

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**SERUM IL-18, TNF- α VE IL-6 DÜZEYLERİNİN TİP 1
DİABETES MELLİTUS VE MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLAR İLE İLİŞKİSİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. ALEV EROĞLU ALTINOVA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.İLHAN YETKİN**

ANKARA 2006

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini bize aktarırken desteğini ve dostluğunu esirgemeyen başta Sayın Prof.Dr. Metin ARSLAN'a, tez danışmanım Sayın Prof.Dr.İlhan YETKİN'e, Prof.Dr.Nuri ÇAKIR'a, Prof.Dr.Göksun AYVAZ'a, Doç.Dr.Ayhan KARAKOÇ'a, Doç.Dr.Füsun TÖRÜNER'e, ayrıca tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Doç.Dr.Esen AKBAY, Uzm.Dr.Müjde AKTÜRK ve Uzm.Dr.Reyhan ERSOY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Alev Eroğlu Altınova

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	5-6
II.	GENEL BİLGİLER.....	7-32
	1- TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANIMI	
	2- TİP 1 DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ	
	3- TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN OTOİMMÜN PATOGENEZİ	
	4- TİP 1 DİABETES MELLİTUS GENETİĞİ	
	5- TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI	
	6- TİP 1 DİABETES MELLİTUS VE SİTOKİNLER	
	- IL-18	
	- TNF- α	
	- IL-6	
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	33-34
IV.	BULGULAR.....	35-45
V.	TARTIŞMA	46-52
VI.	SONUÇLAR.....	53-54
VII.	ÖZET.....	55
VIII.	KAYNAKLAR.....	56-69

KISALTMALAR

Tip 1 diabetes mellitus: Tip 1 DM

Nonobez diabetik: NOD

T helper 1: TH1

T helper 2: TH2

Interleukin-18: IL-18

tumor necrosing factor- α : TNF- α

Interleukin-6: IL-6

İnsan lökosit antijeni: HLA

Adacık hücre antikorları: ICA

Glutamik asit dekarboksilaz: GAD

Adacık tirozin fosfataz: IA2

Glukoz taşıyıcıları: GLUT

Nitrik oksit: NO

Natural Killer: NK

İnsülin antikorları: IAA

γ -amino bütirik asit: GABA

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4: CTLA-4

İleri glukozilasyon son ürünleri (Advanced Glycosylation End Products): AGE

Total kolesterol: T-K

Low Density Lipoprotein kolesterol: LDL-K

High Density Lipoprotein kolesterol: HDL-K

Very low density lipoprotein kolesterol: VLDL-K

Trigliserid: TG

Glomerüler filtrasyon hızı: GFR

Açlık kan şekeri: AKŞ

Tokluk kan şekeri: PPKŞ

Vücut kitle indeksi: VKİ

I- GİRİŞ VE AMAÇ:

Tip 1 DM pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin destrüksiyonuna bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterli, komplikasyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Tip 1 DM çocukluk ve adolesan döneminde sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Günümüzde genel popülasyondaki görülme oranı %0.5-1 arasındadır. Diabet popülasyonunun yaklaşık %10'u tip 1 DM'dir (24). Son yıllarda tip 1 DM insidansının artış gösterdiği bildirilmektedir (98). Tip 1 DM'un, komplikasyonlarıyla gerek morbidite gerekse mortaliteye sebep olabilmesi ve görülme sıklığının da giderek arttığı düşünülürse bu hastalık üzerine yapılan çalışmaların önemi daha iyi anlaşılabilir.

Tip 1 DM'da pankreas beta hücrelerinin T lenfosit aracılı otoimmün harabiyeti söz konusudur (23). NOD farelerde yapılmış çalışmalar bunu desteklemektedir (3). Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar göstermektedir ki TH1 ve TH2 hücreleri arasındaki dengede bozulma tip 1 DM başlangıcı ile yakından ilişkilidir (89,90). Tip 1 DM gelişiminde TH1 patojenik, TH2 ise protektif rol oynamaktadır.

Hem tip 1 DM'un hem de komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun önemli yeri olduğu bilinmektedir. Primer olarak makrofajlardan salınan IL-18; otoimmün, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda önemli rol oynayan ve son yıllarda üzerinde çok durulan bir sitokindir (62). IL-18'in TH1 lenfositlerin gelişimini indüklediği, ayrıca makrofajlardan TNF- α salınımını artırdığı bildirilmiştir (21,62). NOD farelerde yapılan çalışmalarda IL-18'in tip 1 DM gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (79). Ayrıca IL-18'in diabetik nefropati ve retinopati ile ilişkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur (14,69,73,91).

Mononükleer hücrelerden salınan diğer proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-6'dır. TNF- α 'nın endotel hücresi morfoloji ve davranışındaki değişiklikleri indüklediği, sitokin

sentezi ve ekstrasellüler matriks proteinlerini stimüle ettiği yönünde çalışmalar rapor edilmiştir (11). IL-6'nın ise her iki tip diabetin gelişimindeki olaylara katkıda bulunduğu, pankreatik beta hücreleri üzerinden glukoz dengesi ve metabolizmasına etkileri olduğu yönünde bulgular mevcuttur (48). Öte yandan hem TNF- α hem de IL-6'nın tip 1 DM patogenezinde rolü olduğu literatürde bildirilmiştir (48,53,66). Ayrıca yapılan çalışmalarda bu iki sitokinin diabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabileceği de öne sürülmektedir (58,86,88).

Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin tip 1 DM ve komplikasyonlarının gelişimindeki rolleri üzerine çelişkili sonuçlar bulunduğundan yapılan çalışmalar yeterli görünmemektedir. Biz tip 1 DM'un üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık olduğunu ve komplikasyon gelişimine zemin hazırlayan bilinmeyen faktörlerin açığa çıkması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu amaçla tip 1 DM'lu hastalarda IL-18, IL-6 ve TNF- α düzeylerini incelemeyi ve bunların HbA1c, VKİ, T-K, LDL-K, HDL-K, VLDL-K ve TG gibi metabolik parametrelerle ilişkilerini araştırmayı planladık. Bunun yanı sıra bu sitokinlerin diabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ve komplikasyonların çıkış zamanı arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı planladık.

II- GENEL BİLGİLER

1- TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANIMI

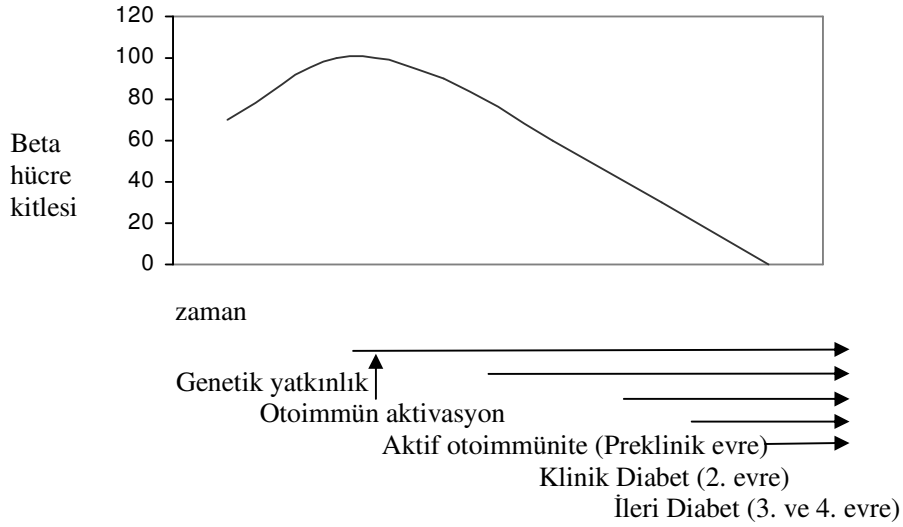
Son yıllarda tip 1 DM'un akut olarak gelişmediği, yıllarca süren bir prelinik dönemin ardından ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hastalığın ilk döneminden itibaren insülin azlığı veya yokluğu kendini gösterir. Eğer adacık hücrelerinde rezidüel beta hücreleri kalmışsa, bunların salgıladığı az miktarda insülin sekresyonu vardır. Bu balayı dediğimiz döneme sebep olabilir. Primer beta hücre defekti ve bunun sonucu gelişen insülin eksikliği; hiperglisemi, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit denge bozuklukları ve ketoasidozun oluşumuna neden olmaktadır (35).

Tip 1 DM, Amerikan Diabet Birliği (ADA)'nın sınıflamasında 2 grupta ele alınmıştır (31). Tip 1A DM adacık otoantikorlarının pozitifliği ve insülitis tablosuyla karakterize otoimmün formudur. Bu form neredeyse her vakada ciddi insülin eksikliği ile sonlanır. HLA ile kuvvetli bir ilişki söz konusudur. Tip 1B DM (idiyopatik) ise beta hücre otoimmünitesine yönelik bulguların olmadığı fakat ciddi insülin eksikliğinin görüldüğü formdur. Ekzokrin pankreas bozuklukları tip 1B DM'a eşlik edebilir. Bu vakaların bir kısmı daimi insüloopenik olup ketoasidoza eğilimlidirler. İdiyopatik tip 1 DM'lu hastaların çoğu Afrika ve Asya orijinlidir (24).

Normal pankreasın önemli derecede insülin sekresyon rezervi vardır. Bu nedenle tip 1 DM'da otoimmün beta hücre hasarından önce aylar veya yıllar geçmektedir. Hastalığın doğal seyrinde 4 farklı evre görülmektedir. Birincisi prelinik evre olup beta hücre otoimmünitesi ve oral veya intravenöz stimulusa karşı akut ilk faz insülin yanıtının progresif olarak bozulduğu dönemdir ve 10 yıldan fazla sürebilmektedir. Bu dönemde intravenöz glukoz tolerans testi yapılarak ilk faz insülin yanıtı değerlendirilebilmektedir. Bu dönemde glukoz

dengesinde önemli etkilenme beklenmez, açlık plazma glukoz konsantrasyonu normal olup, oral glukoz tolerans testine de normal yanıt alınmaktadır. Hastaların çoğunda bu evrede dolaşımda antikor pozitifliği olmaktadır. Bunlar ICA, insülin antikorları, GAD, IA2 ve IA2b antikorlarıdır. Preklinik dönemde önemli miktarda hasarlanmamış beta hücre kitlesi vardır. Preklinik evre; erken, ileri ve geç prediabet evreleri olarak evrelendirilmektedir. Bunlardan erken prediabet evresinde immün belirteçler tespit edilmekte, ileri prediabetik evrede ek olarak metabolik bozulma görülmekte ve geç prediabetik evrede metabolik bozukluk ilerlemektedir. Preklinik evreden yıllar sonra 2. evre yani klinik diabet başlamaktadır. Ardından geçici remisyonun olduğu 3. evre olmakta ve sonunda 4. evrede diabet akut ve kronik komplikasyonları ile seyretmektedir. Pankreas beta hücresinin hasarlanması ve %80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz üretimi baskılanamamaktadır (35) (Şekil 1).

Şekil 1. Tip 1 Diabetes Mellitus gelişimindeki evreler (Joslin's Diabetes Mellitus'dan uyarlanmıştır)



Başlangıçta sadece postprandiyal hiperglisemi olmaktadır. Çünkü gıdanın absorpsiyonu sırasında hepatik glukoz üretimi yeterli suprese edilememekte ve periferik glukoz kullanımı azalmaktadır. Ancak insülin sekresyonunun giderek azalması ile progresif açlık hiperglisemisi oluşmaktadır. Bunun da nedeni, bazal hepatik glukoz üretiminin artması ve periferik dokularda glukoz alımının azalmasıdır. Aynı zamanda hipergliseminin dokulardaki GLUT'ları sayıca ve aktivite olarak azaltması da glukozun daha fazla kullanımını engellemektedir (glukoz toksisite fenomeni). Plazma glukoz konsantrasyonu renal eşiği geçince (180mg/dl) ozmotik diürez ile glukozüri olmakta ve poliüri ile polidipsi gibi klasik semptomlar başlamaktadır. İnsülin eksikliği, lipoliz ve proteolizin artışı ile vücut yağ ve protein depolarının azalmasına neden olmakta ve neticede kilo kaybı olmaktadır. Ayrıca glukagon, growth hormon, epinefrin ve kortizol artışı ile insülinin etkileri antagonize olmakta, hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezin stimülasyonu, lipoliz, ketogenez ve proteoliz olmaktadır. Yeterli sıvı alımı olanlar bu durumu haftalarca kompanse edebilirken, yeterli sıvı alımı olmazsa veya tetikleyici bir hastalık devreye girerse, hızlı intra ve ekstrasvasküler sıvı kaybı ve elektrolit kaybı ile saatler içinde ciddi ketoasidoz gelişmektedir.

Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin rezistansı da vardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile metabolik asidoz ve ketozis geçmekte ve endojen insülin sekresyonu yeniden olmaktadır. Bu esnada ekzojen insülin gereksinimi dramatik bir şekilde azalmaktadır. Balayı fazı olarak bilinen bu dönem 1 yıl ve daha fazla sürebilmektedir. Ancak klinik başlangıçtan 10 yıl sonra bütün beta hücrelerinin harabiyeti ile mutlak insülin eksikliği olmaktadır (35).

2- TİP 1 DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Tip 1 DM Finlandiya, Kanada ve İsveç gibi kuzey ülkelerinde sık görülen bir hastalık iken Japonya'daki insidansı çok düşüktür (46). Ayrıca bazı ırk ve etnik gruplarda daha fazla görülmektedir. Mesela beyaz ırktaki insidansı daha yüksektir (46). Beyaz ırkta tip 1 DM olasılığı çeşitli memleketlerde değişken olup 3.7-20/100.000 hasta/yıl olarak bildirilmektedir (24).

Tip 1 DM insidansı hızla artmaktadır. Son yıllardaki insidans hızı önceki yıllara göre 3 kat fazla saptanmıştır (98). Çocukluk çağındaki tip 1 DM insidansındaki ortalama yıllık artış EURODIAB çalışmasında %3.4 olarak bildirilmektedir (30). Bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin insidanstaki bu artışta majör role sahip oldukları düşünülmektedir. Örneğin bu konuda poliomiyelit gibi bazı virüslerin bunun kaynağı olabileceği tezi öne sürülmektedir (50).

Tip 1 DM'un ortaya çıkışındaki mevsimsel değişkenlik de uzun yıllardan beri bilinmektedir. Kış aylarında insidanda anlamlı bir artış olmaktadır ve bu mevsimde sık geçirilen viral enfeksiyonların buna zemin hazırladığı tahmin edilmektedir (54). Hatta bazı ülkelerde epidemi yaratacak şekilde bazı yıllar arasında artmış tip 1 DM insidansı bildirilmiştir (97). Bu konuda da enfeksiyonların etkisi üzerinde durulmaktadır. Fakat tip 1 DM'un subklinik periyodunun uzun yıllar sürebileceği dikkate alınırsa böyle bir ilişkiyi ortaya koymak çok zordur.

3- TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN OTOİMMÜN PATOGENEZİ

Günümüzde immünogenetik bilgilerin ışığında tip 1 DM'un uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün

destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (24).

a) Beta Hücrelerinin İmmün Toleransının Bozulmasına Neden Olan Etkenler:

Sağlıklı insanlarda immün sistem efektör hücreleri kendi hücrelerini tanır. Fakat hücresel bütünlüğünü bozan birçok faktör immüntoleransın bozulmasına neden olur. Beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmünitenin aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tip 1 DM'un gelişiminde virüslerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Virüsler beta hücrelerini infekte ederek ya da otoimmüniteyi uyarak destrüksiyona uğratabilirler. Beta hücrelerini infekte eden virüsler ya doğrudan lizis yaparak ya da spesifik/nonspesifik otoimmünite yoluyla etkili olurlar. Beta hücre lizisi yapan virüsler içinde en önemlisi ensefalomyokardit virüsüdür. Otoimmün tetikleyici rol oynayan rubella virüs, retrovirüs, reovirüs tip 1 ve 3, sitomegalovirüs, kabakulak virüsleri class I molekülleri CD8 sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ya da Class II molekülleri ile CD4 yardımcı T lenfosit aktivasyonu yoluyla spesifik veya nonspesifik otoimmüniteyi başlatabilir (43). Virüsler beta hücrelerini infekte etmeden de otoimmüniteyi başlatabilir. Bu mekanizmaların içinde en önemlisi moleküler benzerliktir. Bakteriyel bazı toksinler bir süper antijen olarak T hücre reseptörü ile antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molekülü arasında bağlanmayı sağlayarak otoimmün destrüksiyonu başlatabilir. Toksinler içinde streptozotosin, alloxan and vacor örnek olarak gösterilebilir (103) .

Tip 1 DM'un oluşumunda inek sütünün önemi son yılların güncel konuları arasındadır. Sığır serum albüminine karşı oluşan ve ABBOS adı verilen antikorun ve 17 aminoasitlik bir fraksiyonun beta hücrelerinin p69 yüzey proteini ile çapraz reaksiyon verdiği ve otoimmün

reaksiyonu başlattığı gösterilmiştir Özellikle inek sütünün fazla kullanıldığı ülkelerde (Finlandiya, İsveç, Norveç gibi) tip 1 DM insidansı yüksektir (36).

Ayrıca bazı gıda maddelerinin korunmasında kullanılan nitrosamin türevleri ile benzer maddeleri taşıyan gıdalar da otoimmüniteyi başlatan bir faktör olarak rol oynayabilirler (103).

b) Beta Hücrelerine Yönelik Hücre Aktivasyonu:

Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücrelerinin salgıladığı sitokinler (interferon- α) ya da antijenik peptidler immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada, endotelial hücre yüzeyinde ve diğer nükleuslu hücre yüzeyinde bulunan HLA Class I molekülleri hipereksprese olur. CD8 sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı nonspesifik immün aktivasyonu başlatır. Eğer kişide diabet açısından yatkınlık varsa antijenik stimulusla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC Class II molekülleri hipereksprese olur ve spesifik otoimmün reaksiyonun başlamasına neden olur. Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC Class II molekülleri ile T lenfosit yüzeyindeki reseptör-CD3 birleşmesi aşamasında adezyon molekülleri önemli rol oynar. Aktive T lenfositleri IL-1 β , TNF- α , sitotoksik makrofajlar, NO, TNF- β ve IFN- γ salınımı ile destrüktif insülitis başlar (103).

c) İnsülitis ve Beta Hücre Ölümü:

Geç faz immün aktif dönem, inflamatuvar ve infiltrasyon dönemi ya da insülitis olarak nitelendirilir. Adacıkları önce CD8 sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4 lenfositleri (TH1), NK hücreleri ve B lenfositleri infiltre eder ve destrüksiyona uğratır. İnsülitis ve IL-1 gibi sitokinlerle NO sentetaz, hücre içinde NO yapımını hızlandırır. NO, DNA bant kırılmalarına neden olarak hücre ölümüne ve apoptozise neden olur. Sağlam beta hücre oranının %10-20 civarına inmesi ve mutlak insülin yetersizliğinin gelişmesi klinik dönem tip 1 DM'in başlamasına neden olur (103).

d) Beta hücre Otoantijen ve Otoantikorları:

Tip 1A DM'un otoimmün bir hastalık olduğuna dair önemli ipuçları vardır. Otoimmün hastalıklar Klas II antijenleri ile ilişkilidir. Tip 1 DM'da da bu böyledir. Hastalık tanı konulduğunda çok yüksek düzeylerde adacık hücrelerinin çeşitli komponentlerine karşı oluşan antikorlar vardır (35). Tablo I'de sayıları giderek artan aday antijenlerden örnekler verilmiştir.

Tablo I. Adacık hücresi antijenleri

ICA antijen
Gangliosid GT3
Gangliosid GT1
İnsülin
Proinsülin
64.00 Mr antijen
GAD65 ve GAD67
38.000 Mr insülin sekretuar granülü membran proteini
Protein tirozin fosfataz benzer antijenler (IA2 ve IA2b)
52.000 Mr karboksipeptidaz H
58.000 Mr perinefrin
Yüzey protein P69
ICA-69 (PM-1)
'Heat Shock' protein 65

Adacık hücresi antikorları (ICA):

Yeni tanı almış tip 1 DM'luların %60-90 serumlarında antikorlar saptanmıştır. Adacık hücresi sitoplazmik antikorları hastalığın başlamasından iki yıl sonra %85-90 kaybolurlar. ICA'nın hedef antijeninin kesin yapısı bilinmemektedir. Muhtemelen birden çok antijen vardır. Bazı çalışmalar hedef antijenin siyalik asit içeren bir lipid, muhtemelen gangliosid olduğunu göstermektedir (Gangliosid GT3, GT1) (35).

İnsülin antikorları :

Tip 1 DM'da insülin kullanmadan önce de insülin antikorlarının bulunabileceği uzun yıllar önce gösterilmiştir. IAA varlığı hastalığın hızlı ilerleyici olduğuna kanıttır. Aynı zamanda IAA pozitifliği daha çok genç yaşlarda başlayan çok süratli beta hücre hasarının ilerlemesiyle karakterli olan diabetik tabloyu doğurur (35).

Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GAD65, GAD67):

Glutamik asit dekarboksilaz 64 kilo dalton proteindir. Bu enzim bir nörotransmitter olan γ amino bütirik asit (GABA) sentezinde gereklidir. GABA yaygın bir biçimde santral sinir sisteminde ve beta hücrelerinde bulunur. Bu molekül adacık hücre sitoplazmasında bulunur. Bu nedenle GAD'a karşı oluşan antikorların etiyolojiye yönelik değil de beta hücre hasarına sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülse de Coxakie B virüsü P2C proteininin GAD ile homolog bir yapı göstermesi nedeniyle tip 1 DM'un başlamasında öncül bir antijen olduğu da belirtilmektedir. 3 majör antikordan (ICA, IAA, anti GAD65) bir veya daha fazlası %3 oranında tespit edilebilir. Fakat antikor pozitif olanların hepsinde tip 1 DM gelişmemektedir. Tip 1A diabetli bireylerin birinci derece akrabalarında iki ve daha fazla antikor pozitifliği olanlarda 10 yılda diabet gelişme riski %90'dır bu durum tek antikor saptananlarda %20'den daha aza düşer (35).

Tip 1 DM'da hücresel immünite:

Yeni tanı almış tip 1 DM'lu hastaların kanlarında aktivite kazanmış T lenfosit (CD4) sayısı belirgin artış saptanmıştır. Diğer T lenfositlerde (supressör-inducer, helper-inducer) hastalığın başlangıç döneminde artma ve azalmalar gösterilmiştir. Beta hücrelerinin sitotoksik lenfositler tarafından tahrip edilmesi 3 fazda gelişir.

- 1- Efektör hücre-hedef hücre interaksyonu sonucu immünoisit ve beta hücreleri arasında etkileşim oluşması
- 2- Efektör hücrenin saldırıyı başlatması
- 3- Killer T hücrelerinden bağımsız hedef hücrelerin öldürülmesidir. Bunda sitotoksik T hücrelerinden Natural Killer hücreleri önemli rol oynar.

T hücreleri sahip oldukları reseptörlerindeki α ve β hedef hücrelerdeki antijenleri Klas I molekülleriyle birlikte tanırlar. Lenfositlerin hedef hücreleriyle bağlantıya girmesi sonucu bazı hücresel sekretuar olaylar başlar. Perforinler (por yapıcı sekretuar granüler) polimerize olunca poliperforinler oluşur. Sonuçta hedef hücrede membran rüptürü olur. Hücre-hücre temasıyla gelişen bu direk öldürmeden başka salgılanan çeşitli sitotoksik maddelerin etkisiyle de indirek hücre harabiyeti de devreye girer. Makrofajların adacıklara yerleşmesiyle bunlardan beta hücreleri için ciddi sitotoksik olan IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler salgılanır. Bu arada serbest radikallerin üretimi artar. Beta hücreleri bu radikallere son derece duyarlıdır ve organizmada en düşük serbest radikal temizleyici güce sahip hücrelerdir (35).

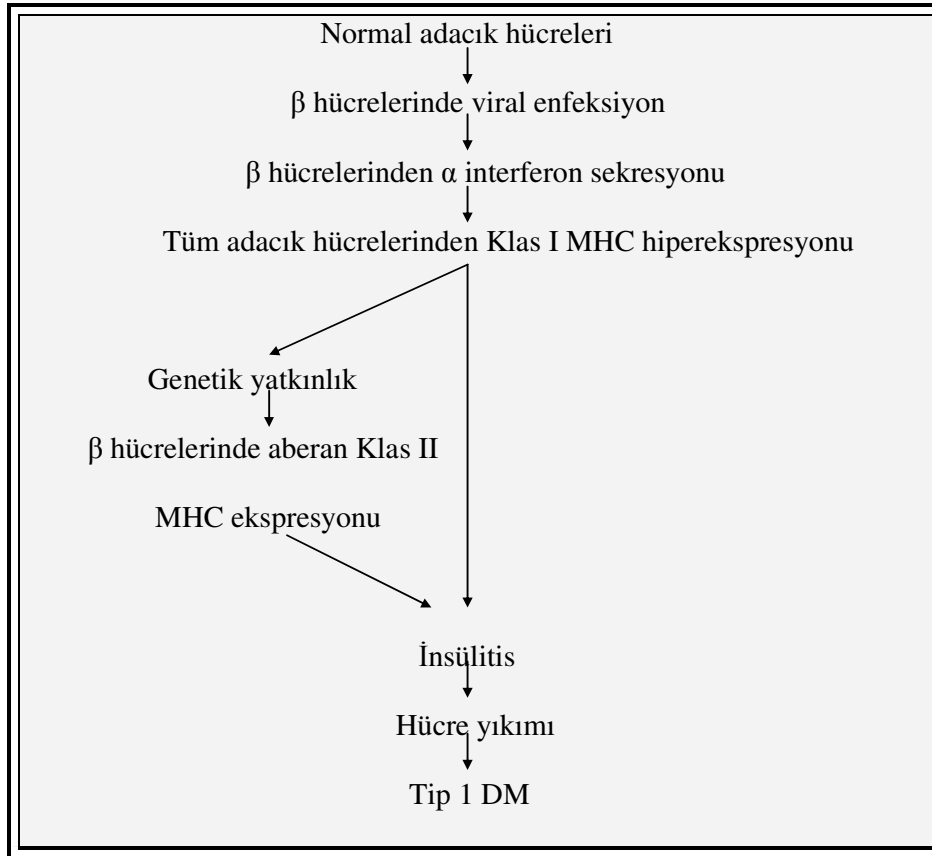
Klas I ve Klas II moleküllerinin ekspresyonu:

Endokrin hücrelerde aberan HLA-DR ekspresyonu endokrin otoimmünitenin oluşmasında önemli bir faktördür. Bu durumda normalde makrofaj serisi hücrelere ait olan antijen sunma görevi aberan olarak Klas II eksprese eden beta hücreleri tarafından yapılmaktadır. Böylece bu hücreler endojen veya ekzojen antijenleri T lenfositlere

sunabilmektedir. Beta hücreleri ayrıca Klas I moleküllerinin hipersekresyonuna da neden olurlar aynı zamanda diğer komşu adacık hücrelerinden de Klas I moleküllerinin hiperekspresyonu olur. Beta hücrelerinin salgıladığı bazı faktörlerin ve çeşitli sitokinlerin (IF- γ , TNF- α ve β) Klas II'nin aberan, Klas I'in hiperekspresyonuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Sonuçta çevresel etkenlerin etkisiyle beta hücrelerinden çeşitli sitokinler salınmakta, bunlar adacık hücrelerinden Klas I'in hiperekspresyonuna, insülitise ve beta hücre harabiyetine sebep olmakta, genetik olarak yatkın olan bireylerde ise Klas II'nin aberan ekspresyonu ile otoimmüniteyi tetikleyip tip 1 DM ile sonuçlanmaktadır (35) (Şekil 2)

Şekil 2. Tip 1 DM gelişiminde immün mekanizma



4- TİP 1 DİABETES MELLİTUS GENETİĞİ

Genetik faktörler tip 1 DM'a hem yatkınlık hem de rezistansı etkilerler. Tip 1 DM'lu hastaların %85-90'ında birinci derece akrabalarında DM öyküsü yoktur. Fakat buna rağmen Tip 1 DM'lu hastanın birinci derece akrabalarında diabet gelişme riski genel popülasyona oranla fazladır. En yüksek risk monozigotik ikizlerde görülmektedir. Tip 1 DM'lu bir hastanın monozigotik ikizinde tip 1 DM gelişme riski yaklaşık %50'dir (38). Tip 1 DM'lu bir hastanın kardeşinde diabet gelişme riski %6 iken genel popülasyonda bu risk %0.4'dür (95). Ayrıca tip 1 DM'lu babanın çocuğunda diabet gelişme riski tip 1 DM'lu annenin çocuğuna göre daha fazladır (25). Bunun sebebi net olarak bilinmemektedir.

MHC antijenleri tip 1 DM'da önemlidir. Çünkü tip 1 DM'a yatkınlık bazı insan HLA'ları ile ilgilidir. HLA'ların da içinde bulunduğu çeşitli gen ürünleri hücre plazma membranlarında bulunur. Klasik histokompatibilite genleri yoğun polimorfiktir ve aminoasit yapıları bireyler arasında farklılık gösterir. MHC insanlarda 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır (kromozom 6p21). Klas I, II ve III olarak 3'e ayrılır. Klas I antijenleri (klasik histokompatibilite antijenlerini içerirler) HLA-A, B, C molekülleridir. Bütün çekirdekli hücrelerden eksprese edilir. Klas I molekülleri hücresel immünitede rol alırlar. Klas II antijenleri (immün yanıt genlerini içerirler) DP, DQ ve DR'dir. Yalnızca B lenfositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve aktif lenfositler tarafından eksprese edilir. Klas III ise kompleman kaskadının genlerini ve immün fonksiyonu etkileyen diğer genleri içerirler. Hem Klas I hem Klas II molekülleri tip 1 DM gelişmesindeki immün reaksiyonlarda çok önemlidir, ancak kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (24).

MHC içindeki genler ve insülin lokusu tip 1 DM'un genetik geçişinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Geri kalanın ise ek olarak genetik polimorfizm, mutasyonlar ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ve bu noktada non-MHC genetik

lokusun en fazla önem taşıdığına inanılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında diabete yatkınlığı etkileyen 15'den fazla genetik lokusun saptanması hayvanlarda tip 1 DM için poligenik bir genetik yapıyı düşündürmektedir (81). Bunun tersine başka hayvan çalışmalarında oligogenik genetik geçiş lehine bulgular saptanmıştır (60). İnsandaki tip 1 DM'un poligenik mi yoksa oligogenik mi olduğu halen tartışmalıdır. Tip 1 DM genetiğini incelemeye yönelik çalışmalarda yatkınlık lokuslarının ortaya konabilmesi amaçlanmıştır. Bu lokuslar için IDDM şeklinde kısaltmalar kullanılmaktadır (örneğin; IDDM 1, IDDM2). Çeşitli genom taramalarında en az 20 kromozomal bölgede tip 1 DM ile bağlantı saptanmıştır. Bu da tip 1 DM'un daha çok poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (80). Tip 1 DM gelişme riskini artıran pek çok gen saptanmıştır.

IDDM 1:

HLA moleküllerinin fonksiyonu T lenfositlere peptidleri sunmaktır. Her molekül iki zincirden yapılır ve her zincir ayrı genle kodlanır. HLA kompleksi ve tip 1 DM arasındaki ilişki üzerine ilk kanıt HLA-B15 alleli olmuştur (24). Daha sonraki çalışmalarda HLA-B8 ile pozitif ve HLA B7 ile negatif bir ilişki saptanmıştır (24). Başka bir çalışmada yüksek riskli genler DR3 ve DR4, koruyucu olarak da DR15 gösterilmiştir. Bu çalışmada tip 1 DM'lu hastaların %90'ından fazlası bu genleri taşıırken kontrollerin %40-50'sinde saptanmıştır. En yüksek risk bu iki allelin birlikte bulunması olarak bildirilmiştir (24). Bizim ülkemizde yapılan bir çalışmada da HLA-DR4 pozitif bireylerde tip 1 DM gelişme riskinin önemli oranda arttığı, DR5 taşıyıcılarında ise DM gelişme riskinin azaldığı tespit edilmiştir (102). İmmünolojideki teknik gelişmelerle birlikte yapılan moleküler çalışmalarda, primer yatkınlık genlerinin HLA-DR dışında HLA-DQ bölgesinde de olduğu bildirilmiştir. Çoğu popülasyon çalışmalarında tip 1 DM riski ile en güçlü ilişkili HLA allelleri DQA1*0301, DQB1*0302, DQB1*0201, DRB1*0401, DRB1*0405 ve DRB1*0301 olarak gösterilmiştir (22,81). Fakat

popölasyonlar arası farklılık göstermektedirler. Mesela, DQB1*0302 çoğu popölasyonlarda %75-90 oranında pozitif bulunurken, DQB1*0201 daha minör bir predispozan faktör olarak saptanmıştır (24). Diğer sık olmayan riskli alleller DQA1*0401 ve DQB1*0402'dir. Ayrıca basit bir kural olarak DQB zincirinde 57. pozisyonda aspartik asitin ve DQ α zincirinde 52. pozisyonda argininin mevcudiyeti tip 1 DM'a riski belirlemektedir (35). Tip 1 DM'dan koruyucu genetik haplotip ise DQA1*0101, DQA1*0102 ve DQB1*0602 olarak bildirilmiştir (81). DRB1*1501 ve DRB1*1401 yüksek koruyucu olan haplotiplerdir. Sonuç olarak tip 1 DM geliştiren bireylerin %95'i DR3-DQ2 veya DR4-DQ8 taşırlar ve bunlar genel popölasyonun yaklaşık %40'ını oluştururlar. Koruyucu haplotip olan DRB1*1501, DQA1*0102 ve DQB1*0602 genel popölasyonun %20'sinde bulunur ve bunlar tip 1A DM'da %3'den azında vardır (35).

IDDM2:

Tip 1 DM ile insülin geninde lokalize bir polimorfik bölge arasındaki ilişki ilk olarak 1984'de saptanmıştır (4). Bu çalışmada kromozom 11p15'de lokalize INS'deki 5' nükleotid elemanlarının ardışık sayısındaki varyasyonların tip 1 DM geliştirdiği bildirilmiştir (4). Bu bölgeye bağlı yatkınlık IDDM 2 olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen INS ile tip 1 DM ilişkisinin sebebi ortaya konamamıştır. Gelişen timusda insülinin yüksek konsantrasyonlarının insüline karşı olan immün toleransı indükleyebileceği ve diabetik otoimmüniteye yatkınlığı azaltabileceği tezi ortaya konmuştur (81).

IDDM 3:

IDDM 3 kromozom 15q26'da lokalizedir ve tip 1 DM'a yatkınlık ile ilişkili olduğuna dair kuvvetli kanıtları bulunmaktadır (16,63).

IDDM 4:

Kromozom 11q'da lokalize olan IDDM 4'ün tip 1 DM'a yakınlıkta rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (18). Fakat daha sonraki yıllarda yapılan 750'den fazla ailede yapılan 2 büyük genom tarama çalışmasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (16,63).

IDDM 5:

Kromozom 6'da lokalize olan bu loküs ile ilgili tip 1 DM ile ilişkisini savunan fakat orta derecede bir bağlantı saptayan (18) ve saptamayan (16) çalışmalar bulunmaktadır.

IDDM 6:

Kromozom 18q12-q21'de lokalize bu genin tip 1 DM ile ilişkisi ilk olarak 1981'de gösterilmiştir (40). Orijinal genom tarama çalışmalarında orta derecede fakat anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır (18). Büyük çaplı başka çalışmalar ise bunu desteklememiştir (64).

IDDM 7:

IDDM 6 gibi IDDM 7 için de tip 1 DM ile arasında orta derecede bir ilişki bildirilmiştir (18). Yapılan aile çalışmalarında toplumdan topluma fark gösteren sonuçlar saptanmıştır (28).

IDDM 8:

Kromozom 6q'da yer alan bu lokus içinde tip 1 DM ile orta derecede bir ilişki bildirilmiştir (18).

IDDM 9:

Kromozom 3q22-q25'de lokalize olan IDDM 9 için yapılan 2 çalışmada tip 1 DM ile bağlantılı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (18).

IDDM 10:

356 aile üzerinde İngiltere’de yapılan bir çalışmada, tip 1 DM ile kromozom 10p11-q11’de lokalize IDDM 10 bölgesi arasında anlamlı bir bağlantı bildirilmiştir (63). Diğer çalışmalarda da bu bulgu desteklenmiştir (16).

IDDM 11:

Kromozom 14q24.3-q31’de lokalize olan IDDM 11’in tip 1 DM’a yakınlıkta rolü olduğu bir çalışmada bildirilmiştir (33). Fakat sonraki yıllarda yapılan 2 büyük genom tarama çalışmasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (16,63).

IDDM 12:

Tam olarak kanıtlanmasa da kromozom 2q33’de yer alan IDDM 12’nin CTLA-4 loküsü olduğu bildirilmektedir (47). CTLA-4 tip 1 DM’a yakınlıkta son zamanlarda en çok üzerinde durulan putatif gen mutasyonlarından biridir. CTLA-4’ün T hücresi aktivasyonunun baskılanmasında kritik bir yeri vardır. Yapılan pek çok çalışmada CTLA-4’ün tip 1 DM ile kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (47). Bu alanda bulunacak yeni polimorfizmlerin tip 1 DM genetiğinde önemli bir yer edineceği düşünülmektedir. Tüm bunlara rağmen CTLA-4’ün tip 1 DM’a yakınlığı etkilediğine dair direk bir kanıt henüz bulunmamaktadır.

IDDM 13:

IDDM 13 kromozom 2q’daki 3 putatif yakınlık loküsünden biridir. Yapılan çalışmalarda IDDM 13’ün tip 1 DM’a yakınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (67). Fakat bu ilişki başka çalışmalarda desteklenmemiştir (52).

IDDM 15:

IDDM 1, IDDM5 ve IDDM 8’den bağımsız olarak kromozom 6 üzerinde IDDM 15 loküsünün yer aldığı 1997’de bildirilmiştir (20). Genom taramalarında da bu bulgu desteklenmiştir (75).

IDDM 17:

IDDM 17 (Kromozom 10q25)'nin diğer IDDM'ler içinde geniş Arap ailelerinde saptanan oligogenik genetik geçişde yer alması açısından farklı bir yeri vardır (100). Fakat genel popülasyondaki yeri henüz bilinmemektedir.

IDDM 18:

IDDM 18 lokusu IL12B geni üzerine yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır (68). IL12B geni, T hücrelerinin TH1 subgrubunun diferansiyasyonunu artırdığı ve TH1'ler de diabetojenik süreçte önemli rol oynadıkları için tip 1 DM ile ilişkili genlerin içinde önemli bir yer tutar. Fakat IL12B geninin ekspresyonu ve spesifik olarak 3' bölgesinin polimorfizmi incelendiği başka bir çalışmada tip 1 DM ile IDDM 18 geni arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (45).

5- TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Diabetin kronik komplikasyonları arasında, vasküler ve nöropatik olanlar ilk sıraları işgal etmektedir. DM'lu hastaların yaşam sürelerinde, vasküler komplikasyonların büyük payı vardır. DM'da etkilenen majör organlar olan retina, böbrek ve sinir dokusu glukoza tam geçirendirler. Bu nedenle primer olarak zedelenen bölgeler buralardır. DM'daki anjiyopatiler iki grupta toplanabilir:

- 1) Makroanjiyopatiler; koroner arter hastalığı, serebral arter, periferik arter hastalığı
- 2) Mikroanjiyopatiler; retinopati, nefropati ve nöropati olarak sayılabilir.

Hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlarda bir çok mekanizma geçerlidir:

a) Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu:

Bazal membran proteinleri, α_2 -makroglobulin, bazı hücre membran reseptörleri, HLA antijenleri, immünoglobulinler ve bazı hormonlar enzimler aracılığı ile sentezlenen önemli glukoproteinlerdir. Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonu ile karşılaşınca, glukoz bir enzim aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanır ve kontrolsüz glikozilasyonla

sonuçlanır. Bu kimyasal olayda çeşitli proteinler yaşam sürelerine göre farklı tepkimelere katılmaktadır. Yarılanma ömrü kısa olan proteinler yüksek glukoz konsantrasyonlarında kimyasal olarak geri dönüşümlü bir şekilde ‘Schiff bazları’ olarak bilinen erken glukozilasyon ürünlerine dönüşürler. Sonuçta oluşan erken glukozilasyon ürünleri stabil doku proteinlerine bağlanmayıp, kan glukoz seviyesi düşüncü azalırlar (Örn:Hb). Miyelin, tubulin, kollajen gibi uzun yaşamlı yapısal proteinler ise, Amadori glikozilasyon tepkimeleri ile post glukozilasyon reaksiyonuna uğrar ve AGE’ye çok yavaş dönüşürler (7,35).

AGE’ler hiperglisemi süresince giderek artar ve damar endoteli ekstrasellüler matriksi, glomerül bazal membranında birikirler. Böylece matriks elemanlarının yapımında artış ve bazal membran kalınlaşması gelişir. AGE’lerle; aterosklerozda önemli rolü olan monosit ve makrofajlardan, sitokin salınımı ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu uyarılır. Sonrasında koagülasyon faktörleri aktive olur, endotelin-1 salınır, vazokonstriksiyon gelişir. Sonuçta da endotel hasarı meydana gelir (7,35).

b) Anormal polyol-inositol metabolizması:

Sorbitol ve miyoinositol metabolizmalarında hiperglisemiye bağılı gelişen karşılıklı değışiklikler komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynar. Sorbitol periferik sinirler, lens, perisitler, böbrek papillası gibi dokularda bulunan aldoz redüktaz enzimi ile glukozdan sentezlenir. Yüksek plazma glukozu aldoz redüktaz enzimini aktifler ve sorbitol oluşumunu artırır. Sorbitol, glomerüler ve nöral miyoinositol sentezini azaltır. Miyoinositol aynı zamanda hücrelerde glukoz-6-fosfattan da sentez edilmektedir. Hücre içi miyoinositol azalması fosfoinositol metabolizmasını deprese eder. Fosfoinositol metabolizmasının bozulmasına bağılı olarak $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}'\text{az}$ aktivitesinde azalma meydana gelir. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}'\text{az}$ ın azalması çeşitli hücrelerde özellikle sinir hücrelerinde enerji kullanımının azalmasına neden olur.

Ayrıca hipergliseminin kendisi de direk $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP'az}$ aktivitesini azaltmaktadır. Azalmış $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP'az}$ aktivitesinin yol açtığı intrasellüler Na^+ birikimi, geniş myelinli sinirlerin Ranvier nodülünde nodal depolarizasyonun, özellikle çabuk iletim hızının azalmasına ve lokal ödeme yol açmaktadır. Sonuçta paranodal demiyelinizasyon gelişir (15).

Vasküler dokudaki protein kinaz C aktivasyonu ise diabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir yoldur. Protein kinaz C; vasküler permeabilite, kontraktilite, sellüler proliferasyon, bazal membran sentezi, trombosit agregasyonu, makrofaj aktivasyonu ile birçok sitokin ve hormonların sinyal mekanizmasında rol alan bir enzimdir. Bu nedenle artmış protein kinaz C aktivasyonu ile tüm bu mekanizmalar etkilenir (39).

c) Hemodinamik bozukluklar:

Diabette mikroanjiyopati komplikasyonunun gelişmesine ilişkin olarak ileri sürülen diğer bir mekanizma hemodinami hipotezine dayanır. Hiperglisemi, intraglomerüler hipertansiyon ve renal hiperperfüzyona sebep olur. Kapiller yatakta artan hidrostatik basınç, zararlı bazı proteinlerin, makromoleküllerin ve immün komplekslerin damar duvarından filtrasyonuna neden olur. Mezengiyal ve bazal membran elemanlarının sentezi uyarılır. Sonuçta mezengiyumda protein depolanması ve glomeruloskleroz gelişimi görülür. Diabetin renal komplikasyonunun açıklanmasına yararı olan hemodinamik hipotezin genel anlamda diabet mikroanjiyopatisine katkısı oldukça azdır (35).

d) Otoimmünite:

Son yıllarda otoimmünite özellikle diabetik nöropatinin patogeneğinde önem kazanmıştır. Yakın zamanda nöropatisi olan olgularda GAD ve çeşitli sinir sistemi glukoproteinlerine karşı otoantikorlar gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcında yüksek olan ve zamanla azalan GAD antikorları, nöropati gelişmesiyle tekrar artmaktadır. Çeşitli

çalışmalarda antiadrenal medüller antikorlar, antisempatik gangliyon antikorları ve gangliyosidlere (anti-GM₁, anti-asialo GM₁) karşı antikorlar saptanmıştır (35).

e) Glukoz otooksidasyonu:

Hipergliseminin sebep olduğu zararlı etkilerden biri de oksidan maddelerin üretimindeki artıştır. Bu etki hem nonenzimatik glikozilasyon sonucu hem de H₂O₂ üretimindeki artış yoluyla olmaktadır (39). DM’da endoteldeki antiaterojenik bir madde olan NO ile proaterojenik maddeler olan süperoksid/peroksinitrat’ın dengesi bozulmuştur (72). Vasküler dokudaki oksidatif stresdeki bu değişiklik, lipid peroksidasyonundaki ve antioksidatif enzim seviyelerindeki artış ile kanıtlanmaktadır. Ayrıca vitamin C ve E gibi antioksidanlarla yapılan tedavilerle diabetik hayvanlarda kardiyovasküler sistemdeki erken değişikliklerin önlenebildiği rapor edilmiştir (39).

f) Lipid peroksidasyonu, prostaglandinlerin nonenzimatik etkileşimleri:

AGE’lerin lipoprotein oksidasyonunun başlamasında önemli yeri olduğu düşünölmektedir. Ayrıca diabetiklerde glukozile LDL-K’e ve okside glukozile LDL-K’e karşı antikorlar gösterilmiştir. Glukoz varlığında makrofajlar ve fibroblastlarca LDL-K’ün bu hücreler içine alımının ve köpük hücreleri oluşumundaki artışın muhtemel sebebinin, süperoksid içeren oksidatif yol ile gelişen lipid peroksidasyonu olduğu düşünölmektedir.

Kolesterolün karaciğere transportunu sağlayan ve LDL-K’ün oksidasyonunu engelleyen HDL-K’dür. Hiperglisemi varlığında HDL-K’ün turnover’ında artış göröölür. Ayrıca diabetiklerde TG yüksekliğine bağlı olarak seviyesinde düşme meydana gelmesi sık göröölür.

DM’da damarlarda trombositlerin agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu engelleyen prostasiklin sentezinde azalma göröölmemektedir.

DM'da sentezinde azalma ve yıkımında artma görülen endotel kaynaklı vazodilatatör olan NO'nin etkisinde azalma olur. Bu olay AGE'lerin rol oynadığı mekanizma ve toksik oksijen radikallerinin artışıyla gerçekleşir (99).

g) Sinir yaşam ve rejenerasyonundaki değişiklikler:

Diabetik nöropatideki periferik sinir harabındaki mekanizmalar; büyük çaplı sinir liflerinin sayısında azalma, küçük çaplılarda artma, aksonal kayıp ve atrofidir. Sinirlerde endonöral fibrozis, bağ dokusu proliferasyonu ve perinöral bazal membranda kalınlaşma meydana gelir. Duyu nöronlarında ve Schwann hücrelerindeki programlanmış hücre ölümü ve hücre rejenerasyonunda azalma da diabetiklerdeki periferik sinir hasarına katkıda bulunur (39).

h) DM'da endotel disfonksiyonu:

- ✦ Artmış protein kinaz C aktivitesi ile damar proliferasyonunda, kontraksiyonunda ve sinyal iletiminde artış
- ✦ Büyüme faktörlerinin (endotelin ve anjiyotensin II) artmış ekspresyonuyla düz kas hücrelerinde artış
- ✦ DNA ve proteinlerin nonenzimatik glukozilasyonu ile antijenitede değişiklik ve immün hasar
- ✦ Hiperglisemi sonucu artan diaçilgliserol ile vazodilatasyonda bozulma ve artmış damar düz kas proliferasyonu
- ✦ Artmış plazminojen aktivatör inhibitör I ile fibrinolizisde azalma ve tromboza eğilim
- ✦ Oksidatif stres gelişimiyle NO üretiminde azalma, vazokonstrüktif sinyallere damar düz kasında aşırı cevap ve proinflamatuvar adezyon moleküllerinde artış yoluyla gelişir (9).

DIABETİK RETİNOPATİ:

Diabetik retinopatinin nonproliferatif ve proliferatif şeklinde 2 ana kategorisi vardır.

Nonproliferatif (Background) Retinopati:

Diabetin retina tutulumunun en erken evresidir. Mikroanevrizmalar, nokta hemorajiler, eksudalar ve retinal ödem ile karakterizedir. Bu evrede retinal kapillerlerden protein, lipid ve eritrositler retinaya sızmaktadır. Bu olay makûlada olursa görme bozukluğu ile seyreder (61).

Proliferatif Retinopati:

Retina ve vitreusda yeni kapillerler ve fibröz doku gelişimi görülür. Bu olay küçük damar oklüzyonları, retinal hipoksiye sekonder gelişmektedir. Proliferatif retinopati tip 1 DM'da daha sık görülür. Genellikle DM başlangıcından 7-10 yıl sonra görülmektedir ve 15 yıldan sonra prevalansı %25 olarak bildirilmektedir. Yeni kapillerlerin proliferasyonundan önce arteriyoller iskemi ve retinada küçük enfarkt alanları ile karakterize preproliferatif faz görülmektedir. Görme vitreus hemorajisi veya retinal dekolman gelişmedikçe normaldir (61).

DIABETİK NEFROPATİ:

Nefropati intrarenal ve ekstrarenal damarların tutulumu ve glomerüler kapiller yumağında mikroanjiyopatiye bağlı olarak gelişir. Diffüz, nodüler glomerüloskleroz ve eksudatif lezyonlar diabette görülen glomerüler lezyonlardır (35).

Klinik evrelendirme:

1. Evre:

Glomerüler hiperfiltrasyon ve böbreklerin büyümesidir. GFR artar. Hiperglisemi, hormonal ve vazoaaktif maddeler, artan renal kan akımı ve artan transglomerüler hidrostatik basınç bu değişikliklerden sorumlu tutulabilir.

2. Evre:

Normal albümin atılımıyla giden sessiz evredir. Bu dönemde erken glomerül lezyonları; bazal membran ve mezenşial matriks kalınlaşması vardır. Diabetin başlamasından 18-36 ay sonra başlar ve 3.5-5 yılda belirginleşir. Bu dönemde egzersizde ve kötü metabolik kontrolün olduğu dönemde mikroalbüminüri görülür. Diğer zamanlar 24 saatlik albümin atılımı < 25 mg/gün'dür.

3. Evre:

Mikroalbüminürik evredir. 24 saatlik albümin atılımı 30-300 mg/gün veya 20-200 μ gr/dk'dır. Tip 1 DM hastalarının %25-40'ında 5-15 yıl içinde persistant mikroalbiminüri oluşmaktadır.

4. Evre:

Aşık klinik diabetik nefropati evresidir. Aşık proteinüri (> 300 mg/gün), GFR düşmesi ile karakterizedir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma başlamıştır. Hipertansiyon sıklıkla eşlik eder. Tip 1 DM başlangıcından 15-20 yıl sonra olur. Proteinüri ile mortalite arasında sıkı bir ilişki vardır. GFR'da yılda 7.5 ile 28 ml/dk azalış görülür.

5. Evre:

Son dönem böbrek hastalığı: Tip 1 DM hastalarının %30-40'ında 20-30 senede bu evre gelişir. İntensif metabolik kontrol ve hipertansiyon kontrolü ile bu süreç uzayabilir (35).

6-TİP 1 DİABETES MELLİTUS VE SİTOKİNLER

İnflamatuvar mekanizmalar tip 1 DM patogenezinde rol oynamaktadır. Proinflamatuvar ve tip 1 sitokinlerin ekspresyonundaki artışın beta hücrelerinde destrüktif insülitise yol açtığı, tip 2 ve tip 3 sitokin ekspresyonundaki artış ile nondestrüktif insülitis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Tablo II'de sitokinlerin yer aldığı gruplar gösterilmiştir. İnflamasyonun

mediatörleri olan IL-18, IL-6 ve TNF- α 'nın tip 1 DM gelişiminde yer aldıkları ileri sürülmektedir (53,65,79). Tip 1 DM'lu hastaların birinci derece akrabalarında da serum sitokin seviyelerinde bazı değişiklikler bildirilmiştir (37).

IL-18:

IL-1 sitokin süperailisinin üyesi olan IL-18; aktive monosit/makrofajlardan salgılanan, otoimmün, inflammatuar ve infeksiyöz hastalıklarda önemli rol oynayan ve son yıllarda üzerinde çok durulan bir sitokindir. Ayrıca hem TH1 hem de TH2 hücreleri stimüle etme kapasitesine sahip olan tek sitokindir (21). IL-18 proinflammatuar bir faktör olarak rol oynar. TH1 lenfositlerin gelişimini indükleyerek IFN- γ üretimini artırır. Aynı zamanda NK hücreleri ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder. Ayrıca makrofajlardan TNF- α ve IL-1 salınımını ve NO üretimini artırır (83).

Tablo II. Sitokinlerin sınıflandırılması

Proinflammatuar sitokinler	Tip 1 sitokinler	Tip 2 sitokinler	Tip 3 sitokinler
IL-1	IL-12	IL-4	TGF- β
TNF- α	IFN- γ	IL-6	
	IL-2	IL-10	
	TNF- β		

IL-18, IL-12 ile birlikte T hücreleri ve Natural Killer hücrelerinden IFN- γ üretimini regüle ettiğinden bu sitokin düzeyindeki değişikliklerin IFN- γ düzeyinde değişikliklere yol açacağı ve bu yolla tip 1 DM gibi immünoinflammatuar hastalıklara yol açabileceği bildirilmektedir (76).

Egzojen yolla IL-18 verilmesinin NOD farelerde diabet gelişimini geciktirdiği gözlemlenmiştir (84). Bunun tersi olarak IL-18 verilisinin tip 1 DM patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir (79). Başka bir çalışmada da endojen IL-18 blokajının streptozosin ile oluşturulmuş diabette hiperglisemi düzeyini geriletmediği bildirilmiştir (77). Ayrıca IL-18 ile ilgili bir insan çalışmasında tip 1 DM'un erken safhalarında yani tip 1 DM gelişme riski yüksek bireylerde serum IL-18 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (76).

IL-18 gen polimorfizminin ise tip 1 DM'a yatkınlık ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (83). Fakat bunun karşısı olarak IL-18 gen polimorfizminin ve promoter bölgesindeki genetik mutasyonların tip 1 DM'a yatkınlıkla ilişkili olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır (83).

IL-18'in tip 1 diabet dışında multiple skleroz, romatoid artrit ve Crohn gibi otoimmün hastalıklarda rolü olduğu gösterilmiştir (74). Ayrıca obezite, metabolik sendrom ve polikistik over hastalığı gibi altta yatan primer bozukluğun insülin rezistansı olduğu çeşitli sistemik hastalıklarla IL-18 arasında ilişki saptanmıştır (27,29,41).

Ateroskleroz ve IL-18 ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmalarda serumda yüksek IL-18 konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı ve akut iskemik serebrovasküler olaya bağlı ölümlerin güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (6,105). Bu ilişkideki majör mekanizmanın ise plak stabilizasyonundaki azalma olabileceği görüşü söylenmektedir. Ayrıca yüksek IL-18 düzeyi olan bireylerde normal IL-18 düzeyi olanlara göre karotis intima media kalınlığında anlamlı bir artış gösterilmiştir (2). IL-18'in diğer proinflamatuvar sitokinlerin artışına (17), endotelial apoptoza (59), adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığına ve hiperhomosisteinemiye sebep olduğuna (2) yönelik bulgular mevcuttur.

Son çalışmalarda makrofaj aracılı inflamatuvar mekanizmaların diabetik nefropati patogenezinde rol oynadığı yönünde kanıtlar sunulmuştur. Aktive makrofajlardan salınan

proinflatuar bir sitokin olan IL-18'in tip 2 DM'lu hastalarda yapılan çalışmalarda diabetik nefropati ile ilişki olduğu bildirilmiştir (69,73).

Tüm bunlardan dolayı IL-18'in hem ateroskleroz hem de diabetik komplikasyonların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rolü olabileceği dşnlmektedir.

TNF-:

TNF- makrofaj ve T lenfositlerden salınan tip 1 proinflatuar sitokinler arasında yer alan potent bir sitokindir. Ateroskleroz patogeneğinde rolü olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur (96). Yapılan çalışmalarda tip 1 sitokin sınıfından TNF-'nın tip 1 DM'lu hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (13,53). TNF-'nın TNF-reseptör 1 ve 2 olarak 2 reseptörü bilinmektedir Bu reseptörlerin gerçek fonksiyonu tam olarak bilinmese de TNF-'nın biyolojik fonksiyonunu uzatan tamponlayıcı sistem olarak rol oynayabilecekleri söylenmektedir (5,96). TNF-reseptörlerinin mikrovasküler komplikasyonları olmayan tip 1 DM'lu bireylerin plazmasında düşük bulunduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (51,58). Bunun karşıtı olarak başka bir çalışmada mikrovasküler komplikasyonları olan tip 1 DM'lu bireylerde yüksek TNF-reseptör düzeyleri yayınlanmıştır (51,55).

IL-6:

IL-6 makrofajlar, lenfositler ve diğer hücrelerden salgılanan bir sitokindir (104). Adezyon moleküllerinin indüksiyonu, monosit endotel ilişkisi ve inflamasyona bağlı hasarda olası rolü olması nedeniyle aterogenez ve vasküler inflamasyonun gelişiminde ilişkisi olabileceği dşnlmektedir (78,82). Farelerde IL-6 düzeyinin lipid peroksidasyonu ve inflamasyon ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (12).

Başlangıçta proinflatuar bir sitokin olduğu düşünülen IL-6'nın son çalışmalarda antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri olduğu bulguları saptanmıştır (48). Yapılan bir

Çalışmada IL-4 üreten TH1 hücrelerin diferansiyasyonunu etkilediğinden (48) diabetten koruyucu bir rolü olabileceğİ düşünölmektedir. Ayrıca NOD farelerde yapılan bir çalışmada lokal IL-6 üretiminin insülitisi indüklediğİ fakat diabetin ortaya çıkışını geciktirdiğİ gösterilmiştir (48).

Hücre költürü çalışmalarında hipergliseminin monositlerden IL-6 üretimini artırabileceğİ gösterilmiştir (70). IL-6 düzeyinin tip 1 DM’da kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve benzer olduğunu bildiren çalışmalar vardır (42,78,93). Son yapılan bir çalışmada da hiperketonemik tip 1 DM’lu bireylerde artmış IL-6 düzeyleri saptanmıştır (44).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümünce takip edilen tip 1 DM'lu hastalar çalışmaya alındı. Araştırmaya 62 tip 1 DM'lu hasta ve 30 sağlıklı bireylerden oluşan toplam 92 olgu alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri;

1. Çalışmada yapılacak işlemlerle ilgili bilgilendirilip kabul eden, 18 yaşını doldurmuş hastalar
2. Hastalarla benzer yaş grubunda sağlıklı bireyler
3. Hipotiroidizm, malign ve psikiyatrik hastalıklar gibi durumların bulunmaması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri;

1. Akut enfeksiyonu düşündüren bulguların olması
2. Hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalar
3. İleri dönem böbrek yetmezlikli olgular

Tip 1 DM tanısı ADA kriterlerine göre değerlendirildi (31). Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı öykü alınıp fizik muayene yapıldı. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçülüp, VKİ'leri hesaplandı. Diabetik nefropati tanısı 3 kez toplanan 24 saatlik idrar numunelerinin en az 2'sinde saptanan persistant mikroalbüminüri (30-300 mg/gün) veya makroalbüminüri (> 300 mg/gün) varlığında koyuldu. Ayrıca başka böbrek veya üriner sistem hastalığı bulunmamaktaydı. Diabetik retinopati ise göz dibi incelemelerinde backgroud, preproliferatif veya proliferatif retinopati varlığında koyuldu.

Bu çalışma için GÜTF yerel etik kurulundan onay alındı. Hastalar araştırma ile ilgili bilgilendirildi ve olurları alındı.

Kan örnekleri:

IL-18, IL-6 ve TNF- α ölçümü için serumlar santrifüj edildi. Çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Çalışma gününden birgün önce -20 dereceye alınan serumlar oda ısısında çözdürüldü.

Parametrelerin Tayini:

Tüm hastaların ve kontrol grubunun 12 saat açlık sonrası venöz kanda AKŞ, PPKŞ, T-K, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, TG, kan üre azotu, kreatinin düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri ölçüldü. Tip 1 DM'lu hastalarda HbA_{1c} düzeyi 24 saatlik idrarda albümin atılımı tayin edildi. Oftalmolog tarafından göz dibi incelemeleri yapıldı.

AKŞ, PPKŞ, T-K, TG, HDL-K, kan üre azotu ve kreatinin Autoanalyzer Technicon Dax 48 spektrofotometrik yöntemle, GÜTF biyokimya ABD'da ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. LDL-K ve VLDL-K Friedwald formülü [LDL-K: Total-K – (HDL-K + TG / 5)] kullanılarak hesaplandı. HbA_{1c} , HPLC spektrofotometrik yöntemle U.V. light ile ölçüldü. IL-18 düzeyleri Biosource marka ELISA kiti, IL-6 ve TNF- α düzeyleri RIA metodu ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde 'SPSS 11.0 for windows' paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ sd olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık parametrik veriler için Student t test, nonparametrik veriler için Mann-whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. 2'den fazla grup incelendiğinde ANOVA ve Kruskal Wallis varyans analizi testleri kullanıldı. Nonparametrik veriler için logaritmik transformasyon kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ alındı.

IV- BULGULAR

Yaş, cinsiyet ve VKİ açısından diabetik grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan olguların klinik özellikleri Tablo III'de verildi.

Tablo III. Olguların klinik özellikleri

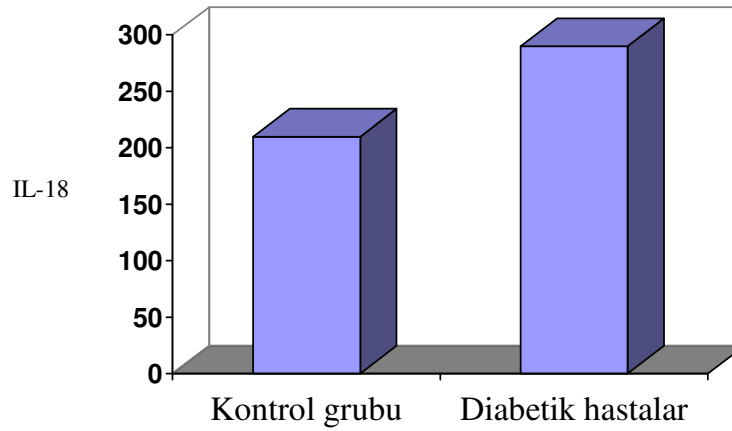
	Tip 1 DM'lu hastalar	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	27.1 ± 7.4 (17-45)	26.9 ± 6.4 (18-44)	0.72
Cinsiyet (K/E)	35/27	17/13	0.98
DM süresi (yıl)	9.4 ± 7.6	-	-
VKİ (kg/m^2)	21.8 ± 2.6	22.9 ± 3.3	0.10

Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, T-K, LDL-K, HDL-K, VLDL-K ve TG düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0.05$) (Tablo IV). Diabetik hastaların AKŞ düzeyi beklenildiği üzere kontrol grubundan yüksekti ($P = 0.005$). Diabetik hastalarda sigara içen ve içmeyen olgular arasında IL-18, IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($P > 0.05$).

Diabetik hastalarda serum IL-18 düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu (293.4 ± 146.2 ve 247.1 ± 95.8 pg/ml) ($P < 0.05$). IL-18 düzeyleri diabetik hastalarda kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptandı (293.4 ± 133.4 ve 211.2 ± 63.9 pg/ml, $P = 0.003$) (Grafik 1).

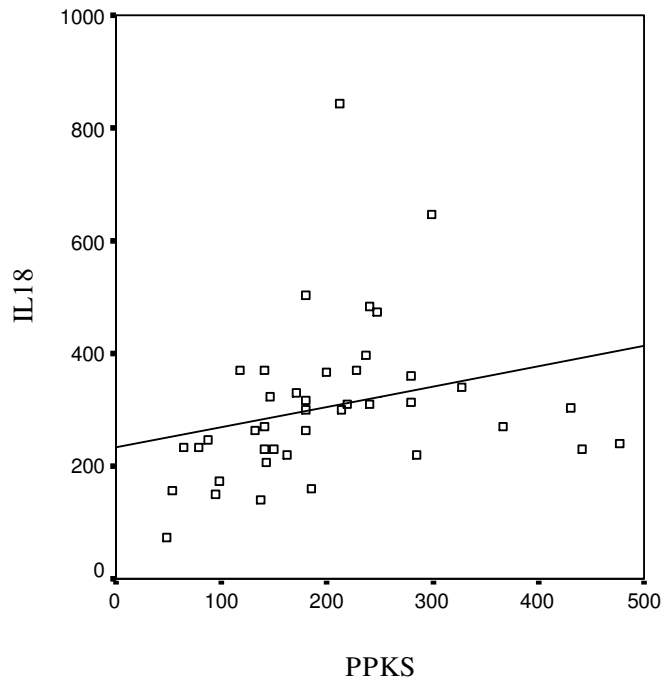
Tablo IV. Olguların metabolik ve biyokimyasal özellikleri

	Tip 1 DM'lu hastalar	Kontrol grubu	P değeri
SKB (mmHg)	138.4 ± 12.9	118.8 ± 13.6	0.21
DKB (mmHg)	89.3 ± 9.1	72.2 ± 8.3	0.33
AKŞ (mg/dl)	202.7 ± 96.4	87.5 ± 11.0	0.005
PPKŞ (mg/dl)	197.7 ± 94.4	-	-
HbA1c (%)	8.9 ± 2.2	-	-
T-K (mg/dl)	174.0 ± 40.6	182.1 ± 45.1	0.71
LDL-K (mg/dl)	101.4 ± 32.7	130.6 ± 44.1	0.89
HDL-K (mg/dl)	49.9 ± 11.2	50.6 ± 5.1	0.21
VLDL-K (mg/dl)	24.9 ± 18.6	16.2 ± 5.4	0.30
TG (mg/dl)	112.2 ± 85.0	108.3 ± 88.2	0.33
İnsülin miktarı (regüler)(ü/gün)	56.1 ± 17.3	-	-

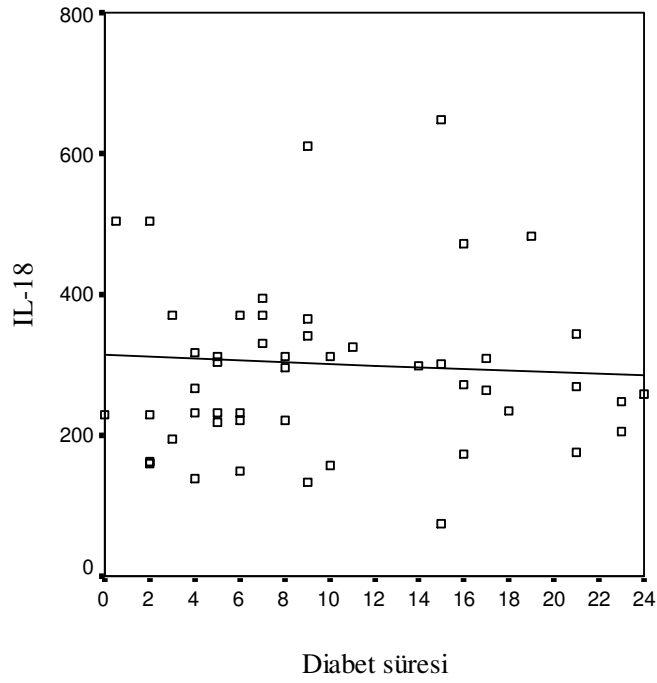


Grafik 1. Diabetik hastalar ve kontrol grubunun IL-18 düzeyleri

Diabetik hastalarda IL-18 düzeyi ile HbA1c ($r = 0.32$, $P = 0.01$) ve PPKŞ ($r = 0.26$, $P = 0.02$) (Grafik 2) arasında pozitif, HDL-K ($r = -0.38$, $P = 0.007$) arasında ise negatif korelasyon saptandı. Diabetik hastalarda IL-18 düzeyi; yaş, diabet süresi (Grafik 3), VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, T-K, LDL-K, VLDL-K, TG, mikroalbüminüri ve kreatinin klirensi ile korele değildi ($P > 0.05$). Ayrıca IL-18 ile AKŞ ve günlük insülin miktarı arasında anlamlı ilişki yoktu ($P > 0.05$).



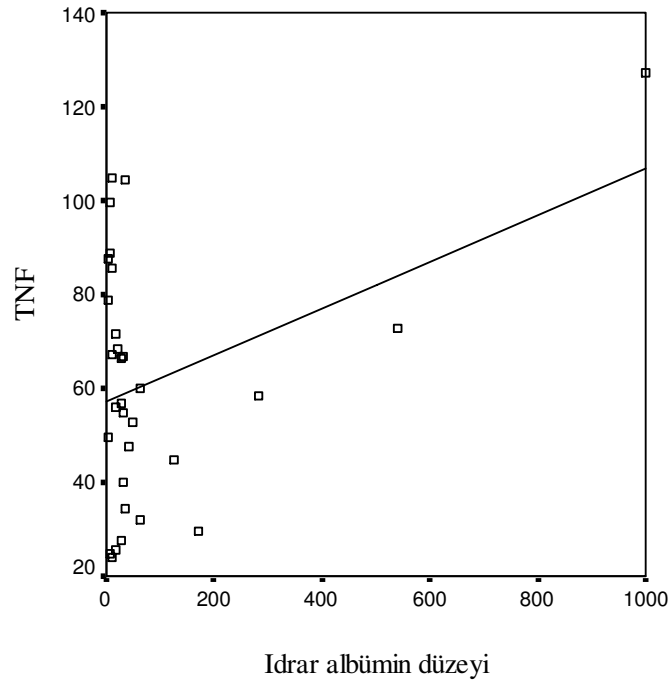
Grafik 2. IL-18 ve PPKŞ arasındaki ilişki



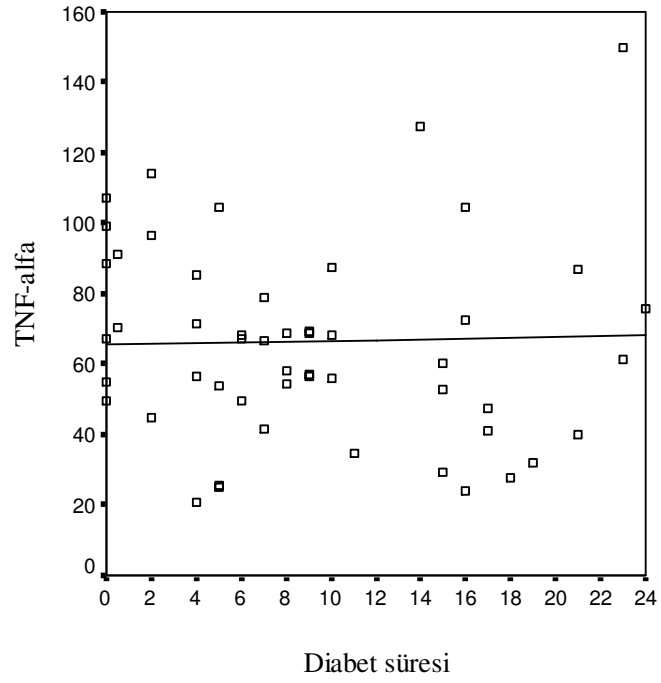
Grafik 3. IL-18 ve diabet süresi arasındaki ilişki

Diabetik hastalarda TNF- α düzeyi iki cinsiyet arasında istatistiki fark göstermedi (69.8 ± 29.6 ve 65.3 ± 27.1 pg/ml, $P > 0.05$). Diabetik hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyi açısından fark saptanmadı (67.9 ± 28.9 ve 69.5 ± 29.8 pg/ml, $p > 0.05$) (Tablo V).

Diabetik hastalarda TNF- α düzeyi ile T-K ($r = 0.30$, $P = 0.03$) ve idrar albümin atılımı ($r = 0.37$, $P = 0.03$) (Grafik 4) arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Yaş, diabet süresi (Grafik 5), VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, TG, kreatinin klirensi ile TNF- α arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($P > 0.05$). TNF- α ile glisemik kontrol ile ilgili parametreler olan AKŞ, PPKŞ, HbA1c ve günlük insülin miktarı ile ilişki saptanmadı ($P > 0.05$).



Grafik 4. TNF- α ve idrar albümin atılımı arasındaki ilişki



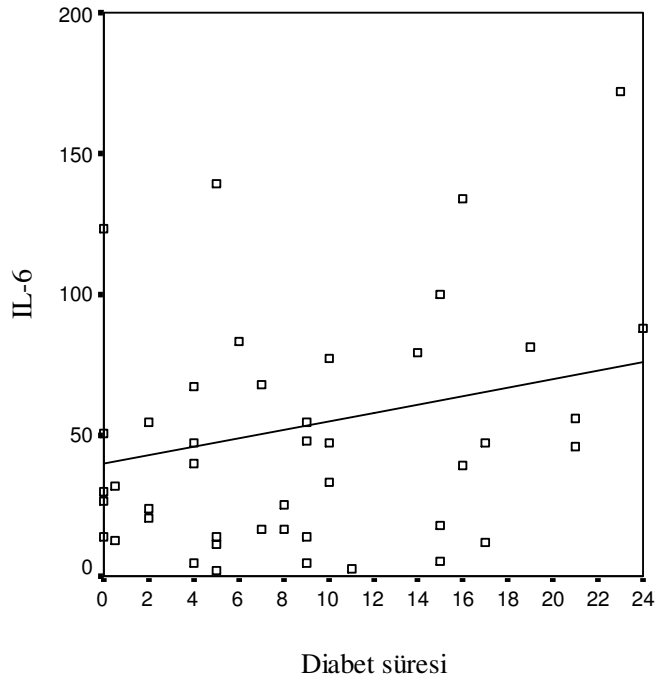
Grafik 5. TNF- α ve diabet süresi arasındaki ilişki

Diabetik hastalarda serum IL-6 düzeyi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında fark bulunmadı (57.3 ± 40.2 ve 53.9 ± 65.0 pg/ml, $P > 0.05$). Diabetik hastalar ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyi açısından fark saptanmadı (51.5 ± 55.6 ve 61.5 ± 41.1 pg/ml, $p > 0.05$) (Tablo V).

Tablo V. Gruplardaki sitokin düzeyleri

	Tip 1 DM'lu hastalar	Kontrol grubu	P değeri
IL-18 (pg/ml)	293.4 ± 133.4	211.2 ± 63.9	0.003 (Fark anlamlı)
TNF- α (pg/ml)	67.9 ± 28.9	69.5 ± 29.8	0.12
IL-6 (pg/ml)	51.5 ± 55.6	61.5 ± 41.1	0.21

Diabetik hastalarda IL-6 ile ve yaş ($r = 0.22$, $P = 0.04$) ve TG ($r = 0.31$, $P = 0.01$) arasında pozitif yönde; HDL-K ($r = -0.32$, $P = 0.03$) ile negatif yönde anlamlı ilişki saptandı. VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, T-K, LDL-K, VLDL-K, kreatinin klirensi ile IL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($P > 0.05$). IL-6 düzeyi ile diabet süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 6). Ayrıca IL-6 ile glisemik kontrol ile ilgili parametreler olan AKŞ, PPKŞ, HbA1c ve günlük insülin miktarı ile ilişki saptanmadı ($P > 0.05$).



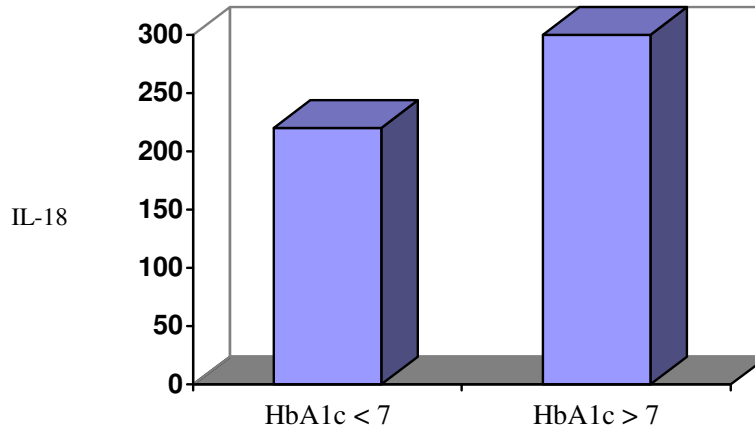
Grafik 6. IL-6 ve diabet süresi arasındaki ilişki

Serum düzeyleri bakılan 3 sitokin arasındaki ilişki incelendiğinde: IL-18 ile log IL-6 ($r = -0.36$, $P = 0.01$) arasında ters; TNF- α ile log IL-6 ($r = 0.39$, $P = 0.005$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Log IL-6 düzeyi hem IL-18 ($r = -0.36$, $P = 0.01$) hem de TNF- α ($r = 0.30$, $P = 0.02$) düzeyi ile ilişkiliydi. IL-18 ile TNF- α arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($P < 0.05$).

Diabetik hastalar minör hipoglisemi görülme sıklığı açısından 3 gruba ayrıldığında (Grup 1: ayda 1-2 kez, Grup 2: en az haftada 1 kez, Grup 3: en az haftada 2 kez) IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeyleri farklılık göstermedi ($P > 0.05$).

Diabetik hastalar günlük kullandıkları insülin miktarına göre kategorize edildiğinde (Grup 1: ≤ 40 Ü/gün, Grup 2: > 40 Ü/gün) IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeyleri farklı değildi ($P > 0.05$).

HbA1c düzeyi %7'nin altı ve üstü olmak üzere diabetik hastalar 2 gruba ayrılarak incelendiğinde HbA1c düzeyi %7'nin üstünde olan diabetik hastalarda IL-18 düzeyi %7'nin altında olan hastalara göre daha yüksek saptandı (329.9 ± 141 ve 226.3 ± 89.6 pg/ml, $P = 0.02$) (Grafik 7). IL-6 ve TNF- α düzeyleri ise 2 grup arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$).



Grafik 7. HbA1c'ye göre IL-18 düzeyleri

Diabetik hastalar diabet süresi 1 yılın altında olanlar, 1-10 yıl arası olanlar ve 10 yılın üstünde olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak incelendiğinde; diabet süresi 10 yılın üstündeki hastaların IL-6 düzeyi 1 yılın altındaki hastalara göre daha yüksek saptandı (83.1 ± 52.3 ve 65.6 ± 50.6 pg/ml, $P = 0.04$). Buna karşın IL-18 (311.5 ± 151.4 ve 257.4 ± 54.7 pg/ml) ve TNF- α (89.0 ± 40.0 ve 67.0 ± 23.6 pg/ml) düzeyleri diabet süresi 10 yılın üstündeki hastalarda 1 yılın altındaki hastalara oranla daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

Diabetik hastalar mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrılarak da incelendi. Grupların klinik özellikleri Tablo VI'de gösterilmiştir.

Mikrovasküler komplikasyonu olan hastaların IL-18 (307.6 ± 127.6 ve 293.2 ± 145.6 pg/ml, $P > 0.05$), IL-6 (57.2 ± 40.1 ve 48.8 ± 64.1 pg/ml, $P > 0.05$) ve TNF- α (69.1 ± 28.5 ve 64.5 ± 30.4 pg/ml, $P > 0.05$) düzeyleri hafif yüksek olmakla birlikte mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalara göre farklılık göstermedi.

Tablo VI. Komplikasyonu olan ve olmayan diabetik hastaların klinik özellikleri

	Komplikasyonlu hastalar	Komplikasyonsuz hastalar	P değeri
Sayı	30	32	
Yaş (yıl)	29.9 ± 6.7	26.3 ± 6.6	0.06
Cins (K/E)	21/20	14/6	0.16
Diabet süresi (yıl)	15.7 ± 6.4	6.3 ± 6.2	0.0001
İnsülin miktarı (ü/gün)	51.6 ± 15.1	58.0 ± 17.4	0.18
HbA _{1c} (%)	9.1 ± 2.3	8.3 ± 2.0	0.22
Retinopati (sayı)	30	0	-
Background/ Nonproliferatif/ Proliferatif	10/12/8		
Mikroalbüminüri (sayı)	12	0	-
Makroalbüminüri (sayı)	2	0	-

Komplikasyonu olan hastalarda, IL-18, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ve komplikasyonların çıkış zamanı arasında bir ilişki saptanmadı ($P > 0.05$). Fakat komplikasyonu olan hastalar 10 yılın altında bir sürede komplikasyon gelişen (Grup 1: 13 hasta) ve 10 yıl ve daha fazla sürede komplikasyon gelişen (Grup 2: 17 hasta) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1'in IL-

18 düzeyleri (285.2 ± 31.4 pg/ml) Grup 2'nin IL-18 düzeylerine (266.1 ± 22.7 pg/ml) oranla daha yüksek saptandı. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). IL-6 ile TNF- α düzeyleri 2 grup arasında farklılık göstermedi ($P > 0.05$).

Son olarak IL-18, IL-6 ve TNF- α düzeyleri için ayrı ayrı stepwise yöntemiyle linear regresyon analizleri yapıldı. IL-18 düzeyindeki değişiklikleri en fazla açıklayan parametre PPKŞ olarak bulundu ($P = 0.02$). TNF- α düzeyindeki değişiklikleri açıklayan parametre idrar albümin atılımı olarak saptandı ($P = 0.03$). IL-6 düzeyindeki değişiklikleri açıklayan parametre ise IL-18 ve TNF- α olarak bulundu ($P = 0.02$ ve $P = 0.005$) (Tablo VII).

Tablo VII. IL-18, TNF- α ve IL-6 için regresyon analizleri

	R^2	Beta	Parametre	P
IL-18	%16	0.41	PPKŞ	0.02
TNF- α	%17	0.45	İdrar albümin atılımı	0.03
IL-6	%33	0.47	TNF- α	0.005
		-0.38	IL-18	0.02

V- TARTIŞMA

DM mutlak veya relatif insülin eksikliği sonucu hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Uzun dönem komplikasyonları diabete bağlı morbidite ve mortalitenin majör sebebidir. Hipergliseminin diabetik komplikasyonların patogenezindeki etkisi geniş çaplı çalışmalarda (94) ortaya konsa da bu etki konusunda tam bir anlaşma bulunmamaktadır. Ayrıca tip 1 DM’lu hastalarda klinik gidiş ve mikrovasküler komplikasyonların çıkış zamanı hastadan hastaya fark göstermektedir. Bu farkın sebebi ise tam olarak ortaya konamamıştır. İnflamasyon diabetik komplikasyonların patogenezinde sorumlu tutulan mekanizmalardan biridir. İnflamasyonda rol alan bazı sitokinlerin tip 1 DM ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Artmış proinflamatuvar sitokinlerin diabetik komplikasyonların gelişiminde rolü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Yine de bunların diabetik komplikasyonlar ile ilişkileri üzerine dünyada sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamız tip 1 DM’lu hastalarda IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin birarada incelendiği ilk çalışmadır.

Literatürde IL-18, TNF- α ve IL-6 ile sigara arasında pozitif bir ilişki belirten yayınlar mevcuttur (19,92,106). Bizim çalışmamızda sigara ile 3 sitokin arasında ilişki bulamadık. Çalışmamızdaki bu sonuç için hasta grubumuz içerisinde sigara içenlerin oranının çok az olması nedeniyle fark saptayamadığımızı düşünüyoruz. Tip 1 DM’lu hastalarda yalnızca sigaranın bu sitokinlere etkisinin incelendiği başka çalışmalarda farklı sonuçlar saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda serum IL-18 düzeyi erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IL-6 ve TNF- α düzeyleri ise 2 cinsiyet arasında farklılık göstermemiştir. Yapılan çalışmalarda ise IL-18’in kadın cinsiyette daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73).

Tip 2 DM'lu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serum IL-18 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (2,73). Tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda yapılan başka bir çalışmada IL-18 düzeyi diabetik hastalarda kontrole göre yüksek bulunmuştur (57). Literatürde sadece tip 1 DM'lu hastalarda serum IL-18 düzeyinin incelendiği çalışmaların sayısı oldukça azdır. IL-18 ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok IL-18'in genetik mutasyonları ile tip 1 DM arasındaki ilişki incelenmiştir. Bizim çalışmamızda tip 1 DM'lu hastalarda IL-18 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgu ile tip 1 DM gelişiminde IL-18'in önemli bir rolü olabileceği kanısındayız. IL-18 düzeyi ile tip 1 DM gelişme riski üzerine yapılan çalışmalar ise çelişkilidir. Bir çalışmada IL-18 düzeyinin tip 1 DM'lu hastaların tip 1 DM ile ilişkili otoantikörleri pozitif akrabalarında yüksek olduğu bildirilmiştir (76). Çok yeni yapılan başka bir araştırmada serum IL-18 düzeyinin DM'lu bireylerin akrabalarında tip 1 DM gelişme riskinin fazla olmadığı rapor edilmiştir (37). Bu çelişkili sonuçların etnik veya genetik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda IL-18 ile PPKŞ ve HDL-K arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (73). Bir başka çalışmada da IL-18 ile AKŞ, PPKŞ ve HbA_{1c}, idrar albümin atılımı arasında pozitif, TNF- α ve HDL-K arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir (57). Araştırmacılar IL-18 düzeyi ve TNF- α 'nın DM ve nefropati gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Tip 2 DM'lu hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da IL-18 ile açlık kan glukozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (2). Çalışmamızda IL-18 PPKŞ ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. Yani tip 1 DM'lu hastaların PPKŞ düzeyleri yükseldikçe inflamasyon kriterlerinden biri olan IL-18 düzeyleri de yükselmektedir. Bizim bulgumuza kısmen benzer şekilde bir çalışmada IL-18'in akut hiperglisemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Bu bulgulardan postprandial glukoz piklerinin tip 1 DM'lu hastalarda ne

derece önemli olduğu sonucu çıkartılabilir. Çalışmamızda ayrıca IL-18 ile HDL-K arasında ters yönde bir ilişki saptadık. IL-18'in kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümle ilişkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur (6). HDL-K'ün de kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu yönde en önemli faktörlerde biri olduğu düşünülürse çalışmamızda saptadığımız bu ilişkinin önemi daha iyi anlaşılabilir.

TNF- α içinse kadın cinsiyette daha düşük seviyeler bildirilse de (88) bizim çalışmamızda ve uyumlu olarak diğer çalışmalarda (1) TNF- α düzeyinde sekse bağlı bir değişim saptanmadı. Tip 1 DM'lu hastalarda TNF- α düzeylerinin incelendiği çalışmalarda yüksek TNF- α saptayan yayınların (53,66) yanında kontrol ile benzer saptayan çalışmalar da vardır (26,65). Yeni tanı tip 1 DM'lu hastalarda yapılan başka bir çalışmada yüksek TNF- α düzeyleri bildirilmiştir (13). Bunların yanısıra mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalarda TNF- α reseptör düzeylerinin düşük saptandığı yayınlar da bulunmaktadır (51,58). Çalışmamızda tip 1 DM'lu hastalarda TNF- α düzeyleri kontrol grubundan farklılık göstermemiştir. Hasta sayımız literatürdeki çalışmalarla benzerdir. Bu nedenle fark bulamamamızın bununla ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Literatürdeki bu farklı sonuçlar diabet süresinden kaynaklanabilir. Yeni tanı diabetliler ve uzun süreli diabetliler bu farkı yaratabilir. Öte yandan TNF- α veya TNF- α reseptör düzeyi ölçümünden kaynaklanabilir. Çünkü TNF- α reseptörünün, TNF- α aktivitesini TNF- α ölçümüne göre daha iyi yansıtabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Fakat bu düşüncede fikir birliği olmadığından bazı çalışmalarda TNF- α düzeyi ölçülürken bazılarında TNF- α reseptör düzeyi ölçülmektedir. Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda da saptanan değerler, mikrovasküler komplikasyonu olmayanlara göre yüksek olmasına rağmen istatistik olarak anlam ifade etmemiştir. Mikrovasküler komplikasyonlar açısından yapılan çalışmalarda ise retinopatili hastalarda TNF- α aktivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (55). Bununla birlikte

retinopati ve nefropatinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada TNF- α reseptör düzeylerinin komplikasyonu olanlarda yüksek saptanmıştır (106). Mikroalbuminüri ve 10 yıldan fazla süredir tip 1 DM'lu hastalarda TNF- α reseptör düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (51). Ayrıca makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların beraber ele alındığı başka bir çalışmada ise vasküler komplikasyonlu tip 1 DM'lu hastalarda TNF- α 'nın yüksek bulunduğu bildirilmektedir (88). Bu bulguların tersine bir çalışmada TNF- α düzeyi yüksek olan tip 1 diabetli hastaların diabet kontrolünün daha iyi olduğu ve diabetik komplikasyonların daha az olduğu rapor edilmiştir (71). Tip 2 DM'lu hastalarda ise yüksek TNF- α düzeylerinin mikroalbuminüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Bizim araştırmamızda idrar albümin atılımı ile TNF- α arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu bulgu yüksek TNF- α 'nın diabetik nefropati gelişimine yatkınlığa ve nefropatinin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Bulgumuzla uyumlu olarak IL-6'nın cinsiyetten etkilenmediği (86) bildirilse de bunun tersi olan ve kadın cinsiyetle ilişkili olduğu rapor edilen çalışmalar vardır (88). IL-6'nın NOD farelerde pankreas beta hücre destrüksiyonunun patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (10). İnsan çalışmasında ise IL-6'nın yeni tanı tip 1 DM'da kontrol ile benzer olduğu gösterilmiştir (13). Literatürde tip 1 DM'lu hastalarda IL-6'nın yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanısıra (65) benzer olduğu yönünde bulgular da mevcuttur (26,56,101). Bu çalışmalar içinde 1 yıldan kısa süredir diabeti olan tip 1 DM'lu hastalarda daha uzun süreli hastalara oranla yüksek IL-6 seviyeleri gösterilmiştir (101). Bunun yanında IL-6'nın nefropatili tip 1 DM'lu hastalarda kontrole göre yüksek olduğu da bildirilmiştir (86). Araştırmamızda IL-6 düzeyi kontrol grubundan farklılık göstermemiştir. Komplikasyonlarla da ilişki saptanmamıştır. Fakat IL-6 da IL-18 gibi HDL-K ile ilişkili olarak bulunmuştur. Tip 1 diabette IL-6 ile HDL-K arası ilişkiyi bulan (88) ya da tip 2 diabette IL-18 ile HDL-K arası

ilişki bulamayan çalışmalar vardır (73). Öte yandan son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki sitokinin de insülin rezistansı ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (34,49). Ayrıca obezite ve tip 2 DM gibi kronik inflamatuvar durumlardaki kardiyovasküler hastalık gelişiminde rolleri olabileceği bildirilmektedir (32). Bizim araştırmamızdaki HDL-K ile IL-18 ve IL-6 arasındaki bu ilişki insülin direncinin primer mekanizma olmadığı tip 1 DM'lu hastalarda da bu sitokinlerin aterogenez ile HDL-K aracılığıyla etkili olabileceğini düşündürmektedir. Tip 1 DM'da bu ilişkiyi daha geniş gruplarla yapılacak prospektif çalışmaların tam anlamıyla ortaya koyacağını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda 3 sitokin arasındaki ilişki incelendiğinde IL-6'nın hem TNF- α hem de IL-18 ile ilişkili olduğunu saptadık. IL-18 ile TNF- α arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çok yeni bir çalışmada TNF- α infüzyonunun IL-18 gen ekspresyonunu iskelet kasında artırdığı fakat adipöz dokuda etkilemediği, IL-6 infüzyonunun ise IL-18 gen ekspresyonunu etkilemediği saptanmıştır (49). Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada IL-18 ile IL-6 arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (73). Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan başka bir çalışmada IL-18 ile TNF- α birbiriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (57). İnflamasyon patogenezinde yer alan bu sitokinlerin tip 1 DM'lu hastalarda birbiriyle ilişkili olması beklenen bir bulgudur. Fakat görülüyor ki herbirinin ayrı ayrı ilişkili olduğu metabolik parametreler var. Bundan dolayı bu sitokinlerin tip 1 DM patogenezinde ve komplikasyonların gelişiminde farklı rollere sahip olabileceklerini düşünmekteyiz.

Bazı tip 1 DM'lu hastaların glisemi düzeylerinin çok oynak seyrettiği bazılarının ise daha stabil olduğu klinik gözlemlerimizdendir. Bunun sebebine yönelik olarak çalışmamızda hipoglisemi sıklığının dereceleriyle IL-18, IL-6 ve TNF- α arasında bir ilişki olup olmadığını inceledik. Fakat anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu bulgu tip 1 DM'daki hipoglisemi sıklığında genetik ve diğer faktörlerin rol oynadıklarını düşündürmektedir.

Tip 1 DM patogenezindeki primer neden beta hücre harabiyeti ve insülin eksikliğidir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda bu hastalarda insülin direnci varlığı da gösterilmiştir. Bazı tip 1 DM'lu hastalar diğerlerine oranla daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duymaktadırlar. Bunun sebebinin altta yatan bir insülin direnci mi olduğu yoksa başka sebebeplerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda baktığımız sitokin düzeylerinin hastaların kullandıkları günlük insülin miktarı ile ilişkili olup olmadığını da incelemek istedik. Sonuç olarak IL-18 ve TNF- α düzeylerinin kullanılan günlük insülin miktarı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Yapılan çalışmalarda IL-6'nın rat pankreasında insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (8,85). Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan yeni bir çalışmada ise IL-6'nın insülin ihtiyacı ile arasında bir ilişki saptanmamıştır (87). Çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak IL-6 düzeyi günlük kullanılan insülin miktarı ile ilişki saptanmadı. Yani yüksek doz insülin kullanan hastaların IL-6 düzeyi ile kullanmayanların IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebi, IL-6 ile insülin sekresyonu arasında gösterilen ilişkinin hayvan çalışmalarında saptanan bu bulgu olması olabilir. İnsanlarda böyle bir ilişki bulunmayabilir.

Çalışmamızda diabetik hastalar HbA1c düzeyi 7'nin altı ve üstü şeklinde ayrıca incelendiğinde, HbA1c düzeyi yüksek olanların düşük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek IL-18 düzeylerine sahip oldukları görüldü. Bu bulgu daha önce tip 2 DM'lu hastalarda yapılan ve IL-18 ile HbA1c arasında anlamlı ilişki bulan çalışmayı desteklemektedir (73). Fakat bunların tersine yine tip 2 DM'da bu bulgu başka bir çalışmada saptanmamıştır (2). Tip 1 DM'da ise bir çalışmada hem IL-18 hem de TNF- α 'nın AKŞ, PPKŞ ve HbA1c ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). Bu bulgularla IL-18'in tip 1 DM'lu hastalarda glisemik kontrolle yakından ilişkili olabileceğini ve kötü kontrollü

hastalarda yüksek seviyeleriyle vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DM yaşı ve sitokinler arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. IL-18 açısından bizim bulgumuzla uyumlu olarak tip 1 DM’da (57) ve tip 2 DM’da (2) IL-18’in diabet yaşıyla korele olmadığı bildirilmiştir. Diğerleri içinse literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. TNF- α ve IL-6’nın diabet süresiyle ilişkili olduğu (26,86,88) ve bu ilişkinin saptanmadığı çalışmalar yayınlanmıştır (53). Çalışmamızda diabet süresine göre diabetik hastaları altgruplara ayırdıktan sonra sitokin düzeylerini inceledik. IL-6 düzeyi diabet süresi 10 yılın üstündeki hastalarda 1 yılın altındaki hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. IL-18 ve TNF- α ise daha yüksek görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Literatürdeki bilgi TNF- α reseptör düzeylerinin 1-3 ve 10 yıllık diabet süresi arasında fark göstermediği şeklindedir (51) ve 5 yılın üstü ve altı arasında da fark göstermediği şeklindedir (53). IL-6 için ise böyle bir karşılaştırmaya rastlamadık.

Klinikte glisemik kontrolden bağımsız olarak mikrovasküler komplikasyonların çıkış zamanının da hastadan hastaya fark gösterdiğini gözlemlemekteyiz. Bu açıdan da araştırmamızdaki hastaları incelemek istedik. 10 yılın altında bir sürede mikrovasküler komplikasyon gelişen hastaların IL-18 düzeylerinin 10 yılın üstünde bir sürede gelişenlere göre anlamlı olmasa da hafif düzeyde yüksek olduğu görüldü. IL-6 ve TNF- α düzeyleri ise benzerdi. Bu konuda daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalarda fark bulunabileceğini düşünmekteyiz.

VI- SONUÇLAR

Çalışmamızda;

- IL-18'in

Erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu,

Yaşlanmakla beraber artmadığını,

Diabetik hastalarda kontrole göre yüksek olduğunu,

HbA1c ve PPKŞ ile pozitif, HDL-K ile negatif yönde ilişkili olduğunu,

Diabet yaşıyla ilişkili olarak artmadığını,

- TNF- α 'nın

İki cinsiyet arasında fark göstermediğini,

Diabetik hastalarda farklı olmadığını,

Yaşlanmakla beraber artmadığını,

T-K ve idrar albümin atılımı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu,

- IL-6'nın

İki cinsiyet arasında fark göstermediğini,

Diabetik hastalarda farklı olmadığını,

Yaşlanmakla beraber arttığını,

HDL-K ile negatif ve TG ile pozitif yönde ilişkili olduğunu,

Hem IL-18 hem de TNF- α ilişkili olduğunu,

- IL-18'in TNF- α ile ilişkili olmadığını,
- IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin diabetik hastalarda hipoglisemi sıklığı açısından fark göstermediğini,
- IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin günlük insülin ihtiyacı ile ilişkili olmadığını,
- HbA1c düzeyi 7'nin üzerinde olan diabetik hastaların IL-18 düzeylerinin 7'nin altında olanlara göre yüksek olduğunu,
- 10 yılın üstünde diabet süresi olan hastaların IL-6 düzeylerinin 1 yılın altındakilere oranla yüksek olduğunu,
- Mikrovasküler komplikasyonu olan diabetik hastaların IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin olmayanlara göre anlamlı fark göstermediğini,
- Komplikasyonların çıkış zamanı ile IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin anlamlı ilişkili olmadığını,
- IL-18 düzeyinin en önemli belirleyicisinin PPKŞ olduğunu,
- TNF- α düzeyinin en önemli belirleyicisinin idrar albümin atılımı olduğunu,
- IL-6 düzeylerinin en önemli belirleyicisinin IL-18, TNF- α düzeyleri olduğunu saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 1 DM'lu olgularda IL-18'in yüksek bulunduğu fakat IL-6 ve TNF- α 'nın farklı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular özellikle IL-18'in tip 1 DM oluşumunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-18 ve IL-6'nın glisemik kontrol parametreleri ve lipidlerle ilişkisini, TNF- α 'nın mikroalbüminüri ile ilişkisini saptadık. Sonuçta bu sitokinlerin tip 1 DM'lu hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

VII- ÖZET

Son yıllarda hem tip 1 DM hem de komplikasyonlarının patogeneğinde subklinik inflamasyonun rolü olduğına yönelik kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda tip 1 DM'lu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeylerini inceledik. Ayrıca bu sitokinlerin diabet süresi, glisemik kontrol ve lipid parametreleri gibi metabolik komponentlerle ilişkisini araştırdık. Bunun yanısıra mikrovasküler diabetik komplikasyonların gelişiminde bu sitokinlerin rolü olup olmadığını araştırmayı planladık.

62 tip 1 DM tanısıyla takip edilen hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 92 olguda serum IL-18, TNF- α , IL-6 düzeyleri ölçüldü. Diabetik hastalarda HbA1c, AKŞ, PPKŞ, lipid parametreleri, idrar albümin atılımı, göz dibi incelemeleri yapıldı.

Tip 1 DM'lu olgularda kontrole göre IL-18 düzeyleri yüksek, IL-6 ve TNF- α düzeyleri benzer bulundu. Mikrovasküler komplikasyonu olan diabetik hastaların IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeyleri olmayanlara göre anlamlı fark göstermedi. Kötü glisemik kontrollü hastaların serum IL-18 düzeyleri iyi glisemik kontrollü hastalara göre daha yüksekti. Diabetik hastalarda serum IL-18 düzeyleri ile HbA1c, PPKŞ ve HDL-K, TNF- α düzeyleri ile T-K ve idrar albümin atılımı, IL-6 düzeyleri ile HDL-K ve TG arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda tip 1 DM'lu hastalarda subklinik inflamasyon belirteçlerinden IL-18 yüksek saptanmıştır. Ayrıca IL-18 düzeyinin akut ve kronik hiperglisemi ve HDL-K düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-18, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında net bir bağlantı bulunmamıştır.

VIII- KAYNAKLAR

1. Asai K, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Unou K, Kaminishi M: Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. *Shock* 16: 340-343, 2001.
2. Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, Wakabayashi S, Inukai T: Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2622-2627, 2003.
3. Bach JF: Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 15: 516-542, 1994.
4. Bell GI, Horita S, Karam JH: A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 176-183, 1984.
5. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA: Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 16: 1-11, 1996.
6. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, Rupprecht HJ;AtheroGene Investigators: Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 106: 24-30, 2002.
7. Brownlee M: Glycation and Diabetic Complications. *Diabetes* 43: 836-841, 1994.
8. Buschard K, Aaen K, Horn T, Van Damme J, Bendtzen K: Interleukin 6: a functional and structural in vitro modulator of beta-cells from islets of Langerhans. *Autoimmunity* 5: 185-194, 1990.
9. Calles-Escandon J, Cipola M: Diabetes and endothelial dysfunction: A clinical perspective. *Endocrine Reviews* 22: 36-52, 2001.

10. Campbell IL, Kay TW, Oxbrow L, Harrison LC: Essential role for interferon-gamma and interleukin-6 in autoimmune insulin-dependent diabetes in NOD/Wehi mice. *J Clin Invest* 87: 739-742, 1991.
11. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F: The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem* 202: 3-14, 1991.
12. Castelnau PA, Garrett RS, Palinski W, Witztum JL, Campbell IL, Powell HC: Abnormal iron deposition associated with lipid peroxidation in transgenic mice expressing interleukin-6 in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 268-282, 1998.
13. Cavallo MG, Pozzilli P, Bird C, Wadhwa M, Meager A, Visalli N, Gearing AJ, Andreani D, Thorpe R: Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis. *Clin Exp Immunol* 86: 256-259, 1991.
14. Chorostowska-Wynimko J, Skopinski P, Szaflik J, Partyka I, Duda-Krol B, Anuszevska E, Skopinska-Rozewska E: In vitro angiomodulatory activity of sera from type 2 diabetic patients with background retinopathy. *J Physiol Pharmacol* 56 Suppl 4: 65-70, 2005.
15. Clark CM, Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 332: 1210-1217, 1995.
16. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B, Mitra M, Farmer J, Williams SR, Cox NJ, Bell GI, Risch N, Spielman RS: A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet* 19: 292-296, 1998.
17. Dai SM, Matsuno H, Nakamura H, Nishioka K, Yudoh K: Interleukin-18 enhances monocyte tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta production induced by

- direct contact with T lymphocytes: implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 432-443, 2004.
18. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al: A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371: 130-136, 1994.
 19. de Maat MP, Kluft C: The association between inflammation markers, coronary artery disease and smoking. *Vascul Pharmacol* 39: 137-139, 2002.
 20. Delepine M, Pociot F, Habita C, Hashimoto L, Froguel P, Rotter J, Cambon-Thomsen A, Deschamps I, Djoulah S, Weissenbach J, Nerup J, Lathrop M, Julier C: Evidence of a non-MHC susceptibility locus in type I diabetes linked to HLA on chromosome 6. *Am J Hum Genet* 60: 174-187, 1997.
 21. Dinarello CA: IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 103: 11-24, 1999.
 22. Dorman JS, Bunker CH: HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev* 22: 218-227, 2000.
 23. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314: 1360-1368, 1986.
 24. Eisenbarth GS: Type 1 Diabetes Mellitus: Joslin's Diabetes Mellitus. *Ondördüncü baskı*. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin Diabetes Center, USA 2005, S: 399-424.
 25. el-Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH: Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 44: 295-299, 1995.

26. Erbagci AB, Tarakcioglu M, Coskun Y, Sivasli E, Sibel Namiduru E: Mediators of inflammation in children with type I diabetes mellitus: cytokines in type I diabetic children. *Clin Biochem* 34: 645-650, 2001.
27. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL: Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 806-811, 2004.
28. Esposito L, Hill NJ, Pritchard LE, Cucca F, Muxworthy C, Merriman ME, Wilson A, Julier C, Delepine M, Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Ionesco-Tirgoviste C, Nistico' L, Buzzetti R, Pozzilli P, Ferrari M, Bosi E, Pociot F, Nerup J, Bain SC, Todd JA: Genetic analysis of chromosome 2 in type 1 diabetes: analysis of putative loci IDDM7, IDDM12, and IDDM13 and candidate genes NRAMP1 and IA-2 and the interleukin-1 gene cluster. *IMDIAB Group. Diabetes* 47: 1797-1799, 1998.
29. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002.
30. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876, 2000.
31. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 24(Suppl.1): 5-20, 2001.
32. Fernandez-Real JM: Genetic predispositions to low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 8: 55-66, 2006.

33. Field LL, Tobias R, Thomson G, Plon S: Susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus maps to a locus (IDDM11) on human chromosome 14q24.3-q31. *Genomics* 33: 1-8, 1996.
34. Fischer CP, Perstrup LB, Berntsen A, Eskildsen P, Pedersen BK: Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans. *Clin Immunol* 117: 152-160, 2005.
35. Gedik O: Diabetes Mellitus'un Patogenezi, Komplikasyonları: Endokrinoloji Temel ve Klinik. İkinci baskı. Koloğlu S (ed). Medikal & Nobel, Ankara, 2005, S: 342-367.
36. Gerstein HC: Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 17: 13-19, 1994.
37. Hanifi-Moghaddam P, Kappler S, Seissler J, Muller-Scholze S, Martin S, Roep BO, Strassburger K, Kolb H, Schloot NC: Altered chemokine levels in individuals at risk of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 23: 156-163, 2006.
38. Hawkes CH: Twin studies in diabetes mellitus. *Diabet Med* 14: 347-352, 1997.
39. Hehenberger K, King GL: Cardiovascular complications of diabetes mellitus: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Üçüncü baskı. Becker KL (ed). Philadelphia 2001, S: 1380-1381.
40. Hodge SE, Anderson CE, Neiswanger K, Field LL, Spence MA, Sparkes RS, Sparkes MC, Crist M, Terasaki PI, Rimo DL, Rotter JI: Close genetic linkage between diabetes mellitus and kidd blood group. *Lancet* 24: 893-895, 1981.
41. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP: Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1268-1273, 2005.

42. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SS, Hawa M, Viberti GC, Watkins PJ, Leslie RD, Vergani D: Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 39: 60-69, 1996.
43. Hyoty H: Environmental causes: viral causes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33: 27-44, 2004.
44. Jain SK, Kannan K, Lim G, Matthews-Greer J, McVie R, Bocchini JA Jr: Elevated blood interleukin-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care* 26: 2139-2143, 2003.
45. Johansson S, Lie BA, Thorsby E, Undlien DE: The polymorphism in the 3' untranslated region of IL12B has a negligible effect on the susceptibility to develop type 1 diabetes in Norway. *Immunogenetics* 53: 603-605, 2001.
46. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23: 1516-1526, 2000.
47. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F: CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun.* 1: 170-184, 2000.
48. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T: Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 54: 114-124, 2005.
49. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK: Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in human. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 7, 2006.
50. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR: Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 26: 1390-1398, 1987.

51. Kulseng B, Vatten L, Espevik T: Soluble tumor necrosis factor receptors in sera from patients with insulin-dependent diabetes mellitus: relations to duration and complications of disease. *Acta Diabetol* 36: 99-105, 1999.
52. Larsen ZM, Kristiansen OP, Mato E, Johannesen J, Puig-Domingo M, de Leiva A, Nerup J, Pociot F: IDDM12 (CTLA4) on 2q33 and IDDM13 on 2q34 in genetic susceptibility to type 1 diabetes (insulin-dependent). *Autoimmunity* 31: 35-42, 1999.
53. Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F: Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med* 248: 67-76, 2000.
54. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A: Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 38: 823-530, 1995.
55. Limb GA, Soomro H, Janikoun S, Hollifield RD, Shilling J: Evidence for control of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) activity by TNF receptors in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Exp Immunol* 115: 409-414, 1999.
56. Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Hiilesmaa V, Kaaja R: Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type I diabetes. *Eye* 19: 422-430, 2005.
57. Mahmoud RA, el-Ezz SA, Hegazy AS : Increased serum levels of interleukin-18 in patients with diabetic nephropathy. *Ital J Biochem* 53: 73-81, 2004.
58. Mandrup-Poulsen T, Pociot F, Molvig J, Shapiro L, Nilsson P, Emdal T, Roder M, Kjems LL, Dinarello CA, Nerup J: Monokine antagonism is reduced in patients with IDDM. *Diabetes* 43: 1242-1247, 1994.

59. Marino E, Cardier JE: Differential effect of IL-18 on endothelial cell apoptosis mediated by TNF-alpha and Fas (CD95). *Cytokine* 22: 142-148, 2003.
60. Martin AM, Maxson MN, Leif J, Mordes JP, Greiner DL, Blankenhorn EP: Diabetes-prone and diabetes-resistant BB rats share a common major diabetes susceptibility locus, iddm4: additional evidence for a "universal autoimmunity locus" on rat chromosome 4. *Diabetes* 48: 2138-2144, 1999.
61. Masharani U, Karam JH, German MS: Chronic Complications of Diabetes Mellitus: Basic and Clinical Endocrinology. Yedinci baskı. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw Hill, USA 2001, S: 725-727.
62. McInnes IB, Gracie JA, Leung BP, Wei XQ, Liew FY: Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 21: 312-315, 2000.
63. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, Pritchard LE, Cucca F, Barnett AH, Bain SC, Todd JA: A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet* 19: 297-300, 1998.
64. Merriman T, Twells R, Merriman M, Eaves I, Cox R, Cucca F, McKinney P, Shield J, Baum D, Bosi E, Pozzilli P, Nistico L, Buzzetti R, Joner G, Ronningen K, Thorsby E, Undlien D, Pociot F, Nerup J, Bain S, Barnett A, Todd J: Evidence by allelic association-dependent methods for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21. *Hum Mol Genet* 6: 1003-1010, 1997.
65. Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH: Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes. *J Intern Med* 250: 415-421, 2001.
66. Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuderi P: Serum levels of tumor necrosis

- factor and IL-1 alpha and IL-1 beta in diabetic patients. *Diabetes Care* 14: 63-65, 1991.
67. Morahan G, Huang D, Tait BD, Colman PG, Harrison LC: Markers on distal chromosome 2q linked to insulin-dependent diabetes mellitus. *Science* 272: 1811-1813, 1996.
 68. Morahan G, Huang D, Ymer SI, Cancilla MR, Stephen K, Dabadghao P, Werther G, Tait BD, Harrison LC, Colman PG: Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nat Genet* 27: 218-221, 2001.
 69. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, Okamura H, Koga M, Fukuchi M, Hada T: Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 52: 605-608, 2003.
 70. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F: The effect of glucose and advanced glycosylation end products on IL-6 production by human monocytes. *Ann N Y Acad Sci* 748: 562-570, 1995.
 71. Mysliwska J, Zorena K, Bakowska A, Skuratowicz-Kubica A, Mysliwski A: Significance of tumor necrosis factor alpha in patients with long-standing type-I diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 30: 158-161, 1998.
 72. Najemnik C, Sinzinger H, Kritz H: Endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes. *Acta Med Austriaca* 26: 148-153, 1999.
 73. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H: Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2890-2895, 2005.

74. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H: Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 12: 53-72, 2001.
75. Nerup J, Pociot F: European Consortium for IDDM Studies. A genomewide scan for type 1-diabetes susceptibility in Scandinavian families: identification of new loci with evidence of interactions. *Am J Hum Genet* 69: 1301-1313, 2001.
76. Nicoletti F, Conget I, Di Marco R, Speciale AM, Morinigo R, Bendtzen K, Gomis R: Serum levels of the interferon-gamma-inducing cytokine interleukin-18 are increased in individuals at high risk of developing type I diabetes. *Diabetologia* 44: 309-311, 2001.
77. Nicoletti F, Di Marco R, Papaccio G, Conget I, Gomis R, Bernardini R, Sims JE, Shoenfeld Y, Bendtzen K: Essential pathogenic role of endogenous IL-18 in murine diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin. Prevention of hyperglycemia and insulinitis by a recombinant IL-18-binding protein: Fc construct. *Eur J Immunol* 33: 2278-2286, 2003.
78. Ohno Y, Aoki N, Nishimura A: In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1072-1077, 1993.
79. Oikawa Y, Shimada A, Kasuga A, Morimoto J, Osaki T, Tahara H, Miyazaki T, Tashiro F, Yamato E, Miyazaki J, Saruta T: Systemic administration of IL-18 promotes diabetes development in young nonobese diabetic mice. *J Immunol* 171: 5865-5875, 2003.
80. Onengut-Gumuscu S, Concannon P: Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol Rev* 190: 182-194, 2002.

81. Pugliese A: Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:1-16, 2004.
82. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 343: 1179-1182, 2000.
83. Reddy P: Interleukin-18: recent advances. *Curr Opin Hematol* 11: 405-410, 2004.
84. Rothe H, Hausmann A, Casteels K, Okamura H, Kurimoto M, Burkart V, Mathieu C, Kolb H: IL-18 inhibits diabetes development in nonobese diabetic mice by counterregulation of Th1-dependent destructive insulinitis. *J Immunol* 163: 1230-1236, 1999.
85. Sandler S, Bendtzen K, Eizirik DL, Welsh M: Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinology* 126: 1288-1294, 1990.
86. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH: Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 46: 1402-1407, 2003.
87. Scholin A, Siegbahn A, Lind L, Berne C, Sundkvist G, Bjork E, Karlsson FA: Diabetes Incidence Study in Sweden group: CRP and IL-6 concentrations are associated with poor glycemic control despite preserved beta-cell function during the first year after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 205-210, 2004.
88. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, Stehouwer CD: EURODIAB Prospective Complications Study. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1

- diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 26: 2165-2173, 2003.
89. Shimada A, Charlton B, Rohane P, Taylor-Edwards C, Fathman CG: Immune regulation in type 1 diabetes. *J Autoimmun* 9: 263-269, 1996.
 90. Shimada A, Rohane P, Fathman CG, Charlton B: Pathogenic and protective roles of CD45RB(low) CD4+ cells correlate with cytokine profiles in the spontaneously autoimmune diabetic mouse. *Diabetes* 45: 71-78, 1996.
 91. Skopinski P, Rogala E, Duda-Krol B, Lipinska A, Sommer E, Chorostowska-Wynimko J, Szaflik J, Partyka I, Skopinska-Rozewska E: Increased interleukin-18 content and angiogenic activity of sera from diabetic (Type 2) patients with background retinopathy. *J Diabetes Complications* 19: 335-338, 2005.
 92. Suchanek H, Mysliwska J, Siebert J, Wieckiewicz J, Hak L, Szyndler K, Kartanowicz D: High serum interleukin-18 concentrations in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Eur Cytokine Netw* 16: 177-185, 2005.
 93. Targher G, Zenari L, Bertolini L, Muggeo M, Zoppini G: Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of microvascular and macrovascular complications. *Diabetes Care* 24: 956-957, 2001.
 94. The DCCT research group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
 95. Todd JA: From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 21: 164-174, 1999.

96. Tracey KJ, Cerami A: Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 45: 491-503, 1994.
97. Tull ES, Roseman JM, Christian CL: Epidemiology of childhood IDDM in U.S. Virgin Islands from 1979 to 1988. Evidence of an epidemic in early 1980s and variation by degree of racial admixture. *Diabetes Care* 14: 558-564, 1991.
98. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E: Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 42: 655-660, 1999.
99. Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus: Williams Textbook of Endocrinology. Dokuzuncu baskı. Wilson JD (ed). Saunders, Philadelphia, 1998, S: 973-1059.
100. Verge CF, Vardi P, Babu S, Bao F, Erlich HA, Bugawan T, Tiosano D, Yu L, Eisenbarth GS, Fain PR: Evidence for oligogenic inheritance of type 1 diabetes in a large Bedouin Arab family. *J Clin Invest* 102: 1569-1575, 1998.
101. Wedrychowicz A, Dziatkowiak H, Sztefko K, Wedrychowicz A: Interleukin-6 (IL-6) and IGF-IGFBP system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112: 435-439, 2004.
102. Yetkin I, Sancak A, Karakoç A, Ayvaz G, Tülek N, Çakır N, Arslan M: Tip 1 diabetes mellituslu olgularda human lökosit antijenleri. *Türk Diabet Yıllığı* 13: 212-217, 1997-1998.
103. Yılmaz T: Tip 1 (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitusun Patogenezi: Her yönüyle diabetes mellitus. İkinci baskı. Yenigün M (ed). Nobel 2001, İstanbul, S: 165-171.

104. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148: 209-214, 2000.
105. Zaremba J, Losy J: Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients. *Neurol Sci* 24: 117-124, 2003.
106. Zoppini G, Faccini G, Muggeo M, Zenari L, Falezza G, Targher G: Elevated plasma levels of soluble receptors of TNF-alpha and their association with smoking and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3805-3808, 2001.