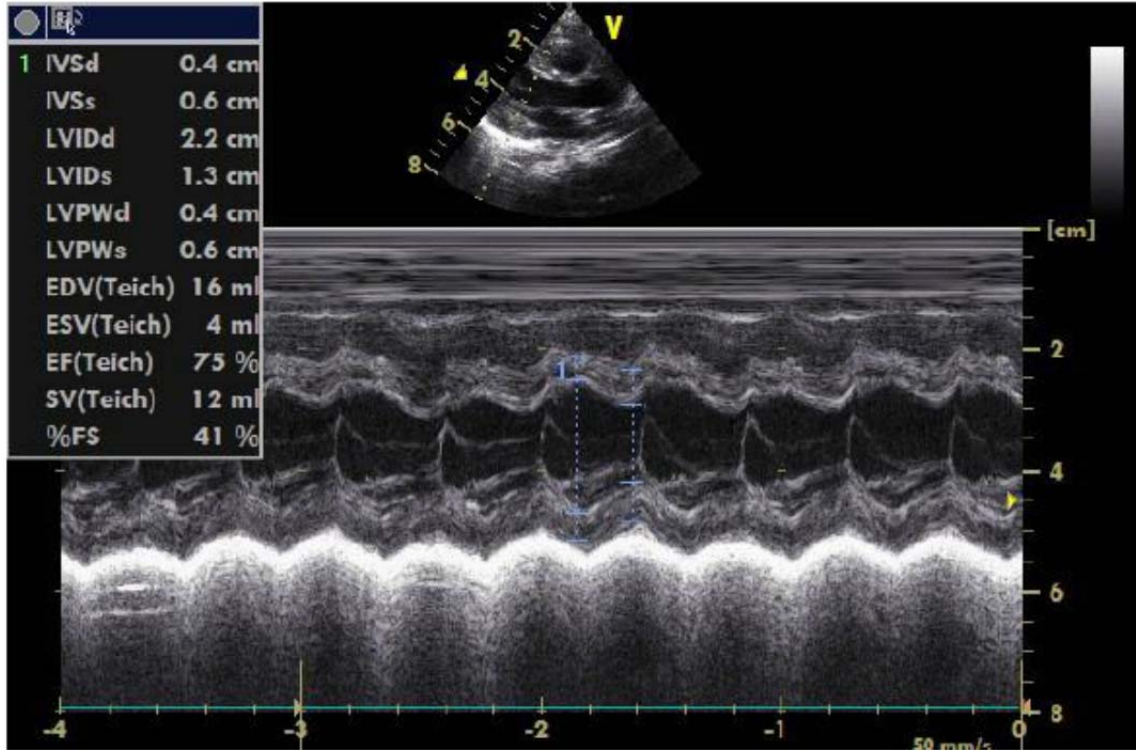
2.5.EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi (EKO) kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak incelenmesidir. Ses dalgalarının iletilmesini sağlayan bir alet (transdüser) aracılığıyla yapılır. Transdüser göğüs duvarının değişik yerlerine uygulanarak kalbin duvarları ve kapakları değişik pozisyonlarda incelenir. 1954 yılında İsveç'te Edler ve Hertz ultrason ile özellikle mitral kapağa ait ilk kayıtları gerçekleştirdiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde Joyner ve Reid Pensilvanya Üniversitesi'nde 1960'ların başında kalp muayenesinde ultrasonu kullanmaya başladılar. İki boyutlu (2B) inceleme 1970'lerin ortalarında kullanıma girmiştir (103).

Diyagnostik ultrasonografi en az 2 MHz frekansa ihtiyaç duyar, ses frekansı arttıkça ses dalgasının vücut içinde ilerleyebildiği mesafe azalır. Ancak görüntü rezolüsyonu frekans arttıkça iyileşmektedir. EKO ile kalbin 2 boyutlu, 3 boyutlu M-mode ve Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır (103).

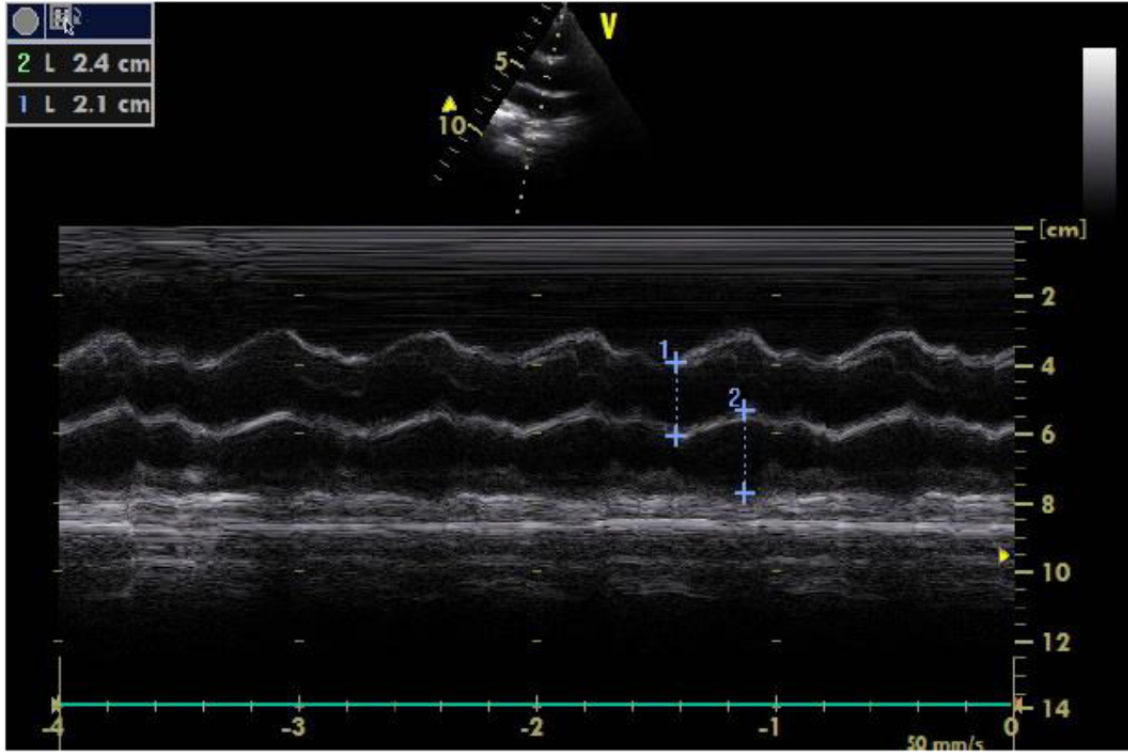
EKO incelemesi transtorasik standart pencere (parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal) ile başlar. Bu pencerelerde kalbin kısa ve uzun ekseninde çok sayıda görüntü incelenir. Uzun eksen kalbin tabanından apekse sagittal veya koronal kesiti, kısa eksen ise uzun eksene dik olan kesiti tanımlar. Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu 2B EKO ile incelenir. Kalbin kantitatif çap, alan, hacim gibi ölçümleri 2B veya 2B yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden yapılır. Sol ventrikül çapları 2B EKO rehberliğinde M-mode EKO ile papiller kas seviyesinde ve parasternal uzun aks pozisyonunda ölçülür

(Şekil 3). Sol ventrikül kavitesinin uzun çapı, alanı ve hacminin 2B ekokardiyografi ile tespitinin standardizasyonu Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından sağlanmıştır.



Şekil 3. M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarının ölçümü.

Sol atriyum büyüklüğü de geleneksel olarak parasternal uzun aks penceresinden ölçülebilir (Şekil 4). Çocuk kardiolojisinde sıklıkla bu ölçüm kullanılır. Fakat sol atriyum uzunlamasına genişleyebileceğinden bu kesitte yanlışlıkla olduğundan daha düşük ölçülebilir. Sol atriyum büyüklüğü ve sol atriyum basıncı diyastolik fonksiyonlar ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, endokard ile epikard arasındaki dikey uzaklıktır. M-mode yöntemiyle ölçülür. Parasternal uzun eksen pozisyonunda elde edilen kesitler kullanılır (104).



Şekil 4. İki boyutlu ekokardiyografi rehberliğinde parasternal uzun aks penceresinden M-mode ekokardiyografi ile aort ve sol atriyum kesitlerinin ölçümü.

Ventriküller arası septum kalınlığı, sağ-sol ventrikül endokardı arasındaki uzaklıktır. Parasternal uzun eksen konumunda aort kapağının altından M-mode yöntemiyle, EKG de R dalgasına tekabül eden yerden ölçülür (104).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede değerli bir metottur. Bunun için sistol sonu (LVSSH) ve diyastol sonu (LVDSH) ventrikül hacimlerinin hesaplanması gereklidir.

$$EF = \frac{LVDSH - LVSSH}{LVDSH} \times 100$$

EF değerleri kalp hızından, kontraktiliteden, ön yükten ve ard yükten etkilenir. EKO ile EF ölçümlerinin birkaç kez tekrarlanıp ortalama değerlerinin alınması daha doğru bir yaklaşımdır. Çocuklarda EF>%60 normal değer olarak kabul edilse de bu kesin bir değer değildir. Kullanılan yöntem ve cinsiyete göre farklı değerler söz konusudur. Koroner arter hastalığı, sistemik hipertansiyon, miyokarditler, kardiyomiyopatiler, hipotiroidi, nöromusküler hastalıklar, sistemik

lupus eritematozus gibi çok çeşitli durumlarda sol ventrikül EF'si düşük bulunabilir (105,106).

Fraksiyonel kısalma (FS), M-mode veya iki boyutlu EKO ile ölçülebilir. Fraksiyonle kısalma, sistol sonu (LVSSG) ve diyastol sonu sol ventrikül genişlik (LVDSG) değerlerinin ölçülmesi ile hesaplanır.

$$FS = \frac{LVDSG - LVSSG}{LVDSG} \times 100$$

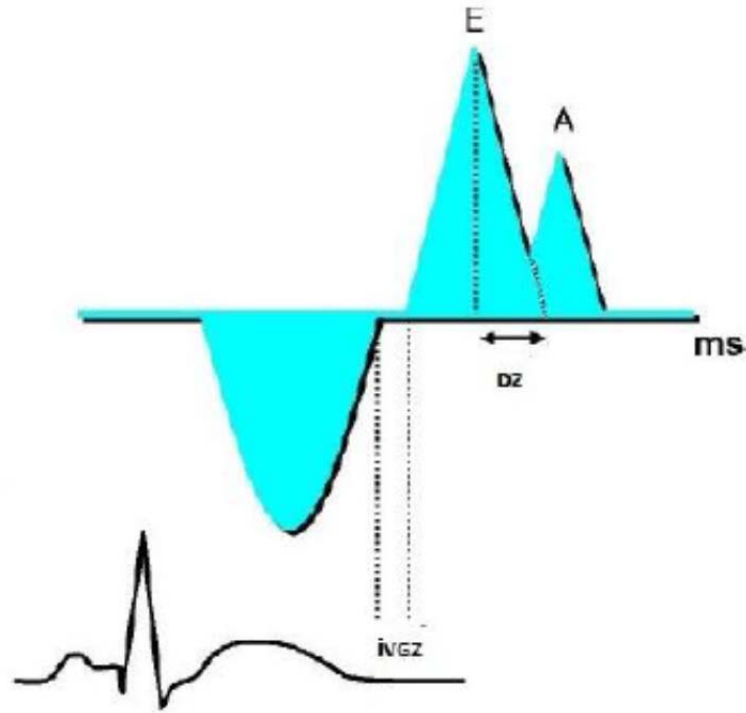
Çocuklarda fraksiyonel kısalma, yaş ilerlemesine paralel olarak meydana gelen kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. FS'nin normali 36 ± 4 'dur (108,109).

2.5.1.Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Diyastol aort kapağının kapanmasından, mitral kapağın kapanmasına kadar olan dönem olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahat ve egzersizde normal diyastolik basıncını, 12 mmHg'nın üzerine çıkarmadan sağlayabilmesi olarak tanımlanmaktadır (107).

Normal mitral akım, sol atriyumdan sol ventriküle doğru olan bifazik akımdır. Sağlıklı kişilerde ilk dalga mitral E dalgası adını alır. E dalgası, mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile sol ventriküle hızlı doluşunu gösterir (erken diyastolik). İkinci dalga A dalgası olarak adlandırılır ve atriyum sistoli (geç diyastolik) ile oluşur (Şekil 5). A dalgası volüm ve hız olarak E dalgasından küçüktür. Genç ve sağlıklı kişilerde E/A oranı >1 olup, nadiren adölesanlarda ve genç yetişkinlerde $E/A > 2$ olabilir. İlerleyen yaş ile birlikte ventrikülün doğal sertleşmesi ile beraber relaksasyon gecikmeye başlar. Bu durumda, E dalgasının hızı belirgin azalırken, A dalgasının hızı ise artar (107).Doppler transmitral akıma dayandırılarak diyastolik disfonksiyon için dereceleme sistemi önerilmektedir. Gerçekten de miyokarddaki tutulumun zamanla ilerlemesiyle transmitral akımında değiştiği gösterilmiştir. E/A oranı, İVGZ ve DZ'deki değişimlere göre dört karakteristik anormal LV diyastolik dolum paterni

tanımlanmaktadır. Birinci evre gecikmiş relaksasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede hafif sol atriyum genişlemesi görülebilir. İkinci evre normal doppler parametrelerine benzeyen pseudonormal paterndir. Üçüncü ve dördüncü evre restriktif paterndir. Dördüncü evredeki diyastolik fonksiyon bozukluğu geri dönüşümsüzdür. Restriktif paternde hastalar genellikle semptomatiktir ve prognozu kötüdür (108-110).



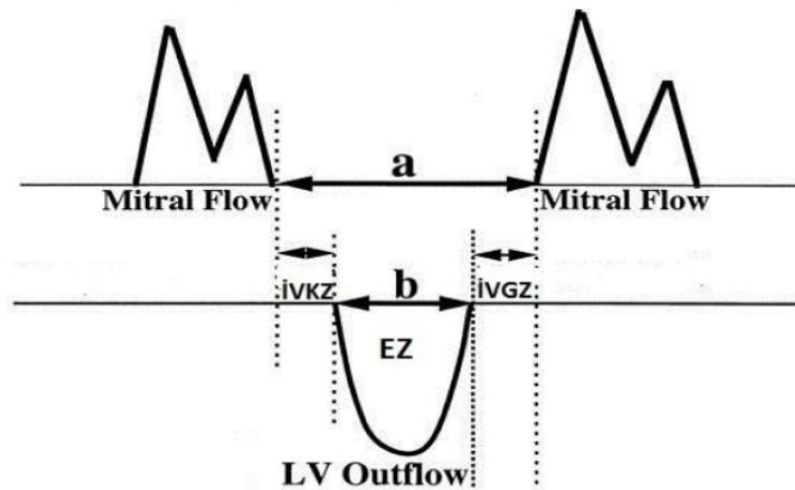
Şekil 5. Diyastolik mitral akımının pulsed wavedoppler kaydının şematik görünümü

DZ: Deselerasyon zamanı, **İVGZ:** İzovolumetrik gevşeme zamanı, **E:** Erken diyastolik dalga, **A:** Gec diyastolik dalga, **ms:** milisaniye

2.5.2.Miyokardiyal performans indeksi (Tei)

MPI (Tei indeksi) ilk kez Tei ve ark. (111) tarafından 1995 yılında dilate kardiyomyopatili bir grup hastaya uygulanarak yayınlanmıştır. Kalp yetmezliğinde sıklıkla sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu birlikte bulunur. Ejeksiyon fraksiyonu tek başına bu hastaların klinik seyirleri hakkında bilgi vermez ve ventrikülün şekil değişiklikleri veya endokard sınırının tam belirlenemeyişine bağlı olarak doğru ölçülemeyebilir. Diyastolik disfonksiyonu

tespit etmede yardımcı olan mitral doluş akım hızları da karışabilir, çünkü bu hızlar ön ve ard yük değışiklikleri ile taşikardiden belirgin şekilde etkilenirler. Kardiyak fonksiyonları değerdendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPI bu zorlukları ortadan kaldıracabilecek bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir. Tei ve arkadaşlarının öne sürdüğü indeks normal Doppler EKO incelemesi ile kolaylıkla elde edilebildiğinden ayrıca ön-ard yük değışikliklerinden, kalp hızı ve kan basıncı değışikliklerinden etkilenmediğinden klinik kullanımda yaygın olarak kullanılmaktadır (111).



Şekil 6. Nabızlı doppler ekokardiyografi ile TEI indeksi ölçümü

a: atriyoventriküler kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süre, **b:** semilunar kapaktan geçen akım süresi, **EZ:** ejeksiyon zamanı, **İVKZ:** izovolumetrik kasılma zamanı, **İVGZ:** izovolumetrik gevşeme zamanı, **LV:** Sol ventrikül

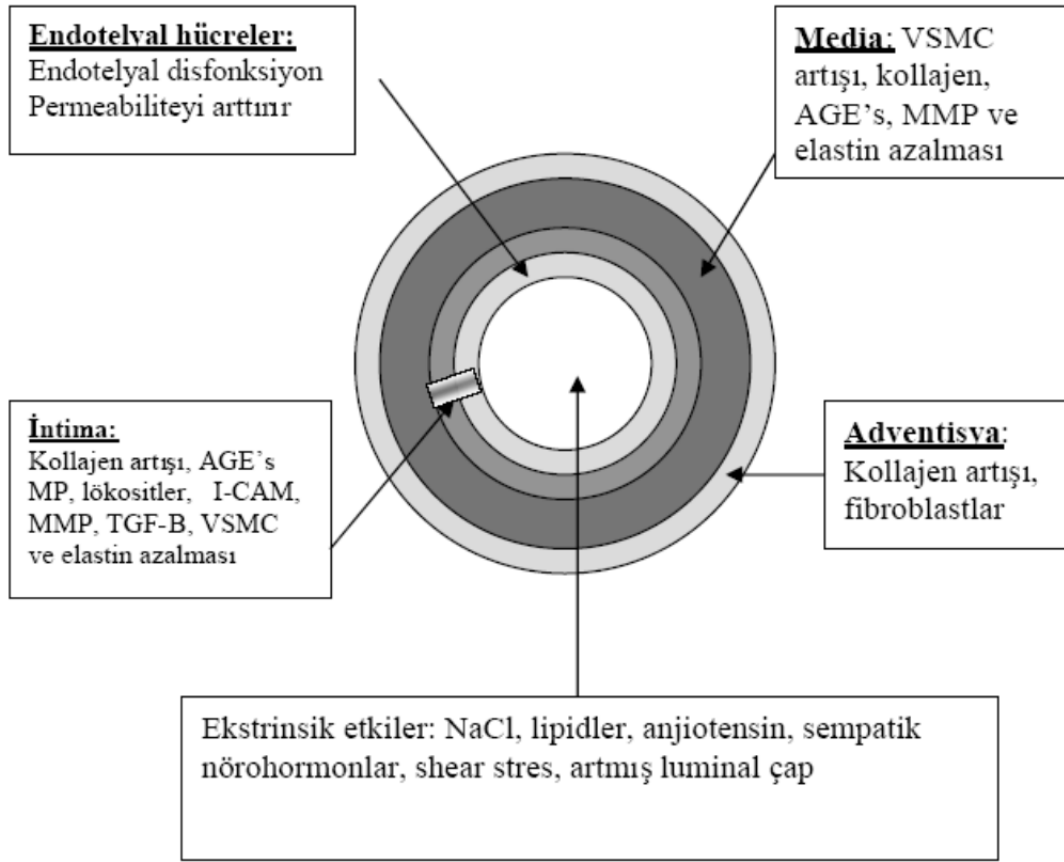
‘a’ değeri atriyoventriküler kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süredir. Ejeksiyon zamanı (EZ) (‘b’ değeri) semilunar kapaktan geçen akım süresidir (Şekil 6). Ventrikül fonksiyonunu değerdendirmeye yarayan Tei indeksi izovolümik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır. Tei indeksi şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Tei indeksi} = \frac{a-b}{b}$$

2.5.3.Aort elastikiyeti ölçümü

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan, yağlı birikimlerin aorta, koroner arterler ve karotis arterlerinde biriktiği patolojik bir durumdur (112,113). Artmış arteriyel sertliğin major belirleyicisi yaş olmakla beraber kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, DM, sigara kullanımı gibi) arter duvar sertleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Bununla beraber artmış duvar sertliğindeki en önemli etmen aterosklerozdur. Arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Çocuklarda ateroskleroza ve buna bağlı risk faktörlerini erken belirlemek ileriye yönelik kardiyovasküler riskleri azaltmaya faydalı olacaktır. Yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler risklerin arttığı obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi özel durumlarda aorta ve koroner arterlerde aterosklerozun çocukluk çağında başladığı bildirilmektedir (112-114). Çocuklarda çoğunlukla aterosklerotik plak olmadığından dolayı B-mode yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) ile karotiste anatomik tabakalar kolaylıkla ayırt edilebilir. Arterde intima bölümü luminal kenar sınırının bittiği yerde başlar ve media ile adventisia sınırında biter (115). Buradaki genişleme ve düzensizleşme yaşla birlikte artmakla beraber risk gruplarında daha hızlı artışlar göstermektedir.

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 7). Bu damarsal değişiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (116). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (117-119).



Şekil 7. Arteryal sertlik oluşum mekanizmaları

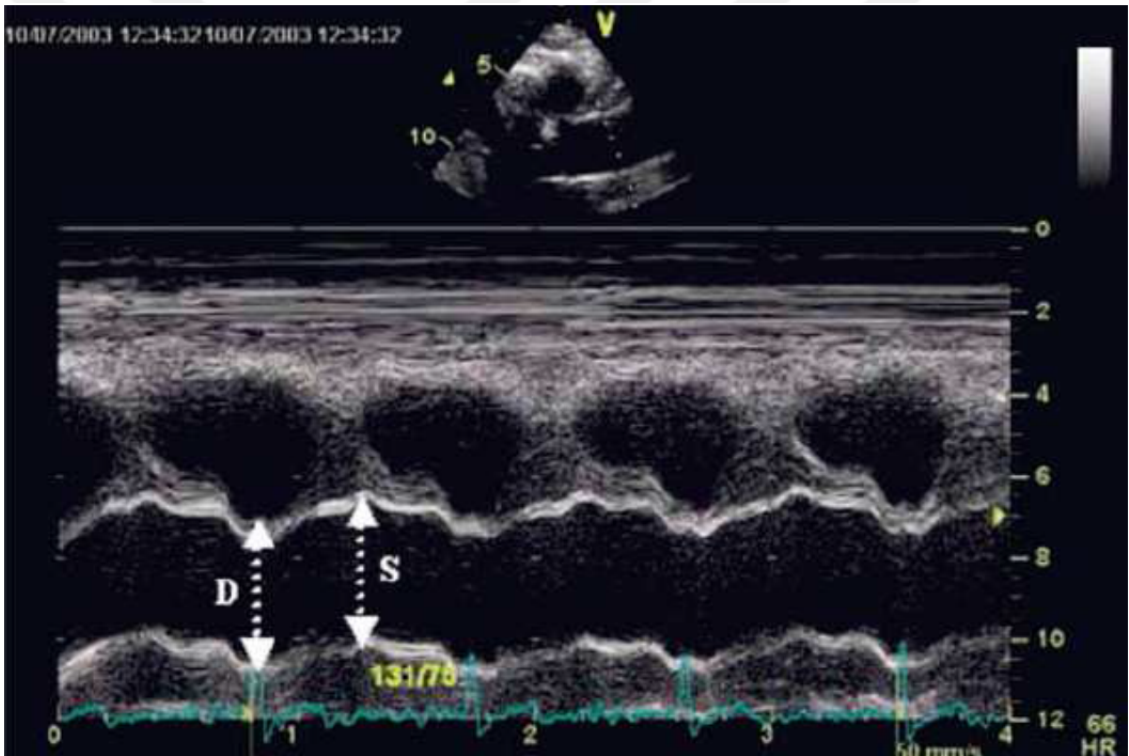
Noninvaziv ultrasonografik bir metod olan karotis intima media kalınlığı ölçümü erişkinlerde kolay yapılabilen, özellikle miyokard infarktüsü ve inme gibi hastalıkların riskini belirlemede kullanılabilen çok önemli bir metottur (120). Çocuklarda da karotis intima media kalınlığı ölçümü obezite, diabetes mellitus ve dislipidemi gibi hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (121). Aort elastikiyeti karotis arterlere göre daha zor görüntülenmesinden dolayı henüz klinik kullanımı sınırlıdır. Aort elastikiyeti ölçümü esnasında aortun sistolik ve diastolik çapları ölçülmektedir. Aort çap ölçümü aort kapağının 3 cm üzerinden hesaplanmaktadır. İç aort çapı sistol ve diastolde ön aort duvarın arka kenarı ile

arka aort duvarının ön kenarı arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanmaktadır. Sistolik aort çapı (AOS) aort kapağının tam açıldığı esnada, diyastolik aort çapı (AOD) ise elektrokardiyografinin QRS piki esnasında ölçülmektedir (Şekil 8). Aort elastikiyeti aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmaktadır (122).

$$\text{Aort gerilimi} = \frac{\text{AOS} - \text{AOD}}{\text{AOD}} \times 100$$

Nabız basıncı = sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı,

$$\text{Aort elastikiyeti} = \frac{2 \times \text{Aortgerilimi}}{\text{Nabızbasıncı}}$$



Şekil 8. Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.

Diyabetli çocuklarda ateroskleroz riski yüksek olmakla beraber özellikle diyabet yaşı ve süresi ile ilgili olarak bu değerin arttığı bildirilmektedir (123). Özellikle retinopati ve komplikasyonlu diyabetik çocuklarda bu değerin daha da arttığı bildirilmektedir (124). Diyabetik çocukların izleminde kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi aşamasında aort elastikiyeti ölçümü yer almaya

başlaması gerekli olabilir. Diyabetik hastalarda normal popülasyon ile karşılaştırıldığında 2-10 kat artmış ateroskleroz riski vardır. Tip 1 DM’de subklinik ateroskleroz döneminde bütün arteriyal yatakta artmış intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu vardır (125). Aort elastikiyeti azalması koroner arter hastalığı ve daha sonra oluşabilecek kardiyovasküler hastalık için öngörü belirteçidir.

Çocukluk çağında birçok hastalık grubun da aort elastikiyeti değerleri araştırılmıştır. Bu araştırmanın ileri yaşamda nasıl bir kardiyovasküler risk artışı yaptığını gözlemlemek için daha büyük ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak noninvasiv ve güvenilir bir ölçüm olan aort elastikiyeti ölçümünün KVH açısından riskli gruplarda düzenli aralıklarla yapılması mutlak fayda getirecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde, tip 1 diyabetes mellitus tanısıyla en az 4 yıl süre ile takip edilen 31 hasta üzerinde yapıldı. Etik Kurul'dan gerekli onay alınarak ve tüm hasta ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek ve onayları alınarak çalışmaya başlandı.

Çalışma grubundaki hastaların 17'si kız (%54,8), 14'ü erkek (%45,2) idi. Kontrol grubunu ise 8'i kız (%42,1), 11'i erkek (%57,9) olmak üzere toplam 19 sağlıklı çocuk oluşturdu. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamaları 11,2 yıl iken, kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması 10,9 yıldır. Kontrol grubu Genel Pediatri Bilim Dalı, genel çocuk polikliniğine üfürüm veya göğüs ağrısı nedeniyle başvuran çocukların 9 tanesi, sistemik bir hastalığı olmaması ve yapılan ekokardiyografisinde kardiyak bir patoloji saptanmaması üzerine kontrol grubuna dahil edildi. 10 çocuk ise tez çalışması için gönüllü olarak çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ilk başvuruda boy, kilo, bel çevresi, karın çevresi ve arteriyel tansiyon değerleri alındı. Hasta grubun laboratuvar tetkiklerinden trigliserid, total kolesterol, LDL ve HgbA1c testleri tarandı.

Tüm antropometrik ölçümler tek bir kişi tarafından ölçüldü. Çocukların boyları duvara tespit edilmiş boy ölçme cetveli ile ayakkabısız olarak ayakta ölçüldü. Tüm tartılar çocuklar ayakta iken sıfır ayarı sabit olan tek bir baskülde alındı.

Sistolik ve diyastolik kan basınçları, aynı sfingomanometre kullanılarak ve aynı kişi tarafından sol kolun 2/3'ünü kaplayan manşon ile 20 dakikalık dinlenmenin ardından 10 dakikalık aralarla 2 kez ölçülerek ortalamaları alındı. Sistolik kan basıncı sesin ilk duyulmaya başlandığı andaki, diyastolik basınç ise seslerin azalıp kaybolduğu andaki basınç olarak alındı.

3.2. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME

Tüm hastalarda Vivid E9 XD Clear ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografik parametreler elde edildi. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonu (E/A), miyokardiyal performans indeksi (Tei) ve aort çapı ile ilgili parametreler Doppler ve M-mode izlemelerle ölçüldü. Tüm hastaların sistolik fonksiyonları ile ilgili parametreleri end diyastolik volüm (EDV), end sistolik volüm (ESV), ejeksiyon fraksiyonu (EF), stroke volüm (SV) ve fraksiyone kısalma (FS) hesaplandı. Aort elastikiyeti değerini hesaplamak için aort çapı ölçüldü. İç aort çapı sistol ve diastolde ön aort duvarın arka kenarı ile arka aort duvarının ön kenarı arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı. Aort çapları aort kapağı seviyesinin 3 cm üzerinden parasternal uzun eksenle M-mode izleme ile ölçüldü. Aort çapı ölçümleri M5Sc matris probe kullanılarak yapıldı. Sistolik aort çapı (AOS) aort kapağı tam olarak açıldığı zaman, diyastolik aort çapı (AOD) ise elektrokardiyogramın QRS piki esnasında ölçüldü. Aortun elastik özellikleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Aort gerilimi} = \frac{\text{AOS} - \text{AOD}}{\text{AOD}} \times 100$$

Nabız basıncı = sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı,

$$\text{Aort elastikiyeti} = \frac{2 \times \text{Aortgerilimi}}{\text{Nabızbasıncı}}$$

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi test edildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı. Bulgular $\pm$ SD kullanılarak verildi ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

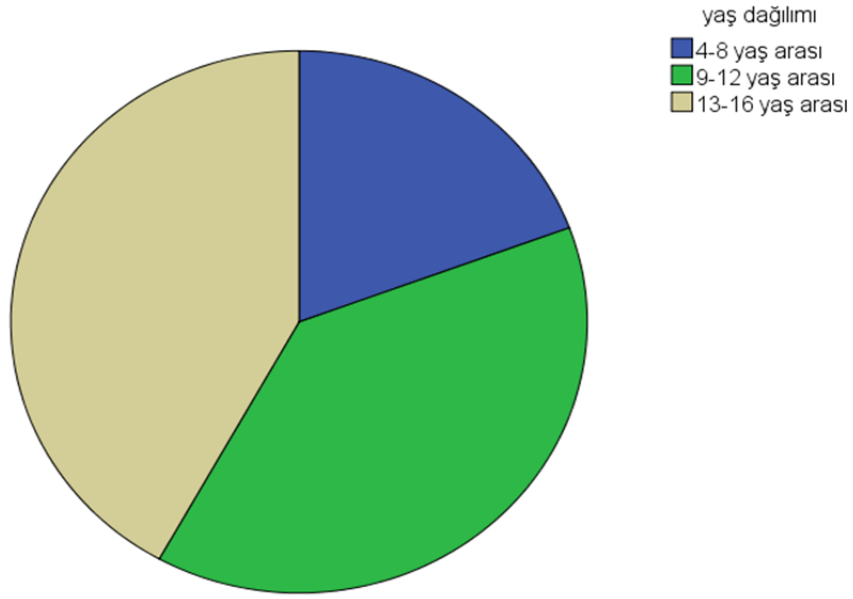
Çalışmaya 14 erkek, 17 kız toplam 31 (4-16 yaş) tip 1 DM hastası (DM), 11 erkek, 8 kız toplam 19 (5-16 yaş) sağlıklı çocuk (kontrol) alındı. İki grupta da yaş dağılımı, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve beden kitle indeksi benzerdi ($p>0.05$) (Şekil 9, Şekil 10). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların temel karakteristik özellikleri

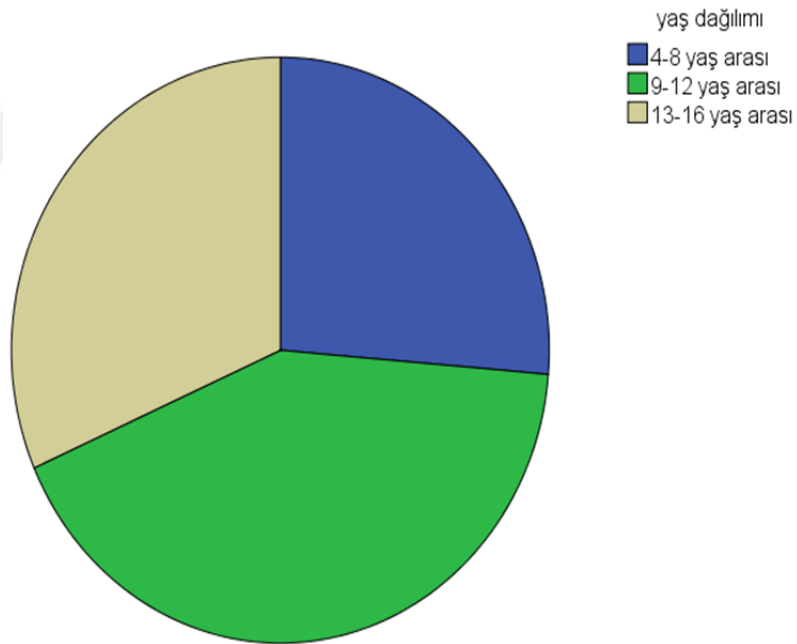
	DM (n=31)	KONTROL (n=19)	p
Yaş (yıl)	11.25 ± 3.65	10.92 ± 3.13	0.706
Cins (erkek) %	45.2	57.9	
Cins (kız) %	54.8	42.1	
Boy (cm)	143.03 ± 21.99	139.66 ± 18.63	0.566
Kilo (kg)	41.83 ± 18.35	35.49 ± 14.31	0.180
Bel çevresi (cm)	69.32 ± 12.29	63.68 ± 10.66	0.094
Kalça çevresi (cm)	81.25 ± 15.32	76.21 ± 11.88	0.199
BMI (kg/m ²)	19.36 ± 3.90	17.37 ± 2.88	0.061
Sistolik KB (mmHg)	105.16 ± 13.13	102.63 ± 9.91	0.444
Diyastolik KB (mmHg)	66.77 ± 9.08	62.63 ± 8.05	0.100
Nabız basıncı (mmHg)	38.38 ± 9.34	40.00 ± 6.66	0.481

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

BMI: beden kitle indeksi, **KB:** kan basıncı.



Şekil 9. DM grubu yaş dağılımı



Şekil 10.Kontrol grubu yaş dağılımı

Gruplar arasında sistolik fonksiyon parametrelerinden EDV, ESV, EF, FS, SV ölçümleri açısından da istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sistolik fonksiyonların karşılaştırılması

	DM (n=31)	KONTROL (n=19)	p
EDV (ml)	59.12 ± 17.86	65.15 ± 19.23	0.277
ESV (ml)	16.48 ± 4.17	20.47 ± 7.82	0.051
EF (%)	72.00 ± 7.73	68.52 ± 10.79	0.231
FS (%)	41.03 ± 7.04	38.21 ± 7.89	0.210
SV (ml)	43.35 ± 15.56	44.89 ± 15.51	0.736

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

EDV: end diyastolik volüm, **ESV:** end sistolik volüm, **EF:** ejeksiyon fraksiyonu, **FS:** fraksiyone kısalma, **SV:** stroke volüm.

Aort elastikiyeti hesaplamak için ölçülen AOS ve AOD iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Miyokardiyal performans indeksi, diyastolik fonksiyon ve aort elastikiyeti değerleri de kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 11). Aort gerilimi değeri ise DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı (**$p=0.013$**) (Şekil 12).

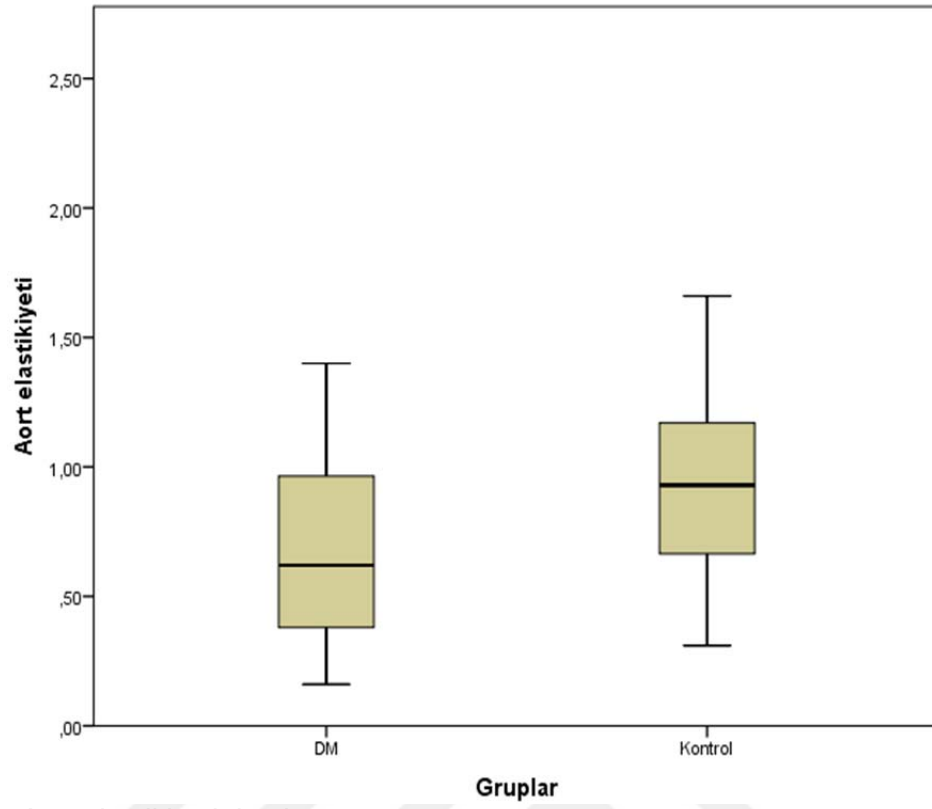
Tablo 5. M-mode ölçümlerin karşılaştırılması

	DM (n=31)	KONTROL (n=19)	p
AOS (cm)	2.20 ± 0.29	2.15 ± 0.28	0.619
AOD (cm)	1.95 ± 0.26	1.82 ± 0.29	0.133
Aort gerilimi (%)	12.69 ± 5.98	18.92 ± 9.06	0.013*
Aort elastikiyeti ($\text{cm}^2 \times \text{dyn}^{-1} \times 10^{-6}$)	0.71 ± 0.43	0.93 ± 0.42	0.059
Tei indeksi	0.29 ± 0.13	0.29 ± 0.12	0.930
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.81 ± 0.46	2.08 ± 0.52	0.071

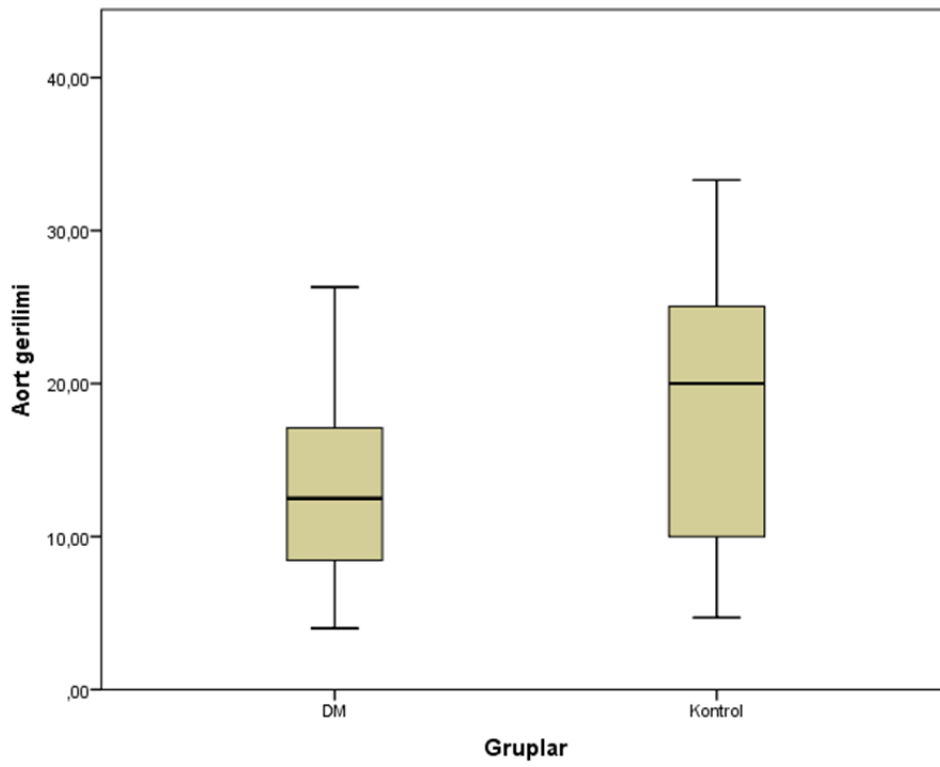
* ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

AOS: sistolik aort çapı, **AOD:** diyastolik aort çapı, **E/A:** diyastolik fonksiyon **Tei:** (miyokardiyal performans indeksi)



Şekil11. Aort elastikiyeti dağılımı



Şekil 12. Aort gerilimi dağılımı

Tüm DM hastaları Çocuk Endokrinoloji Kliniği tarafından en az 4 yıldır takipli ve insülin tedavi rejimi almaktaydı. Hastaların çekilen EKG'lerinde ritm bozukluğu saptanmadı. Hastaların diyabet süresi ortalama 6,6 yıl, HbA1c değerleri ortalama %9,5 idi. Hastalar diyabet süresi ve HbA1c değerlerine göre gruplandırılarak diyabet süresinin ve glisemik kontrolüne aort elastikiyetine olan etkisi araştırıldı (Tablo 6). Hastalardan 10'unun (%32,2) kolesterol düzeyi, 6'sının (%19,3) trigliserit düzeyi ve 7'sinin (%22,5) LDL düzeyi yüksek olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 6. Hastaların diyabet süresi ve HbA1c değerine göre dağılımı.

DM süresi (yıl)	≥ 7 (n=15)	<7 (n=16)
HbA1c (%)	>9 (n=12)	≤ 9 (n=19)

Tablo 7. Hastaların lipid profili

	≥200 mg/dL	<200 mg/dL	Ortalama değer
Kolesterol	(%32,2)	(%67,8)	115.77
Trigliserit	(%22,5)	(%77,5)	186.54
	≥129 mg/dL	<129 mg/dL	
LDL	(%19,3)	(%80,7)	162.03

Hastalar kendi aralarında HbA1c değerlerine ve diyabet sürelerine göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında aort gerilimi, aort elastikiyeti, Tei indeksi ve diyastolik fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8, Tablo 9).

Tablo 8. Diyabet süresine göre karşılaştırma

	DM süresi ≥7 yıl (n=15)	DM süresi <7 yıl (n=16)	p
Aort gerilimi (%)	13.06 ± 7.38	12.35 ± 4.53	0.752
Aort elastikiyeti (cm ² xdyn ⁻¹ x10 ⁻⁶)	0.68 ± 0.43	0.74 ± 0.44	0.599
Tei indeksi	0.29 ± 0.15	0.28 ± 0.12	0.787
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.78 ± 0.49	1.84 ± 0.44	0.717

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tei: miyokardiyal performans indeksi, **E/A:** diyastolik fonksiyon

Tablo9.HbA1c değerlerine göre karşılaştırma

	HbA1c ≤ %9 (n=12)	HbA1c >%9 (n=19)	p
Aort gerilimi (%)	15.22 ± 6.23	11.09 ± 5.38	0.072
Aort elastikiyeti (cm ² xdyn ⁻¹ x10 ⁻⁶)	0.86 ± 0.48	0.62 ± 0.38	0.130
Tei indeksi	0.30 ± 0.12	0.28 ± 0.14	0.755
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.88 ± 0.54	1.76 ± 0.41	0.512

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tei: miyokardiyal performans indeksi, **E/A:**diyastolik fonksiyon

Gruplar kendi aralarında kız ve erkek olarak ayrıldı. Hastalar arasında aort elastikiyeti, aort gerilimi, Tei indeksi ve diyastolik fonksiyon değerlerinin cinsiyete göre dağılımı yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10.Cinsiyete göre karşılaştırma

	DM		p
	KIZ (n=17)	ERKEK (n=14)	
Aort gerilimi	11.60 ±6.78	14.01 ± 4.75	0.257
Aort elastikiyeti (cm ² xdyn ⁻¹ x10 ⁻⁶)	0.66 ± 0.47	0.77 ± 0.38	0.215
Tei indeksi	0.32 ± 0.12	0.25 ± 0.14	0.185
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.73 ± 0.49	1.91 ± 0.41	0.282

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tei: miyokardiyal performans indeksi, **E/A:**diyastolik fonksiyon

Çalışmaya katılan tüm çocuklar cinsiyete göre iki gruba ayrıldı. Cinsiyet grupları kendi aralarında karşılaştırıldı. Kontrol grubu kızları ile DM'li kızlar karşılaştırıldığında aort elastikiyeti, aort gerilimi, diyastolik fonksiyon ve Tei indeksi değerleri benzerdi (p>0.05) (Tablo 11). Erkekler arasında yapılan karşılaştırmada diyastolik fonksiyon ve Tei indeksi değerleri benzerdi (p>0.05). Aort elastikiyeti ve aort gerilimi değerleri ise DM'li erkeklerde kontrol grubu

erkeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu(**p=0.01**) (**p=0.01**) (Tablo 12).



Tablo 11.Kızlar arasında karşılaştırma

	KIZ		
	DM (n=17)	KONTROL (n=8)	p
Aort gerilimi (%)	11.60 ± 6.78	12.18 ± 7.26	0.852
Aort elastikiyeti (cm ² xdyn ⁻¹ x10 ⁻⁶)	0.66 ± 0.47	0.59 ± 0.28	0.887
Tei indeksi	0.32 ± 0.12	0.25 ± 0.11	0.199
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.73 ± 0.49	1.96 ± 0.44	0.247

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tei: miyokardiyal performans indeksi, **E/A:**diyastolik fonksiyon

Tablo 12.Erkekler arasında karşılaştırma

	ERKEK		
	DM (n=14)	KONTROL (n=11)	P
Aort gerilimi (%)	14.01 ± 4.75	23.82 ± 6.93	0.010*
Aort elastikiyeti (cm ² xdyn ⁻¹ x10 ⁻⁶)	0.77 ± 0.38	1.18 ± 0.31	0.010*
Tei indeksi	0.25 ± 0.14	0.32 ± 0.12	0.207
Diyastolik fonksiyon (E/A)	1.91 ± 0.41	2.16 ± 0.57	0.230

* (p<0.05) istatiksel olarak anlamlı.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tei: miyokardiyal performans indeksi, **E/A:**diyastolik fonksiyon

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün olmayan nedenlerle hasarlanması sonucu gelişen insülin yetersizliği ve biyokimyasal olarak hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insülitis tablosudur. Klinik bulgular immünolojik bozukluklar meydana geldikten sonra aylar, yıllar süren bir prodromal dönemin arkasından belirmektedir. Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7-15 yaşlarıdır. Dünyada beş yaşcivarındaki genel prevalans 1/1430, 16 yaş civarında ise 1/360 civarındadır (1,10).

DM, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörüdür. DM'da primer miyokardiyal hastalık diyabetik kardiyomiyopatidir. Diyabetik kardiyomiyopati ilk kez 1972 yılında Rubler ve ark. (36) tarafından yapılan bir çalışmada otopsi verilerine dayanarak tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda diyabetik hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri olmadan yaygın olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir (126,127). Ekokardiyografi diyabetik kardiyomiyopati ve diyabet ilişkili miyokardiyal disfonksiyon tanısında önemli bir yere sahiptir. Diyabetik kardiyomiyopati, erken evrede sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını bozmadan diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan Doppler EKO diyastolik performansı değerlendirmede güvenilir, noninvaziv, kolay uygulanabilen bir tanı aracıdır. Nabızlı Dopplerde mitral kapaktan karşıya geçen transmitral akım bifazik patern göstermektedir, erken akım (E) erken diyastolik dolum sırasında ve geç akım (A), atriyal kontraksiyonsırasında oluşur. Doppler transmitral akıma dayandırılarak diyastolik disfonksiyon için dereceleme sistemi önerilmektedir. Gerçekten de miyokarddaki tutulumun zamanla ilerlemesiyle transmitral akımında değiştiği gösterilmiştir. Raev ve ark. (128) yaptıkları bir çalışmada asemptomatik, 157 adölesan tip 1 diyabetik hastalarda korunmuş sistolik fonksiyonlarla birlikte %27 oranında diyastolik disfonksiyon saptamışlar. Riggs ve ark. (129) yaptıkları

çalışmada tip 1 diyabetli 20 adölesanın bulgularını 16 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve E/A oranını diyabetik grupta anlamlı olarak düşük bulmuşlar. Abd El Dayem ve ark. (130) tip 1 diyabetli çocuklarda yaptıkları çalışmalarında diyabetik grupta %47,9 oranında diyastolik fonksiyon bozukluğu saptamışlar. Al-Biltagi ve ark. (131) 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 30 tip 1 diyabetli ve 30 sağlıklı çocuk karşılaştırıldığında diyabetli grupta E/A oranının önemli oranda düşük olduğunu, sol ventrikül EF değerinde yine hasta grupta kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında önemli olarak düşük olduğu saptanmış. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında sistolik fonksiyon parametreleri (EDV, ESV, EF, FS, SV) ve diyastolik fonksiyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızda E/A oranını ortalama değer olarak hasta grubunda daha düşük saptadık. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasada çalışmamızda diyabet hastalarında diyastolik fonksiyonun bozukluğunun olduğunu düşünmekteyiz. Bizim hasta grubumuzda da diyastolik fonksiyonun sistolik fonksiyona göre daha erken etkilendiğini düşünüyoruz. Bu da diyabetik kardiyomiyopatide diyastolik fonksiyonun daha erken bozulduğunu desteklemektedir.

Miyokardiyal performans indeksi hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları gösteren bir parametredir. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan Tei indeksi izovolümik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır. Çocuklarda Tei indeksi değeri 0.4'un altındadır (111). Tei indeksi hem konvansiyonel Doppler hem de doku Doppler ölçümlerinden hesaplanabilmektedir. Tei indeksi, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ventriküler geometri, kan basıncı ve kalp hızı gibi değişikliklerinden etkilenmemektedir. Tei indeksi birçok klinik durumda önemli bir değere sahiptir. Daha önce yapılan birçok çalışmalarda kardiyak amiloidoz, primer pulmoner hipertansiyon ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili bulunmuştur (132,133). Orem ve ark. (134) tip 2 diyabetli 123 hastada yaptıkları çalışmada diyabet hastalarında Tei indeksi değerini daha yüksek saptamışlar. Erdoğan ve ark. (135) tip 2 diyabet hastalarında yaptıkları benzer çalışmada Tei indeksi değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında Tei indeksi açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptamadık. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunan çalışmalara baktığımızda daha çok hasta sayısı ile yapılmış çalışmalar olduğunu gördük. Biz çalışmamızı 31 hasta ile yaptık. Bizim çalışmamızda aort geriliminin daha erken bozulduğunu gördük. Tei indeksi anomalisinin daha geç olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmaların gerek olduğunu düşünüyoruz.

Ateroskleroz ve aortun elastik parametrelerinde bozulma muhtemelen tüm damarları kapsayan genel bir süreçten kaynaklanmaktadır. Bu durumda birinin patogenezinde rol alan faktörün diğerinde de rol alması, aortun elastik parametrelerinde bozulma ile ateroskleroz arasında güçlü sinerjistik bir ilişki olduğunu göstermektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu ile beraber düz kas hücre proliferasyonu, lipid, kollajen, elastin, proteoglikan birikimi ile ortaya çıkan ateroskleroz, arteriyal ve arteriolar duvardaki konsantrik hiyalin kalınlaşmayı ifade eder. Endotel fonksiyon bozukluğu vazokonstriksiyona sebep olarak damar yatağındaki kompliyansı azaltır. Ateroskleroz ilerledikçe tunika media kalınlaşır ve tunika intima daha sert hale gelerek arteriyal elastisiteyi azaltır. Aortik elastikiyetin özellikle büyük arterlerin elastikiyetinin incelenmesi son zamanlarda kolayca kullanılabilen noninvaziv değerlendirme tekniklerinin gelişimi ile hız kazanmıştır. Burada büyük arterlerden kastedilen aorta ve ana dallarıdır ki bunlar radial ve brakial arterler gibi daha küçük ve daha kaslı periferik arterlerden ayırt edilir. Proksimal büyük arterlerdeki elastisitenin nedeni, santralden periferik arterlere gidildikçe azalan damar duvarlarındaki yüksek elastin, kollajen oranıdır. Aortik duvarın mekanik özelliklerini gösteren aort elastikiyeti ve aort gerilimi parametreleri gerici basınca karşı aortun çapındaki değişimle ilişkilidir. Aort elastikiyetindeki azalmanın santral nabız basıncında artışa yol açtığı, bunun da duvar gerilimini arttırdığı, artan duvar geriliminin de endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir (136,137). Aort elastikiyeti birçok farklı hastalık grubunda değerlendirilmiştir. Sucu ve ark.(122), 2009 yılında nörokardiyojenik senkoplu hastalarda aort elastikiyetini ve aort gerilimini düşük olarak saptamışlar. Elalmış ve ark. (138) 2014 yılında yaptıkları çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda aort elastikiyetini düşük olarak saptamışlar. Huveark.(139) 1996 yılında yaptığı

çalışmada tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda aort elastikiyetinin azaldığı saptanmış.Çiftel ve ark. (140) 2014 yılında yaptığı bir çalışmada 42 tip 1 diyabetli çocuk ile 40 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış. Bu çalışmada hasta grupta aort gerilimi ve aort elastikiyeti istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olarak saptanmış. Yine aynı çalışmada hasta grupta Tei indeksi artmış olarak bulunmuş. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu arasında aort elastikiyeti açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptamadık ama hasta grubunda aort elastikiyeti değerleri ortalama değer olarak daha düşük saptadık.Bu da tip 1 diyabetli hastalarda ateroskleroza yatkınlık olduğunu desteklediğini ve daha geniş kapsamlı çalışmaların gerek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda aort gerilimini hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olarak saptadık. Aort geriliminin ateroskleroz gelişiminde bir ön belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

HbA1c, serumda bulunan hemoglobinin non-enzimatik yolla glikoz ile birleşmesinden oluşmaktadır ve 8-12 haftalık serumdaki ortalama glikoz seviyesini göstermektedir. İlk olarak Rahbar ve ark. (141) 1969 yılında yaptıkları bir çalışmada DM'li hastalarda HbA1c'nin yükseldiğini gösterilmişlerdir. Diyabetin erken tanısı ve metabolik kontrolün sağlanması ile birçok komplikasyonun önlenebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren HbA1c testinin önemi büyüktür. 'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes' (ISPAD) tarafından 2007 yılında DM'ta glisemik kontrolün HbA1c'ye göre;<%7,5 iyi kontrollü,%7.5-9suboptimal kontrollü, %9 ve üzeri kötü kontrollü olarak sınıflandırılması önerilmiştir (142). Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları çoğunlukla kötü kontrollü grupta görülmektedir. Bizde çalışmamızda kardiyak komplikasyonları değerlendirirken hastaları HbA1c düzeyini %9 olarak sınır aldık ve diyabetli hastaları HbA1c düzeyine göre %9'un altı ve üstü olarak iki gruba ayırdık. Biz yine çalışmamızda hastalık süresinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla hastalar hastalık süresi 7yıl üstü ve altı olacak şekilde iki gruba ayırdık.Lärvisalo ve ark. (143) 45 tip 1 diyabet hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu ileyaptığı bir çalışmada; karotis arter İMK'da ve LDL düzeyinde, diyabet süresi ile birlikte artış olduğu bulunmuş ve bunun endotelial

disfonksiyonun önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Harrington ve ark. (46) 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 66 tip 1 DM'li çocuk ile 32 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış. Tip 1 DM'li çocuklarda aortik IMK artmış olarak saptanmış ve HbA1c düzeyi ile aortik IMK arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Oliveira Alvim ve ark. (144) 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 1675 hastada HbA1c seviyesi ile arteriyel sertlik arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Biz çalışmamızda hastaları HbA1c değerlerine göre ve diyabet süresine göre karşılaştırdığımızda aort elastikiyeti, aort gerilimi, Tei indeksi ve diyastolik fonksiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ama HbA1c değeri yüksek olan ve diyabet süresi uzun olan grupta aort elastikiyeti ortalama değer olarak daha düşük saptadık. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda glisemik kontrolün ve hastalık süresinin diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. İlgili diğer çalışmalara baktığımızda hasta sayılarının daha fazla olduğunu gördük. HbA1c'nin daha uzun süre takip edildiği, daha fazla hasta sayısının olduğu geniş kapsamlı çalışmalar gerektiğini düşünüyoruz.

Gostomzyk ve ark. (145) yaptığı çalışmada karotis arterde aterom plaklarının erkeklerde daha erken yaşta görüldüğü saptanmıştır. Tell ve ark. (146) yaptığı çalışmada yaşın karotis plak kalınlığını artırdığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada erkeklerde daha fazla plağa rastlanmıştır. Biz çalışmamızda hastaları cinsiyet olarakta sınıflandırarak değerlendirme yaptık. Hastaları kendi içlerinde kızlar ve erkekler olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptamadık. Hasta kızlar ile sağlıklı kızları karşılaştırıldığımızda anlamlı bir fark saptamadık. Hasta erkekler ile sağlıklı erkekleri karşılaştırıldığında hasta erkeklerde aort elastikiyeti ve aort gerilimi anlamlı olarak düşük saptadık. Bunun da erkeklerin ateroskleroza kızlardan daha yatkın olduklarını destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tip 1 DM'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre aort elastikiyeti ortalama değeri daha düşük olarak saptandı.
2. Tip 1 DM'li çocukların sağlıklı çocuklara göre aort gerilimi daha düşük olarak saptandı.
3. Tip 1 DM'li erkeklerde sağlıklı erkeklere göre aort elastikiyeti ve aort gerilimi değeri daha düşük olarak saptandı. Erkeklerin kızlara göre ateroskleroza daha yatkın olduğunu saptandı.
4. Tip 1 DM'li çocuklarda da erişkinler gibi diyabetik kardiyomiyopati gelişebileceği gözlemlendi.
5. Diyabetik kardiyomiyopatide literatürlerdeki gibi sistolik fonksiyonlardan önce diyastolik fonksiyonlarda bozulma yaptığı saptandı.
6. Noninvaziv, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilen Doppler ekokardiyografi yöntemleri erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adölesanlarda da diyabetik kardiyomiyopatiyi saptamada etkili bir yöntemdir.
7. Özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların glisemik kontrolün düzeltilmesi, düzenli olarak kardiyak muayenelerinin, tetkiklerinin yapılması, ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.
8. Asemptomatik diyabetik kardiyomiyopatinin çocuk ve adölesan hastalarda sık olarak saptanmasından dolayı, Çocuk Endokrinoloji Klinikleri'nde rutin uygulanandiyabetik nefropati ve diyabetik retinopati taramaları gibi diyabetik kardiyomiyopati açısından da düzenli olarak değerlendirilmesini önermekteyiz.

9. Çalışmamızda tek bir HbA1c düzeyi ile hastaların glisemik kontrol durumları değerlendirilmiştir. Çocuk ve adölesan hastalarda uzun süreli HbA1c takibinin yapıldığı, ventrikül fonksiyonlarının belli zaman aralıklarında değerlendirildiği ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 2011:1968-1997.
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman III WP, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. JAMA. 1999;281:727-735.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998;338:1650-1656.
4. Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am Heart J. 1991;122:695-700.
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diab Care. 2007;30:162-172.
6. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. Diabet Med. 2005;22:999-1004.
7. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the muscatine study. Circulation. 2001;104:2815-2819.

8. Saka N, Baş F. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertuęrul T (eds). Pediyatri (4th ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010:1625-1647.
9. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101:2271–2276.
10. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2008;374-421.
11. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolescent. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1994;5:380-384.
12. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. In Kahn CR, Weir GC (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th Ed), Lea&Febiger; Malcen, PE, USA. 1994;201-215.
13. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10:62-71.
14. Günöz H, Oraltay İř, Güven P. National Working Group for child and adolescent diabetics, *Nutrition and metabolism*, 1999;12:232-233.
15. Eisenbarh GS, Buse BJ. Type I Diabetes Mellitus. In: Melmed S, Polonsky PS, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed). Philadelphia: WB Saunders Company 2011:1436-1462.
16. Atkinson MA, Macleren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331:1428-1433.
17. Uękun-Kitapęı A, Tezic T, Fırat S, Sipahi T, Barrier R, Edwards LJ, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1633-1640.

18. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1993;309:159-164.
19. American Diabetes Association: The 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*. 2002;25:5–20.
20. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–1350.
21. Ronald J, Koenig BS, Charles M, Peterson MD, Robert L, Jones MD, et al. Correlation of glucose regulation and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1976;295:412-420.
22. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR; EURODIAB PCS Group. Differing Associations of Lipid and Lipoprotein Disturbances With the Macrovascular and Microvascular Complications of Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:2071-2077.
23. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D, Greene S. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:16-22.
24. Limbert C, Schwingshandl J, Haas J, Roth R, Borkenstein M. Severe hypoglycemia in children and adolescents with IDDM: frequency and associated factors. *J Diabetes Complications*. 1993;7:216-220.
25. Bagdade JD. Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. *ActaEndocrinol Suppl (Copenh)*. 1976;205:27-34.
26. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med*. 2013;30:977-985

27. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubbrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Clin Diabetes*.2015;33:40-48.
28. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelata MC, Fan J, Frost RA, et al. Effect of insulin on the IGF system in children with new onset insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1312-1317.
29. Saterno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:721-724.
30. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carison ME. Blood glucose control and albuminuria in type- 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1991;119:178-182.
31. Wirta O, Pasternack A, Lasppala P, Turjanmaa V. Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non insulin dependent diabetic subjects. *Clin Nephrol*. 1996;45:10-17
32. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study II. *Diabetes*.1990;39:1116-1124.
33. Charles M, Clancy JR. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999;22:570-573.
34. Heesom A, Millward A, Dermaine AG. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:213-216.
35. Boggetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonfanti R, Chiumello G. Microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10:587- 592.
36. Rubler S, Dlugash J, Yüceoğlu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*.1972;8:595-602.

37. Regan TJ, Ettinger PO, Khan MI, Jesrani MU, Lyons MM, Olderwurtel HA, et al. Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. *Circ Res*. 1974;35:222-237.
38. Ledet T. Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia*. 1968;4:268-272.
39. Fisher VW, Barner HB, Leskiw L. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes*. 1979;28:713-719.
40. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:463-524.
41. Cohen AJ, McGill PD, Rossetti RG, Guberski DL, Like AA. Glomerulopathy in spontaneously diabetic rat. Impact of glycemic control. *Diabetes*. 1987;36:944-951.
42. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Engl J Med*. 1984;311:365-372.
43. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
44. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
45. Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP, Bechtold S. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:129-133.

46. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2010;156:237-241.
47. Giugliano D, Ceriello A, Polisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-267.
48. Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287:2563-2569.
49. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
50. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-638.
51. Liu X, Takeda N, Dhalla NS. Troponin I phosphorylation in heart homogenate from diabetic rat. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1316:78–84.
52. Fuchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*. 1980;288:373-376.
53. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75:71-74.
54. Monnink SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med*. 2002;50:19-24.
55. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic

- heart failure: role of xanthineoxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. 2002;106:3073-3078.
56. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1189-1197.
 57. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF Jr, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:2392-2398.
 58. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Vlentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001;103:1238-1244.
 59. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation*. 2002;106:3037-3043.
 60. Endemann DH, Pu Q, De Ciuceis C, Savoia C, Virdis A, Neves MF, et al. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2004;43:399-404.
 61. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990;323:22-27.
 62. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–820.
 63. Kofler S, Nickel T, and Weis M. The role of cytokines in cardiovascular diseases: focus on endothelial response to inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108:205–213.

64. Cacicedo JM, Yagihashi N, Keaney JF Jr, Ruderman NB, Ido Y. AMPK inhibits fatty acid-induced increases in NF- κ B transactivation in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324:1204-1209.
65. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:143-159.
66. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 1975;26:521-536.
67. Williams B, Gallacher B, Patel H, Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Diabetes*. 1997;46:1497-1503.
68. Chen S, Apostolova MD, Cherian MG, Chakrabarti S. Interaction of endothelin-1 with vasoactive factors in mediating glucose-induced increased permeability in endothelial cells. *Lab Invest*. 2000;80:1311-1321.
69. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes*. 1998;47:170-178.
70. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:12222-12226.
71. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:255-270.
72. Ruderman NB, Williamson JR, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J*. 1992;6:2905-2914.

73. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of senescence cross-link from human extracellular matrix: implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem.* 1989;264:21597-21602.
74. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. Accumulation of Maillard products in skin collagen in diabetes and aging. *Ann N Acad Sci.* 1992;663:421-422.
75. Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids.* 2003;25:275-281.
76. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. *J Clin Invest.* 1994;94:110-117.
77. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J Clin Invest.* 1996;97:1422-1428.
78. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy: soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1996;97:238-243.
79. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of VCAM-1 in cultured human endothelial cells and in mice. *J Clin Invest.* 1995;96:1395-1403.
80. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptormediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med.* 1989;170:1387-1407.

81. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of AGEs: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest.* 1994;70:138-151.
82. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for Advanced glycation and products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1521–1528.
83. Schmidt AM, Yan SD, Stern DM. The dark side of glucose. *Nat Med.* 1995;1:1002-1004.
84. Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, Greten J, Abel M, Sido B, et al. Expression of receptors for advanced glycation and products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol.* 1995;146:688-694.
85. Williamson JR, Chang K, Tilton RG, Prater C, Jeffrey JR, Weigel C, et al. Increased vascular permeability in spontaneously diabetic BB/W rats and in rats with mild versus severe streptozotocin-induced diabetes. Prevention by aldose reductase inhibitors and castration. *Diabetes.* 1987;36:813-821.
86. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84:489-497.
87. Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, Zafar MU, Hutter R, Sanz J, et al. Update in atherothrombotic disease. *Mt Sinai J Med.* 2004;71:197-208.
88. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
89. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973;180:1332-1339.

90. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1976;295:369-377.
91. Ross R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis*. 1981;1:293-311.
92. Stratmann B, Tschoepe D. Atherogenesis and atherothrombosis-focus on diabetes mellitus. *Best Pract Endocrinol Metab*. 2009;23:291-303.
93. Rao G, Ding HG, Huang W, Le D, Maxhimer JB, Oosterhof A, et al. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced heparanase-1 production and heparan sulphate proteoglycan degradation in human and rat endothelial cells: a potential role in the pathogenesis atherosclerosis. *Diabetologia*. 2011;54:1527-1538.
94. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II. *Circulation*. 2001;104:2498-2502.
95. Tall AR, Jiang X, Luo Y, Silver D. 1999 Georghe Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1185-1188.
96. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:2839-2843.
97. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.
98. Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:241-252.
99. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003;29:44-52.

100. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2:16-23.
101. Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, Gries FA. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19:122-128.
102. Packham MA, Mustard JF. The role of platelets in the development and complications of atherosclerosis. *Semin Hematol.* 1986;23:8-26.
103. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria BK. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med.* 2007;35:309-313.
104. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58:1072-1083.
105. Seward JB. Assessment of ventricular systolic function. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (eds). *The echo manual* (2nd ed). Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999;37-57.
106. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. In: Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's Echocardiography* (6th ed). Lippincott: Williams-Wilkin 2005;138-180.
107. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:49-55.
108. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab.* 2003;29:455-466.
109. Airaksinen KE, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, Huikuri HV, Korhonen U, Pirttiaho H, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by Doppler echocardiography. *Diabetes Care.* 1989;12:159-161.

110. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 198;12:426-440.
111. Jurko A Jr, Jurko A, Minarik M. Doppler-derived myocardial performance index in healthy children. *Bratisl Lek Listy.* 2011;112:77-79.
112. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr.* 2011;170:719-729.
113. Bland J, Skordalaki A, Emery JL. Early intimal lesions in the common carotid artery. *Cardiovasc Res.* 1986;20:863-868.
114. Levent E, Atik T, Darcan S, Ulger Z, Gökşen D, Ozyürek AR. The relation of arterial stiffness with intrauterine growth retardation. *Pediatr Int.* 2009;51:807-811.
115. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes.* 1994;43:634-639.
116. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2566–2572.
117. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107:490-497.
118. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000;275:39027-39031.

119. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000;86:50-54.
120. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002;90:3-7.
121. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-1375.
122. Sucu MM, Davutoğlu V, Akcay M, Yiğiter R, Al B. Aortic elastic properties of patients with neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:1417-1421.
123. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650-1656.
124. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:852-857.
125. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995;92:1141-1147.
126. Remuzzi A, Cornolti R, Bianchi R, Figliuzzi M, Porretta-Seapiqlia C, Oqqioni N, et al. Regression of diabetic complications by islet transplantation. *Diabetologia.* 2009;52:2653-2661.
127. Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:524-529.

128. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1994;17:63-639.
129. Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1990;65:899-902.
130. Abd El Dayem SM, Battah A, Soliman RA. Natural progresion of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: a four-year follow-up study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11:224-231.
131. Al-Biltagi MA, Tolba OA, Mawlana W, Abd El Hamed A, Ghazy M. Resistin and right ventricular sunction in children with recently diagnosed type-1 diabetes mellitus: a case control study. *J Peiatr Endocrinol Metab*. 2015;28:299-308.
132. Mancini GB, Costello D, Bhargava V, Lew W, LeWinter M, Karliner JS. The isovolumic index: a new noninvasive approach to the assessment of left ventricular function in man. *Am J Cardiol*. 1982;50:1401-1408.
133. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aqqeli KI, Harbis PK. The TEI index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46:52-58.
134. Orem C, Küçükosmanoğlu M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz R, Kasap H, Erdoğan T, et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1185-1190.
135. Erdoğan D, Akçay S, Ersoy İH, İçli A, Yücel H, Kutlucan A, et al. Cardiac determinants of impaired exercise performance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2011;152:143-146.
136. Park SM, Seo HS, Lim HE, Shin SH, Park CG, Oh DJ, et al. Assesment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circ J*. 2005;69:1218-1222.

137. Safar ME, Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens.* 1989;7:769-776.
138. Uçar Elalmış O, Çiçekçioğlu H, Karagöz A, Özbalkan Aşlar Z, Karaaslan Y. Evaluation of aortic elastic properties in patients with systemic sclerosis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:635-642.
139. Hu J, Wallensteen M, Gennser G. Increased stiffness of the aorta in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22:537-543.
140. Çiftel M, Ertuğ H, Parlak M, Akçurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11:19-25.
141. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969;36:838-843.
142. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:408-418.
143. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;109:1750-1755.
144. de Oliveira Alvim R, Mourao-Junior CA, de Oliveira CM, de Faria Lima R, Horimoto AR, Hong VA, et al. Glycemic control and arterial stiffness in a Brazilian rural population: Baependi Heart Study. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:86-88.

145. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). Clin Wochenschr.1988;66:58-65.
146. Tell GS, Howard G, McKinney WM. Risk factors for site specific extracranial carotid artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. J Clin Epidemiol. 1989;42:551-559.

