



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

Prof.Dr. Savaş KANSOY

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM
KOMPLİKASYONLARININ BİYOKİMYASAL VE
RADYOLOJİK GÖSTERGELERİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. SAKİNE KAR

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. DAMLA GÖKŞEN

İZMİR-2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
KISALTMALAR.....	4
ÖZET	5
SUMMARY.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM).....	10
2.1.1 Tanım.....	10
2.1.2 İnsidans ve epidemiyoloji.....	10
2.1.3 Klinik ve Tanı	11
2.1.4 Tedavi	11
2.1.5 Komplikasyonlar	12
2.1.5.1 Makrovasküler komplikasyonlar.....	12
2.2 Tip 1 DM’li Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarının Radyolojik Değerlendirmesi.....	15
2.2.1 Karotis intima media kalınlığı (CIMT).....	16
2.2.2 Akım aracılı dilatasyon (FMD)	18
2.2.3 Ventrikül fonksiyonları.....	22
2.3 Tip 1 DM’li Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarının Biyokimyasal Değerlendirmesi.....	27
2.3.1 Adiponektin.....	27
2.3.2 Yüksek Duyarlılık C Reaktif Protein (HsCRP).....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
4. BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR.....	74
EK 1.OLGU RAPOR FORMU	88

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Savaş KANSOY ve Yoğun Bakım Ünitesi sorumlu öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Bülent KARAPINAR olmak üzere bütün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezime verdiği değerli desteği ve emeği için tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Damla GÖKŞEN'e, tezimin temel taşı olan EKO verilerinin elde edilmesinde büyük emeği geçen, değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji BD Öğretim üyesi, Sn. Doç. Dr. Ertürk LEVENT'e, tezimin hazırlanmasında yardımları için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji BD uzmanlarına, sekreterlerine ve laboratuvar teknisyeni Sinem LÖKÇÜ'ye, kan almadaki sevgili hemşire hanımlara, tezimin istatistiksel analizinde yardımları için Biyoistatistik AD öğretim üyesi Timur KÖSE ve Tolga CEVİZCİ'ye;

Ve tabii zorlu uzmanlık eğitimim sırasında mutlu ve üzüntülü olduğum her anımda yanımda olan, bu zorlu süreci fazlasıyla çekilir hale getiren, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili dönem arkadaşlarım, beşibiryerde'nin vazgeçilmez elemanları Dr. Hale ÜNVER, Dr. Yeliz ÖZANANAR, Dr. Aybüke AKASLAN, Dr. Suzan BALKAN, başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, engin bilgilerini bizimle paylaşan, destursuz her zaman hasta tartışma rahatlığını bizlere gösteren gelmiş geçmiş tüm kıdemlilerim ve uzmanlarıma, tüm klinik hemşire ve personeline, bugünlere gelmemde şimdiye kadar emeği geçen başta değerli hocalarım olmak üzere herkese;

Ve küçük dünyasında, emeğiyle beni büyütüp okutan, her zaman yanımda olan, kahrımı çeken, maddi-manevi desteğini esirgemeyen, bana yeni ufuklar açan sevgili anneme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sakine KAR

Şubat-2011, İzmir

KISALTMALAR

Acrp30: Adipocyte compleman related potein (Adiposit kompleman ilişkili protein 30)

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

VKI: Vucut kitle indeksi

CIMT: Carotid Intima Media Thickness (Karotis intima media kalınlığı)

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diyabetes Mellitus

DT: Deseleration time (Deselerasyon zamanı)

EDIC: Epidemiology of diabetes Interventions and Complications

ET: Ejection Time (Ejeksiyon zamanı)

FMD: Flow mediated dilatation (Akım aracılı dilatasyon)

FS: Fraksiyone shortening (Kısalma zamanı)

GBP28: Gelatin Binding Protein 28 (Gelatin bağlayıcı protein 28)

GFR: Glomeruler filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)

HbA1c: Hemoglobin A1c

HLA: Human lokocyte Antigene (İnsan lökosit antijeni)

HDL: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)

HsCRP: High sensitive C Reaktif Protein (Yüksek duyarlıklı C reaktif protein)

LDL: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)

TG: Trigliserid

IVRT: Izovolumetric relaxation time (İzovolumetrik relaksasyon zamanı)

IVCT: Izovolumetric contraxion time (İzovolümetrik kontraksiyon zamanı)

MA: Mikroalbuminüri

MI: Miyokard İnfarktüsü

MPI: Myocard performance Index (Myokard performans indeksi)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM KOMPLİKASYONLARININ BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK GÖSTERGELERİ

Amaç: Tip 1 diyabetes mellituslu (DM) olgularda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini araştırmak, ateroskleroz göstergelerini (biyokimyasal ve radyolojik) belirlemek ve biyokimyasal göstergelerin radyolojik belirteçler, metabolik kontrol ile ilişkisini saptamak.

Gereç ve Yöntem: En az 5 yıldır Tip 1 DM tanısı ile izlenen 55 olgu (31 kız-24 erkek) ve aynı yaşta, benzer cinsiyet ve VKI'inde 30 sağlıklı kontrol (14 kız-16 erkek) çalışmaya alındı. Son bir yılın ortalama HbA1c değeri hesaplandı, lipid profili, HsCRP, adinopektin çalışıldı. Kardiyovasküler sistem (KVS) etkilenimi açısından ekokardiyografik veriler, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ölçümü, akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü tüm olgulara uygulandı.

Sonuçlar: DM'li olguların yaş ortalaması $17,6 \pm 4$ yıl kontrol grubunun $16,43 \pm 4,1$ yıl idi. Olguların % 57,2'si esnek insülin tedavisi, % 41,8'i pompa tedavisi almaktaydı. HsCRP kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken ($0,21 \pm 0,31$ vs $0,10 \pm 0,16$ mg/l, $p=0,00$) adiponektin düzeyleri ($15,2 \pm 6,1$ vs $15,57 \pm 6,49$ mcg/ml) arasında fark yoktu. DM süresi ile CIMT pozitif korelasyon, FMD ile negatif korelasyon göstermekteydi. KVS değerlendirmelerinde sistolik fonksiyonlardan fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon zamanı (ET) değerleri her iki grupta benzerken, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonu değerlendiren miyokard performans indeksleri arasında belirgin fark saptandı ($p=0,00$). Dopler ekokardiyografik incelemelerde her iki ventrikül diastolik fonksiyonlarında bozukluk saptandı ($p=0,01$, $p=0,00$). FMD; DM'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken ($p=0,00$), CIMT; DM'li olgularda anlamlı artmıştı ($p=0,00$). FMD; HsCRP ($r=-0,28$, $p=0,03$) ve adiponektin ($r=-0,27$, $p=0,04$) ile negatif korelasyon göstermekteydi.

Tartışma: HsCRP, CIMT değerlerinde artma, FMD değerinde azalma, ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarda bozulma çocukluk çağında DM'li hastaların KVS hastalık riski taşıdığını göstermektedir. Standart ekokardiyografik parametrelerle saptanan bozukluklar DM süresi, insülin dozu ve metabolik kontrolden bağımsızken, FMD ve CIMT gibi ileri düzey incelemelerin, DM süresi ile belirgin olarak etkilendiği saptandı. DM'li hastalarda düzenli KVS değerlendirmelerinin ve özellikle de FMD, CIMT gibi ileri düzey incelemelerin yapılması uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: Tip1 DM, HbA1c, Adiponektin, HsCRP, FMD, CIMT

SUMMARY

BIOCHEMICAL AND RADIOLOGICAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM COMPLICATIONS IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Objectives and Hypotheses: To examine the occurrence of subclinical markers of cardiovascular risk and cardiac dysfunction and their association with biochemical markers and metabolic control in Type 1 diabetes mellitus.

Methods: The study included 55 Type 1 diabetic patients (31F/24M) (17,6±4 years) without any cardiovascular abnormalities and 30 healthy aged matched subjects (14F/16 M) (16,4±4,1 years) served as the control group. HbA1c, lipid profile, HsCRP and adiponectin were evaluated as the biochemical markers of arteriosclerosis and metabolic control. Standard echocardiography (2D, Doppler), myocardial performance index (MPI), Carotid intima media thickness (CIMT) and flow mediated dilatation (FMD) were performed.

Results: HsCRP levels in children and adolescents with diabetes were significantly elevated compared with the control group (0,21±0,31 vs. 0,1±0,16 mg/l p=0,00) whereas no significant difference was found in adiponectin concentrations between the two groups (15,2±6,1 vs 15,57±6,49 mcg/ml). In MPI abnormalities and diastolic dysfunction of both ventricles were shown in Doppler measurements in diabetic patients (p=0,01) FMD measurements were decreased and CIMT was increased in the study group (p=0,00). Duration of diabetes correlated positively with CIMT and negatively with FMD. FMD correlated negatively with HsCRP (r=-0,28, p=0,03) and adiponectin (r=-0,27, p=0,04).

Conclusion: Increased HsCRP and CIMT, decreased FMD and diastolic dysfunction in the study group show that children with type 1 diabetes have cardiovascular disease risk. Standard echocardiographic measurements were independent from duration of diabetes, insulin dose and metabolic control whereas advanced techniques as FMD and CIMT were influenced by duration of diabetes. As a result this study shows the necessity of advanced techniques as MPI, CIMT and FMD in the follow up of type 1 diabetes.

Key words: Type 1 DM, HbA1c, Adiponectin, HsCRP, FMD, CIMT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes mellitus (DM); genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin etkisi ile pankreasın beta hücrelerinde üretilen insülindeki mutlak yetersizlik sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (1,2). Tip 1 DM 5-7 yaş ile puberte döneminde pik yapmaktadır (3,4,5). 2000 yılında 171 milyon olan DM'li birey sayısının 2030 yılında 306 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle DM ve DM'nin komplikasyonları dünyayı ilgilendiren bir sağlık problemi haline gelmiştir (6). Tip 1 DM'li hastalarda akut ve kronik komplikasyonlar gözlenmektedir. Kronik komplikasyonlar mikro ve makrovasküler sistemi ilgilendirir ve kronik hiperglisemi sonucu gelişir. Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde en önemli etyolojik faktör olmakla beraber hangi mekanizmalar ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Makrovasküler komplikasyon riski ise hiperglisemiden daha çok yaş, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, dislipidemi, obezite ve hiperhomosisteinemi gibi aterotrombozla ilgili risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri enflamatuvar bir süreç ve endotel disfonksiyonu sonucu ilerleyici vasküler duvar hasarına yol açmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklardır (1). DM'nin bu geç dönem komplikasyonları'nın erken bulguları çocukluk döneminde başlar ve iyi bir metabolik kontrol ile bu komplikasyonların oluşması engellenebilir veya geciktirilebilir. DM'li olgularda geç dönem komplikasyonların erken tanınması DM hastalarının yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir (3,4,5). DM'li olgularda DM tanısı olmayanlara göre 2-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski bulunmaktadır (7). DM'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların pediatrik popülasyonda noninvaziv olarak değerlendirmesi yüksek rezolusyonlu ultrason tekniklerinin gelişmesi ile mümkün hale gelmiştir. Gelişmekte olan kardiyovasküler hastalıkların değerlendirmesinde; en sık kullanılan teknikler akım aracılı brakial arter dilatasyonu (FMD) ve karotis intima media kalınlık (CIMT) ölçümüdür.

Tip 1 DM'li hastalarda hızlanan ateroskleroz gelişiminin patogenetik mekanizması hala aydınlatılamamıştır. Örneğin sigara, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları ve nefropatiyi içeren risk faktörleri artmış ateroskleroz riskini açıklayamamaktadır. Yağ

dokusundan salgılanan ve hiperglisemi, dislipidemi ve enflamatuvar mekanizmalarda oldukça önemli rol aldığı bilinen adiponektin adlı proteinin antiaterojenik ve anitenflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir (8,9). GBP 28, adipoQ ya da ACRP30 olarak bilinen adiponektin kollajen benzeri bir yapıya sahip olup plazma proteinlerinin %0,01'ni oluşturmaktadır (10,11,12). Çocuk, adolesan ve erişkin tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyi DM tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (8,13). Kilosu normal olan bireylerde serum adiponektin düzeyinin vücut kitle indeksi (VKI), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, insülin dozu, insülin rezistansı, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserid düzeyi ile negatif, yüksek dansiteli lipoprotein ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (14,15).

Aterosklerozda kronik enflamatuvar bir süreç vardır ve enflamasyon aterosklerozun gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli role sahiptir (16). C reaktif protein eskiden beri bilinen enflamasyonun klasik akut faz reaktanıdır. Normalde dolaşımda çok düşük konsantrasyonda bulunmakla beraber enflamasyon, enfeksiyon ve nekroz durumlarında karaciğerde üretimi artmaktadır. Aterosklerozda endotelde düşük düzeyde kronik enflamasyon olduğundan bu düşük düzey enflamasyonu göstermek adına yüksek duyarlıklı C reaktif protein (HsCRP) kullanılmaktadır. HsCRP koroner arter hastalık riskinin güçlü bir belirleyicisidir ve geniş epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların riskinin öngörücüsü olarak da kullanılabilir (17).

Bu çalışmada bilinen kardiyovasküler komplikasyonu olmayan tip 1 DM'li hastalarda aterosklerozun erken dönem biyokimyasal göstergeleri olan HsCRP, adiponektin ve erken dönem radyolojik göstergeleri olan CIMT, FMD ile ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının incelenmesi ve bu parametrelerin metabolik kontrol ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM)

2.1.1 Tanım

Tip 1 DM, çocukluk yaş grubunda pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerle haraplanması sonucu gelişen mutlak insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize, tedavi edilmediğinde poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı semptomlarına neden olan kronik metabolik bir hastalıktır (18,19).

2.1.2 İnsidans ve epidemiyoloji

Çeşitli ülke ve toplumlarda DM epidemiyolojisi değişiklik göstermektedir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı olmasından, sosyal ve ekonomik durumun değişikliğinden ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (20,21,22).

Tip 1 DM, çocukluk çağında ortaya çıkan kronik hastalıklar arasında en sık görülenlerindedir. Tüm dünyada her yıl 50.000 yeni tip 1 DM tanısı konulmaktadır. Beyaz ırkta 20 yaş altındaki çocuk ve gençlerde yıllık tip 1 DM insidansı % 0,1-0,3 kadardır (23). Tip 1 DM'nin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar her yıl artmakta birlikte, dünya nüfusunun sadece % 5'ine ait veriler bulunmaktadır. Pek çok çalışma Kuzey yarım kürede, özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılmıştır. Hastalık bazı etnik gruplar dışında her kıtada, hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Bununla beraber tip 1 DM insidansı ve riski toplumdan topluma büyük farklılıklar göstermektedir (23).

1990'lı yıllarda yapılmış çok uluslu WHO-DIAMOND, EURODIAB ACE ve DERI çalışmalarına dayanarak Avrupa'da 0-15 yaş grubundaki tip 1 DM insidansının Finlandiya ve Sardinya'da 30-35/100.000 çocuk/yıl gibi çok yüksek rakamlara ulaştığı, buna karşılık eski Doğu Blok ülkelerinde her 100.000 çocuk için yılda 4-5, Makedonya'da ise sadece 2-3 yeni vaka ortaya çıktığı görülmektedir (23). Diğer taraftan bazı doğu toplumlarında ise yıllık tip 1 DM insidansının 1/100.000'den az olduğu bildirilmektedir (23). Türkiyede 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası DM insidansı 2,52/100.000/yıl olarak bulunmuştur (24). Başlangıç yaşı değişken olmakla beraber ilki 5-7 yaşında, ikincisi pubertal dönemde 10-14 yaş olmak üzere görülme sıklığı artar. Erkek ve kız çocuklarda hemen hemen eşit

oranda görülmektedir ve sosyoekonomik durumla korelasyon göstermez. Tip 1 DM görülme sıklığı beyaz ırkta ve kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık iken, Japon, İspanyol kökenlilerde ve zenciler de daha az görülmektedir. Göçmenler göç ettikleri ülkenin epidemiyolojik özelliklerini gösterirler (25). İnsidansdaki bu coğrafi farklılık toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık ve bazı viral enfeksiyonların prevalansı ile yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Sonbahar ve kış aylarında daha çok ortaya çıkmaktadır (26). Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Virüsler DM etyolojisinde tetik çekici mekanizmada doğrudan ve dolaylı rol oynamaktadır (2,3).

2.1.3 Klinik ve Tanı

Anabolik bir hormon olan insülinin salınımına cevap olarak periferde glukoz kullanımı ve glikoliz artar. Glikojen, yağ ve protein formunda enerji depolanmasını sağlar. Hiperglisemi oluşumunun nedeni insülin eksikliğine bağlı olarak glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferde glukoz kullanımının azalmasıdır. Glukozun geri emilimi için böbrek eşiği 180 mg/dl'dir ve aşıldıktan sonra osmotik diürez, bu yolla da klasik semptomlar olan poliüri ve kompensatuar polidipsi ortaya çıkar (2,3). Glukoneogeneze yakıt sağlamak amacı ile periferik kaslarda protein yıkımı başlar. Daha belirgin insülin eksikliğinde hem karbohidrat hem de yağ metabolizmasında bozukluklar belirgin hale gelir ve diyabetik ketoasidoz gelişir.

Çocuk ve adolesanlarda tip 1 DM'nin tanısı, klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. Çocukta poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik DM semptomları yanı sıra gün içinde herhangi bir zamanda alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması, eşlik eden glukozüri ve ketonüri ile birlikte tip 1 DM tanısı koydurur (2,3).

2.1.4 Tedavi

Tip 1 DM'de ana patoloji mutlak insülin eksikliğidir. Tedavideki temel esas eksiğin yerine konulması, yani fizyolojik insülin salınımını taklit edecek, hiperglisemik ve hipoglisemik semptomları ortadan kaldıracak, uzun dönemde DM'nin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını önleyecek, optimal bir HbA1c düzeyi elde edecek ve hastanın yaşam kalitesini arttıracak bir insülin tedavi protokolünün yaşama getirilmesidir. Kullanılan insülin dozu ve kullanılacak insülin türünün seçimi hastaya göre ayarlanmaktadır.

2.1.5 Komplikasyonlar

Tip 1 DM'de çocukluk yaşlarda görülen komplikasyonların büyük bölümü iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardandır. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirir, kronik hiperglisemi sonucu gelişir ve anjiyopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, retinopati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklardır. Diyabetik mikroanjiyopatının yapısal özelliği kapiller bazal membranın kalınlaşmasıdır. Bu değişiklik tıkaçıcı anjiyopatiye ve doku hipoksisi ve hasarına neden olur. Mikroanjiyopatının oluşmasında en önemli biyokimyasal patojenik faktör proteinlerin non enzimatik glikolizasyonu olabilir. Bunun yanı sıra poliol yolağının fazla işlemesi, hücre içi protein C aktivitesinin artışı mikrovasküler komplikasyonlara neden olabilir. DM'li hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocuk ve adolesan döneme uzanmakla beraber bulguların ortaya çıkışı DM'nin başlangıcından 10-20 yıl sonra olmaktadır (27). Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavi modelleri ile kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir. Oluşan komplikasyonların erken tanısı bir takım non invaziv yöntemler kullanılarak mümkün olabilmektedir (18,28,30).

2.1.5.1 Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıkları kapsamaktadır. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayan uzun dönemli bir süreçtir. Çocukluk çağında varolan potansiyel geri dönüşümlü lezyonlar otopsi çalışmalarında ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (31). Bu lezyonlar hayatın ilk dekadında ilerlemeye başlayıp genellikle 4. dekadında semptomatik hale gelmektedir. Son yıllarda tip 1 DM ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişki tartışmasız hale gelmiştir. DM tanısı olmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında tip 1 DM'li genç erişkinlerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu mortalite ve morbidite riskinin dramatik olarak arttığı gösterilmiştir (32). Tip 1 DM'li bireylerde hızlanan ateroskleroz gelişiminin patogenetik mekanizması hala aydınlatılamamıştır. Örneğin sigara, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları ve nefropatiyi içeren risk faktörleri artmış ateroskleroz riskini açıklayamamaktadır. Tip 1 DM'li bireylerde DM tanısı olmayanlarla karşılaştırıldığında 40 yaşından önce kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin yaklaşık 20 kat arttığı

belirlenmektedir (32). DM'li hastalarda koroner arter hastalığının en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. DM tanısı olmayan popülasyondaki major risk faktörleri olan ailede erken yaşta (55 yaş öncesi) kardiyovasküler hastalık öyküsü, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi diyabetli hastalar için de risk faktörüdür, üstelik bu faktörlerin kardiyovasküler hastalık oluşturma olasılığı DM'li bireylerde daha yüksektir (33). Hipertansiyon DM'li bireylerde kardiyovasküler hastalıklar üzerine DM tanısı olmayan bireylere göre daha büyük etkiye sahiptir. Kan basıncı kontrolü (<130/80mmHg) DM'li bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır (34). Diyabetik nefropatili hastalar hipertansiyon gibi artmış kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahiptirler, değişik çalışmalarda bu durumun artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). ADA'nın belirlediği kardiyovasküler hastalık risk faktörleri 2005 de yayınlanmıştır (Tablo 1) (36). Norveçte 2005 yılında ortalama yaşı 13,1 ve ortalama DM süresi 5,7 yıl olan 1658 tip 1 DM'li çocuk ve adolesan gibi yüksek katılımın olduğu popülasyon bazlı, kardiyovasküler risk faktörlerinin geniş olarak analiz edildiği bir çalışmada hasta grubunun ADA tarafından belirlenen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine yüksek oranda sahip olduğu gösterilmiştir. Katılımcıların %86'sında bir veya daha fazla kardiyovasküler hastalık risk faktörü, %15'inde çok sayıda (3 ve daha fazla) risk faktörü saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin en sık 2'li kombinasyonu yüksek HbA1c ve LDL düzeyi olup 3'lü kombinasyonu ise yüksek HbA1c düzeyi ile tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığı kapsayan pozitif aile hikayesi olarak tespit edilmiştir. Sigara içme başka bir risk faktörü olup Norveçli DM'li çocuk ve adolesanlarda daha önceki çalışmalardan daha az oranda sigara içme oranı tespit edilmiştir. Diğer bir risk faktörü olan hipertansiyon hastaların % 7'sinde belirlenmiştir. Norveçte yapılan bu çalışmada hastaların üçte birinde birinci yada ikinci derece akrabalarda 55 yaşından önce MI ya da inme, tip 2 DM gibi pozitif aile hikayesi saptanmıştır. HbA1c en sık tanınan risk faktörü olup DM tanısı bulunan bireylerde glisemik kontrolün ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisinin artmış ispatıdır. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi DM'nin vasküler komplikasyonları'nın başlamasını ve ilerlemesini azaltmaktadır (36). DCCT ve EDIC çalışmalarında tip 1 DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisinin, konvansiyonel tedaviye göre uzun dönemde kardiyovasküler olay riski üzerine yararlı etkilerinin olduğunu gösterilmeside bunu destekler niteliktedir (37,38). Başka bir çalışma da asemptomatik koroner arter hastalığı olan tip 1 DM'li bireylerde HbA1c'nin >% 7,5 olması aterosklerotik plak gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hiperlipidemi ateroskleroz başlangıcında ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. İyi kontrollü tip 1 DM'de büyük lipid anormallikleri gözlenmemektedir ancak ileri lipoprotein alt grup incelemelerinde

aterojenik profil ortaya çıkmaktadır. Kötü glisemik kontrolün potansiyel olarak aterosjenik lipoprotein profili ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (32). 2005 yılında Norveçte 1658 hasta da yapılan çalışmada kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden ikinci en sık rastlanılanın HbA1c den sonra yüksek LDL düzeyi olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak bu çalışmada kızlarda daha yüksek LDL, erkeklerde daha düşük HDL düzeyleri saptanmıştır. Oysa daha önce yapılan birçok çalışmada cinsiyet ile HDL, LDL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (39). Dislipidemi hem tip 1 hem tip 2 DM'li bireylerde DM tanısı olmayan gruba göre daha sık bulunmuştur. Ancak tip 2 DM'lilerde tip 1 DM ile karşılaştırıldığında daha iyi tanımlanmıştır ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkisi daha önemli bulunmuştur. Dislipideminin glisemik kontrol ile güçlü bir bağlantısı olup kötü kontrollü DM hastalarının kötü lipid profiline de sahip oldukları gösterilmiştir (40). Tip 2 DM'lilerde daha yüksek TG var iken tip 1 DM'li gençlerde daha yüksek LDL saptanmıştır. Fakat dislipidemi olan hastaların sadece % 1 gibi küçük bir bölümünün farmakolojik tedavi aldığı bilinen bir gerçektir. ADA kriterlerinde yer almamakla beraber diyet ve fiziksel inaktivite de Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Amerikan pediatri akademisi çocuk ve adolesanların fiziksel inaktiviteyi azaltmasını ve günlük televizyon izlem süresinin maksimum 2 saat olmasını, günde en az 1 saat orta derecede fiziksel aktivitenin gerçekleştirilmesini ve beslenmenin ağırlıklı olarak meyve, sebze, lifli gıdalarla sağlanıp, doymuş yağların azaltılmasını önermektedir (41,42). 27.000 Alman tip 1 DM'li çocuk ve adolesanın katıldığı başka bir çalışma da katılımcıların yarısından fazlasının en az bir kardiyovasküler hastalık riskine, % 14'ünün 2 risk faktörüne sahip olduğu ve risk faktörü prevelansının yaşla beraber arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma da katılımcıların % 8'inde hipertansiyon, % 29'unda dislipidemi saptanmasına rağmen çok azının antilipemik ve antihipertansif tedavi aldığı görülmüştür. Bu çalışma da kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcudiyetinin tip 1 DM'li hastalarda yaşla beraber arttığı gösterilmiştir ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesi yada ortaya çıktıysa erken tedavisi için danışmaya ve erken taramaya ihtiyaç olduğu ileri sürülmektedir.

Tablo 1. ADA tarafından belirlenen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (36)

- 1. ve 2. derece akrabalarda kardiyovasküler hastalık, inme, tip 2 DM gibi pozitif aile öyküsü
- Yüksek HbA1c düzeyi [< 6 yaş (%8,5), 6-12 yaş (%8), 12 yaş üstü (%7,5)]
- LDL kolesterol >2,6 mmol/L
- HDL kolesterol <1,1 mmol/L
- Kan basıncı > 90 persentil
- BMI > 95 persentil
- Persistan mikroalbuminüri
- Sigara içme

2.2 Tip 1 DM’li Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarının Radyolojik Değerlendirmesi

DM’de aterom patolojisi DM tanısı olmayan hastalar ile benzerdir ama odaklanması gereken nokta DM’de aterom plağının hızlı gelişmesi ve daha şiddetli olmasıdır. DM’de oluşan temel değişiklikler kollajen gibi arter duvarı proteinlerinin dejenerasyonu ve glikozillenmiş plazma proteinlerinin alınmasına bağlı olarak intimada kalınlaşma ve media tabakasında hyalin değişikliklerdir. DM’de endotelde bulunan majör fonksiyonel anormallikler makrofaj ve trombositlerin yapışmasını kolaylaştıran endotelial adhezyon moleküllerinin artışı, nitrik oksit üretiminin azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon, bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenliktir (43).

Pediyatrik popülasyonda vasküler disfonksiyonun non invaziv değerlendirilmesi yüksek rezolusyonlu ultrason tekniklerinin gelişmesi ile beraber avantaj haline gelmiştir. Vasküler fonksiyonları değerlendiren yüksek rezolusyonlu ultrason tekniklerinin kullanımından önce aterogenezde yer alan anatomik ve fonksiyonel olayları tanımak ancak postmortem muayeneler veya invaziv incelemeler ile mümkün olabilmekte idi. Bugün pediyatrik popülasyon ve erişkinlerdeki aterogenezde yer alan erken anatomik olayları taramada ve endotelial fonksiyonları değerlendirmede noninvaziv metodlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bozulmuş vazodilatasyon ve arter duvarındaki kalınlaşmayı içeren bulgular erken vasküler değişiklikler olarak non invaziv USG gibi gelişen görüntüleme teknikleri sayesinde belirlenmektedir. Bu yaklaşımlar arteriyal yatağın lokal veya bölgesel fonksiyonlarını değerlendirmede fikir vermektedir. En sık kullanılan metodlar akım aracılığı, endotel bağımlı

brakial arter dilatasyonu (FMD) ve karotis arter intima media kalınlığı (CIMT) ölçümüdür. FMD'de azalma ve CIMT'deki artışın ikisinin de erişkinlerde geç kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasındaki korelasyonu ispatlanmıştır. Son araştırmalarda klasik kardiyovasküler risk faktörlerine sahip yüksek riskli pediatrik hastalarda bu non invaziv metodların kolaylıkla uygulandığı gösterilmiştir (44). Endotelial disfonksiyon ve intima media kalınlık artışı tip 1 DM'li çocuklarda olduğu gibi familial hiperkolesterolemili ve obeziteli çocuklarda da son zamanlarda gözlenmiştir. Bilinen bir risk faktörü olan bireylerde erken vasküler disfonksiyon ile aterosklerotik plak formasyonun öncü lezyonu arasındaki ilişki önemli bir konudur. Bundan dolayı kardiyovasküler olaylarda risklerin sınıflandırmasında ve riskli çocuklarda daha iyi önlemlerin alınmasında bu teknikler yardımcı olabilir.

2.2.1 Karotis intima media kalınlığı (CIMT)

Değişik seviyelerdeki aterosklerozdan bağımsız bir öngörücü olarak erişkinlerde intima media kalınlığı iyi bilinen bir ateroskleroz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Tip 1 DM'li çocuklarda CIMT ölçümü başlangıç aşamasındaki ateroskleroz açısından klinik olarak yararlı bir göstergedir (45,46).

Normal karotis arter duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekojen alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, ikinci ekojenik çizgi adventisyayı, aradaki hipo veya anekojen alan media-adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima - media kalınlığını gösterir (47). Bu kalınlığın artması, aterosklerotik hastalığın en erken göstergesidir. İntima-media kalınlığının artışı veya fokal plak oluşumu, asemptomatik hastalarda kardiyovasküler semptom gelişme riskini artırmaktadır.

Erişkinlerde sağlıklı bireylerde normal CIMT 0,25-1,0 mm olarak kabul edilmektedir (48). Tip 1 DM'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan çalışmalarda CIMT değerlerinde 0,01 mm'den 0,20 mm'ye kadar değişen oranlarda fark saptanmıştır (49,50). CIMT yaşla ilişkilidir, yılbasına 0,01- 0,02 mm artış gösterir (48). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1,0 mm sınırı çocuklarda normal olarak kabul edilemez. Şu ana kadar çocukluk ve gençlik çağında kritik karotis intima media kalınlığı için her hangi bir değer bildirilmemiştir (51). Ancak genellikle gençlerde 0,75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için CIMT değerlerinin o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (48,52). Ülkemizde Mustafa Aparcı ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan 'Karotis intima media kalınlığının gençlerde coğrafi bölgelere göre değişimi' başlıklı çalışmada değişik coğrafi

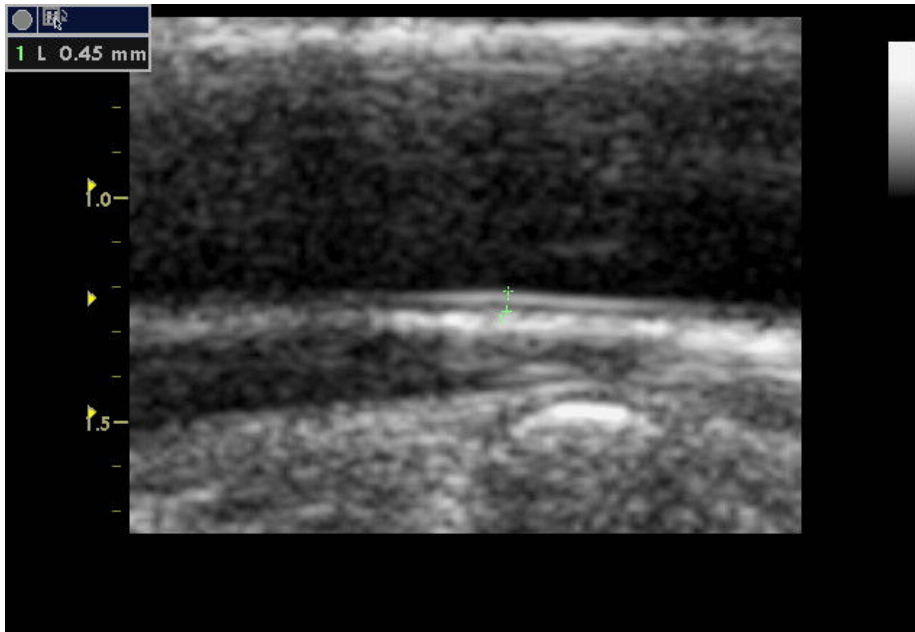
bölgelerde yaşayan, ortalama yaşı $21,14 \pm 2,06$ yıl olan 164 sağlıklı gençte CIMT ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmaya göre CIMT Akdeniz $0,416 \pm 0,02$ mm ve Güneydoğu Anadolu $0,428 \pm 0,04$ mm bölgesinde yaşayan gençlerde anlamlı derecede düşük tespit edilirken Marmara $0,468 \pm 0,06$ mm ve İç Anadolu $0,473 \pm 0,04$ mm bölgesinde yaşayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (51).

EKO ile aterosklerozun her safhası tespit edilip takip edilebilmektedir. EKO ucuz ve non invaziv bir yöntemdir. Çalışmalarda EKO ile CIMT ölçümünün ölümcül olmayan koroner kalp hastalıkları insidansını belirlemede de iyi bir yöntem olduğu savunulmuştur. Büyük bir arteriyel sahada tespit edilmiş aterosklerozu olan hastalarda başka bir geniş arter alanında ateroskleroz bulunması yüksek olasılıktır. EKO ile CIMT ölçümü genel ateroskleroz yükü hakkında fikir vermektedir (53). Yetişkinlerde yaygın aterosklerozun bir belirteci olan CIMT çocuk ve genç erişkin tip 1 DM'li hastalarda da sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Jarvisalo ve ark. tarafından ortalama yaşı 11 ± 2 yıl ve ortalama DM süresi $4,4 \pm 2,9$ yıl olan 45 tip 1 DM'li hasta ve 30 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada tip 1 DM'li grupta CIMT $0,58 \pm 0,05$ mm, sağlıklı kontrol grubuna $0,54 \pm 0,04$ mm göre anlamlı yüksek, endotel fonksiyon göstergesi olan FMD %'si $4,4 \pm 3,4$ ise anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada endotelial disfonksiyon saptanan 16 tip 1 DM'li hastanın CIMT ve LDL düzeyleri endotelial disfonksiyonu olmayan tip 1 DM'li hasta grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (54,55). Jarvisalo ve ark. tarafından ortalama yaşı 11 ± 2 yıl olan 16 hiperkolesterolemili ve DM süresi $4,4 \pm 3,1$ yıl olan 46 tip 1 DM'li hasta ve 28 sağlıklı kontrolde yapılan başka bir çalışmada yüksek riskli grupta karotis $0,47 \pm 0,04$ mm ve aorta intima media kalınlığı $0,50 \pm 0,09$ mm, kontrol grubuna CIMT: $0,44 \pm 0,05$ mm - aIMT: $0,42 \pm 0,04$ mm göre belirgin olarak artmış bulunmuştur (56). Kaire H. ve ark. tarafından ortalama yaşı $4,7 \pm 18,6$ yıl olan ve ortalama tip 1 DM süresi $5,4 \pm 3,4$ yıl olan 30 tip 1 DM'li çocukta yapılan bir çalışmada ortalama CIMT $0,43 \pm 0,06$ mm olup kontrol grubundan anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (57). Harrington J. ve ark. tarafından 68 tip 1 DM'li çocukta yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde CIMT değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (58).

CIMT'nın aterosklerozun bütün risk faktörleriyle belirgin bir ilişkisi gösterilmiştir. Erişkinlerde Salonen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CIMT; sigara, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, LDL, trigliserid, DM, hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (59). Çocuklarda LDL kolesterol ve sistolik kan basıncı ile CIMT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmaya göre LDL kolesterol ve sistolik kan basıncının tip 1 DM'de ateroskleroz patogenezinde benzer oranda etkili olduğu ileri sürülmüştür (60). Orta yaşlı

kadın ve erkeklerde artmış CIMT, daha önce bilinen herhangi bir koroner ve serebrovasküler hastalığı olmayanlarda artmış miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay (inme) prevalansında artış ile ilişkili olduğu ‘Ateroskleroz Risk İn Communities ve Rotterdam’ çalışmasında gösterilmiştir (61,62).

Kan glukoz düzeyinin ateroskleroz gelişimi üzerine direkt etkisi hakkında hala çelişkiler bulunsa da glisemik kontrol ile mikro ve makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki gösterilmiştir. DM kontrol ve komplikasyon deneme çalışması (DCCT) ve diyabetik girişimler ve komplikasyonlarının epidemiyolojisi (EDIC) çalışması CIMT’deki progresyon ile ortalama yıllık HbA1c düzeyinin ilişkili olduğunu ve yoğun insülin tedavisinin konvansiyonel tedaviye göre bu ilerlemeyi belirgin yavaşlattığını göstermiştir (63). Kahire H. ve ark. tarafından 30 tip 1 DM’li hastada yapılan çalışmada da ortalama HbA1c değeri ile CIMT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (52) .



Şekil 1. CIMT ölçümü

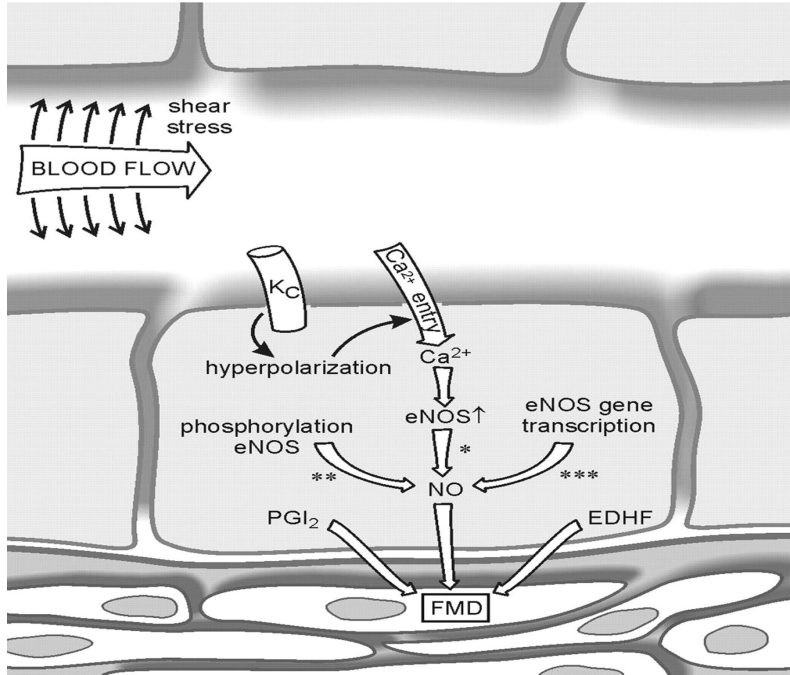
2.2.2 Akım aracılı dilatasyon (FMD)

Vasküler endotelial tabaka eskiden dolaşan kan akımını damar duvarından ayıran durağan bir tabaka olarak bilinmekteyken günümüzde fizyolojik durumlarda vasküler homeostazisin sürdürülmesinden sorumlu aktif bir organ olarak tanınmaktadır. Sağlam endotelial tabaka birçok antiaterojenik özelliğe sahiptir. Endotel arterial tonusu, arter duvarındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu kontrol ederek ve aterosklerozun patogenezinde önemli bir

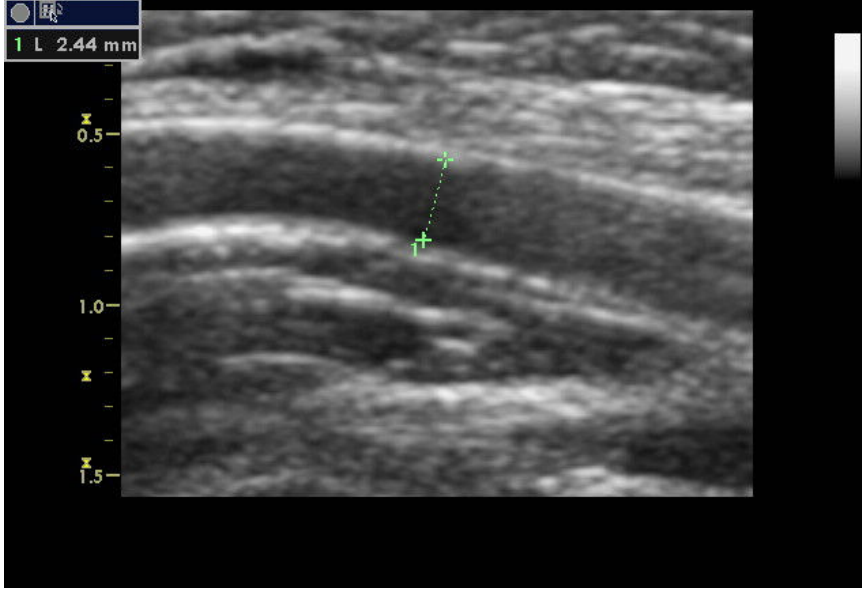
basamak olan hücresel etkileşimi; trombosit agregasyonu ve monosit adhezyonunu inhibe ederek antiaterojenik etki göstermektedir. Furchott ve Zawadzkinin 1980 de yaptığı araştırma endotel hücrelerin vazodilatör mediyatörlerin salınması ile vazodilatasyonun sağlanmasında önemli bir role sahip olduğunu ve bu özelliği ile endotelial tabakanın doğal bir aterogenez inhibitörü olduğu ispatlanmıştır (64). Normal koşullar altında endotelial tabaka nitrik oksit ve prostosiklin gibi vasodilatör maddelerin salınımını takiben vasokonstriksiyonun sona ermesi ve vazodilatasyonun başlamasına yardım etmektedir. Endotelin fizyolojik ateroprotektif fonksiyonu aterosklerotik risk faktörlerinin ve toksik madde ve koşulların ortaya çıkması ile zayıflamaktadır. Yapısal ve klinik ateroskleroz gelişmeden önce endotelial fonksiyonlardaki bu zayıflamanın yani endotelial disfonksiyonun aterogenezde anahtar rol oynayabileceği düşünülmüştür. Aterosklerotik hastalıkların uzun bir prelinik döneminin olması, iskemik semptomların ortaya çıkmasından önceki sublinik aterosklerotik evrenin non invaziv değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ancak prelinik aterosklerozun kesin tanısal testlerindeki eksiklik, erken aterosklerozun saptanmasını ve izlenmesini aksatmıştır. Sublinik hastalığın saptanmasında kullanılan tanısal testlerdeki gelişme çocukluk çağındaki yüksek riskli bireylerin erken tanısı ve yönetimini kolaylaştırmıştır. Bu testlerin görünüşte sağlıklı olan ancak risk faktörlerine sahip bireylerin klinik olarak test edilmesine olanak sağlayan non invaziv, ucuz, güvenli, kesin, tekrarlanabilir olabilmeleri gerekmektedir. Endotelial fonksiyonun ölçümünün damar duvarındaki erken aterosklerotik değişikliklerin ortaya konmasında yararlı olduğu düşünülmektedir (64). Endotelial disfonksiyon, esas olarak vazodilatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar. Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Endotel fonksiyonu invaziv (koroner testler, ön kol venöz oklüzyon pletismografi) ve non invaziv (PET ile koroner akımın değerlendirilmesi, ultrasonografi ile akım aracılı damar dilatasyonunun değerlendirilmesi) olarak değerlendirilebilir.

1970'li yılların başlarında in vivo olarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda lokal olarak artan kan akımının arteryal dilatasyona (FMD) neden olduğu ispatlanmıştır (Şekil 2). Daha sonra bu bulgular insan çalışmalarında brakial arter de akım aracılı dilatasyonun gösterilmesi ile kuvvetlenmiştir. Joannides ve birlikte çalışanlar 1995 yılında FMD'nin sağlam bir endotelial tabaka varlığında, nitrik oksit aracılığı ile gelişen, reaktif hiperemi ile tetiklendiğini keşfetmişlerdir (65). Bu fizyolojik fenomenden faydalanılarak son yıllarda yapılan bir çok çalışmada vasküler endotelial fonksiyonun brakial ya da femoral arter gibi arterlerdeki çap değişikliklerinin non invaziv ultrason kullanılarak ölçülmesine çalışılmıştır. Ultrason ile ilk

olarak endotelial fonksiyonların ölçümü 1992 yılında Celermajer ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Test brakial arter'in çapının bazal ve ön kola takılan tansiyon aletinin manşonunun şişirilmesi (genellikle 250 mmHg) ve ardından havasının boşaltılmasına bağlı artan kan akımı sonrası ölçümü esasına dayanmaktadır. Bu testte hiperemi ile tetiklenen göreceli luminal çap artışı hesaplanmış ve sistemik endotelial fonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılmıştır. FMD yanıtı geleneksel olarak oklüzyon sonrası 60. sn de ölçülmektedir (56). Daha sonraki çalışmalarda arteriyal dilatasyona yanıt olarak meydana gelen, iskemi ile indüklenen hipereminin, 5 dk'dan daha fazla olmayan oklüzyon esnasında artmış endotelial NO salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu şekilde kullanılmıştır. Bu şekilde brakial arterin endotelial fonksiyonu; artmış kan akımına yanıt olarak arter çapında meydana gelen değişikliğin ultrason gibi non invaziv görüntüleme yöntemleri kullanılarak ölçülür hale gelmiştir. DM, obezite, hiperkolesterolemi gibi artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahip çocuklarda hayatın erken dönemlerinde anormal endotel fonksiyonu FMD ile değerlendirilebilmiştir (Şekil 3).



Şekil 2. Akım aracılı dilatasyon (FMD)



Şekil 3. FMD ölçümü

Çocuklarda FMD ile ilgili az sayıda geniş ölçekte çalışma yayınlanmıştır. En geniş popülasyon bazlı FMD çalışması 333 İngiliz çocuğu içermekte olup oklüzyondan 60. sn sonra ölçülen ortalama FMD %'si $4,74 \pm 4,3$ iken 105 sağlıklı Finlandiyalı çocukta ortalama maksimal FMD %'si $7,7 \pm 4$ bulunmuştur. 24-39 yaş arası 2109 Finlandiyalı erişkinin katıldığı başka bir geniş çalışmada ortalama FMD %'si erkeklerde $7,0 \pm 4,0$ ve kadınlarda $8,8 \pm 4,6$ bulunmuştur (55).

Daha önceki yayınlarda FMD değerinin %3'ün altında olması durumunda endotelial disfonksiyonun tanımlanmasına rağmen hala FMD'nin çocuk ve erişkinlerdeki normal değerleri ile ilgili uzlaşmazlık söz konusudur. Endotelial disfonksiyon ile erişkinlerdeki yüksek LDL ve total kolesterol, HDL, sigara, hipertansiyon, diyabet, viseral obezite, mental stres, ailede erken kardiyak hastalık öyküsü gibi ciddi risk faktörleri arasındaki ilişki bu testler aracılığı ile gösterilebilir.

FMD'nin invaziv brakial ve koroner arter endotelial fonksiyon testleri ve karotis intima media kalınlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Singh TP ve ark. tarafından ortalama yaşı $15 \pm 2,4$ yıl ve ortalama diyabet süresi $6,8 \pm 3,9$ yıl olan 31 tip 1 DM'li hasta ve 35 sağlıklı kontrolden oluşan grupta endotelial fonksiyonel ve anatomik olarak FMD ve CIMT ölçümü ile değerlendirildiği çalışmada hasta grubunda FMD'de azalma saptanırken CIMT sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu çalışma tip 1 DM'li hastalarda endotelial disfonksiyonun DM'nin başlangıcından sonraki ilk dekad da meydana geldiği daha da önemlisi bu değişikliklerin CIMT artışı belirmeden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (55,64).

Bharati ve ark.'nın ortalama yaşı 46,6 yıl ve DM süresi 2-36 yıl arasında değişen 100 tip 1 DM tanısı bulunan hasta ve 75 sağlıklı kontrolde yaptığı bir çalışmada FMD %'si kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada FMD ile CIMT arasında negatif korelasyon varken anormal sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonları ve DM süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (66).

Whiltshire ve arkadaşlarının ortalama yaşı $13,7 \pm 2,2$ yıl ve ortalama DM süresi $6,5 \pm 1,2$ yıl olan, kardiyovasküler komplikasyonu olmayan 36 tip 1 DM'li hastada yaptığı bir çalışmada endotelial fonksiyon göstergesi olan FMD'nin hasta grubunda $\% 5,2 \pm 4,7$, kontrol grubu $\% 9,1 \pm 4$ ile kıyaslandığında azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada endotelial disfonksiyon ile folat konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış olup DM süresi ve glisemik kontrol ile endotelial disfonksiyon arasında ilişki saptanmamıştır (67).

Donaghue ve arkadaşlarının ortalama DM süresi $3,3 \pm 14,9$ yıl, yaş aralığı 13-22 yıl olan 20 tip 1 DM'li hastada yaptığı başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genç tip 1 DM'li hastalarda endotel ve düz kas fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (68).

2.2.3 Ventrikül fonksiyonları

DM'nin kardiyovasküler mortalite ve morbidite için oluşturduğu risk faktörleri sadece koroner kalp hastalığı ya da arteriyel hipertansiyon gibi artmış komorbidite prevalansı ile açıklanamamaktadır (69). Erişkinlerde asemptomatik, normotansif tip 1 DM'li bireylerde erken dönemde sol ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu saptanmıştır (70). DM sol ventrikül disfonksiyonuna yol açan iskemik, valvuler, hipertansif kalp hastalığından bağımsız olarak myokarda fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik anormalliklere yol açmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda tip 1 DM'li olgularda myokard da ultrastrüktürel ve fonksiyonel bozulma gösterilmiştir. Bu nedenle iskemik kalp hastalığından farklı olarak "Diyabetik kardiyomyopati" olarak ifade edilen bu durumun sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Diyabetik kardiyomyopati kalbi hipertansiyon ve iskemi ile tetiklenen zararlara daha duyarlı hale getirmektedir (63).

Kardiyak yapı, fonksiyon ve patofizyolojinin değerlendirilmesinde güvenilir, çok yönlü bir araç olan transtorasik ekokardiyografi "Diyabetik KMP" olarak bilinen, DM ile tetiklenen myokardial disfonksiyonu tanımlamada kullanılabilir. Diastolik fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi yanı sıra radyonüklid ventrikülografi ve magnetik rezonans gibi teknikler kullanılmaktadır. Bu metodlar içinde ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle en sık olarak ekokardiyografi tercih edilmektedir. Ekokardiyografide sistolik fonksiyon ejeksiyon zamanı (ET) ve fraksiyone kısalma zamanı (FS) ölçümleri ile belirlenirken; diyastolik

fonksiyon, konvansiyonel metod (E ve A dalgası, E/A oranı, DT ve IVRT), doku dopler görüntüleme metodu, M mod renkli akım yayılım hızı gibi metotlarla değerlendirilebilmektedir (Şekil 4-5). Ventrikül boyutu ve fonksiyonları konvansiyonel ve doku dopler ekokardiyografi kayıtları ile elde edilebilmektedir. Son yıllarda doku dopler ekokardiyografi; kullanımı gittikçe artan, myokardın sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu gösterme de diğer ekokardiyografi yöntemlerinden daha hassas olduğu kanıtlanan, duvar hareket hızının ölçümü esasına dayanan yeni, duyarlı bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. Doku dopler görüntüleme ile bölgesel ve genel ventrikül diyastolik ve sistolik disfonksiyonu gösterilmiştir. Tip 1 DM’li olgularda myokardial hastalığın erken evreleri (konvansiyonel dopler ile normal kardiyak fonksiyonlar saptanmış olmasına rağmen) doku dopler ile erken dönemde saptanabilir.

Konvansiyonel ekokardiyografi ile apikal dört boşluk görüntüleri elde edildikten sonra örnek volüm diyastol sırasında mitral kapak uçlarının 1-2 mm sol ventrikül tarafına yerleştirilir. Mitral kapak açılınca giriş yolu kan akım hızı en yüksek erken doluş hızına ulaşır, bu pik erken akım hızı “E dalgası” olarak ifade edilir. Ventriküllerin dolması ile giriş yolu kan akım hızı azalır ve E dalgasının en yüksek noktasından en düşük noktaya azalınca kadar geçen süreyi ventrikülün kompliyansına bağlı olan deselerasyon zamanı (DT) göstermektedir. DT, kan akım hızı ve kalp hızından bağımsız olup sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda sol ventrikülün dolum basıncının invaziv olmayan değerlendirilmesinde klinik değeri olan bir parametredir. DT ölçümü, dolum basıncında yükselme ile birlikte normal dolum örneği görülen hastalarda özellikle faydalıdır. Dolum basıncı arttıkça sol atriyum ve sol ventrikül basıncının daha hızlı eşitlenmesi ile gerilebilirliği kaybolan sol ventrikül, diyastolik basınçta daha hızlı bir artışa neden olur. Bu diyastolik basınç artışı, mitral kan akımının erkenden kesilmesine ve erken dolum DT’nin azalmasına yol açar. Diyastol ortasında sol ventrikül ile sol atriyum basınçları eşitlenir ve kan akımı düşük hızda devam eder. Kan akımı bundan sonra atriyum kontraksiyonu ile tekrar hızlanarak en yüksek pik geç dolum hızına yani “A dalgası” ‘na sebep olur. İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ise aort akımı sonu ile mitral erken diyastolik akım başlangıcı arasında geçen süre olarak belirlenmektedir. Bu beş parametre (E, A, E/A, DT, IVRT) sol ve sağ ventrikülün konvansiyonel dopler ile elde edilen diyastolik fonksiyon göstergeleridir. Konvansiyonel dopler ile diyastolik disfonksiyon ciddiyetine göre 4’e ayrılır. 1. Normal patern (E/A> 1, DT< 200 msn, IVRT<100msn), 2. Uzamış Gevşeme (E/A<1, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, DT >200 msn ve IVRT>100 msn), 3. Psödonormal Patern (E/A:1-2, DT 150-200 msn, IVRT 60-100 msn normal patern ile doku dopler ile ayrılabilir), 4. Restriktif Patern (E/A>2, DT<150 msn, IVRT

<60msn). Ventriküllerin sistolik fonksiyon göstergesi olarak konvansiyonel dopler ile elde edilen kısalma fraksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu ve doku dopler ile elde edilen sol ve sağ ventrikülün global longitudinal myokardiyal pik sistolik hızı kullanılır. İlk defa Chuwa Tei tarafından 1995 yılında primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, sol ventrikül (LV) sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir dopler indeksi olarak keşfedilen ve myokardiyal performans indeksi (MPI) olarak da bilinen Tei indeksi izovolümetrik relaksasyon ve izovolümetrik kontraksiyon zamanının toplamının ejeksiyon zamanına bölümü ile elde edilmektedir ve global ventrikül fonksiyonlarını ölçmede kullanılmaktadır (63) (Şekil 6). DM'li hastalarda da MPI yararlı bir parametredir. Tip 2 DM tanısı olup, hipertansiyon, koroner veya kapak hastalığı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda MPI belirgin bir şekilde artmış bulunmuştur. Belirgin kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmayan DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada MPI ve albüminüri derecesi arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir (63).

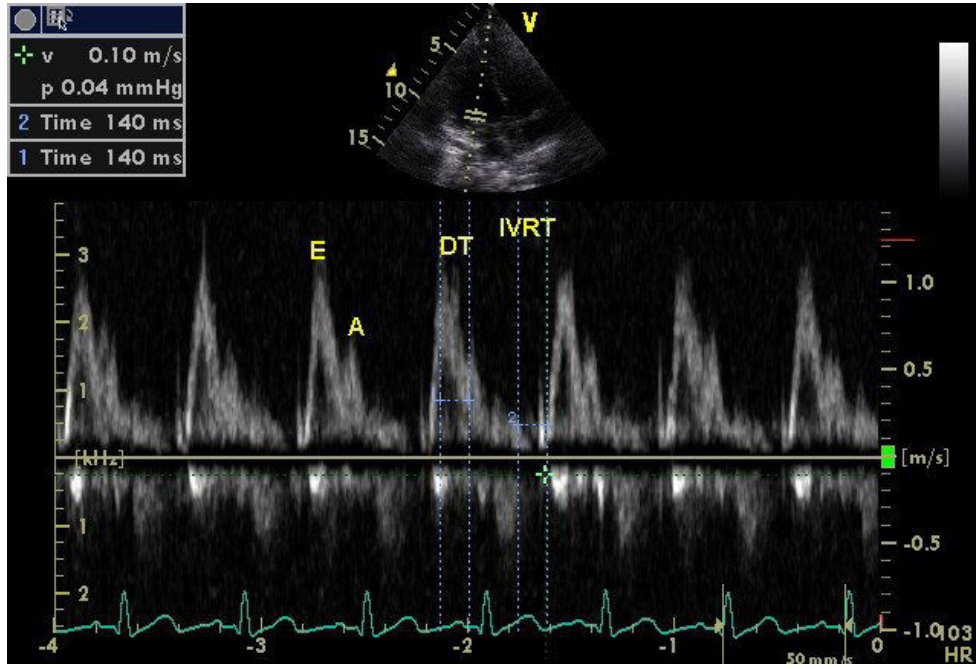
Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlar kardiyak disfonksiyon gelişimi için risk olarak görünen hem sol hem sağ ventrikül myokard relaksasyon özelliklerinde önemli değişikliklere sahiptirler (71). Tip 1 DM'li hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun nedeninin DM sonucu olarak ortaya çıkan, glikozillenmiş son ürünlerin myokard da birikmesi ve kardiyak fibrozis'e bağlı artmış sol ventrikül diyastolik sertlik (stiffness) sonucu olduğu yönündedir. Klinik olarak kalp yetmezliği olmayan erişkin DM'li hastalarda hipertrofik, uyumsuz sol ventrikülün esas olarak diyastolik disfonksiyona neden olduğu rapor edilmiştir. Ventriküler disfonksiyonun patogeneğinde DM'nin başlangıç yaşı ve glisemik kontrol arasındaki ilişki henüz açıklanamamıştır. Ancak Strong Heart Study çalışmasına göre HbA1c düzeyleri ile diyastolik disfonksiyonun sıklığı ve büyüklüğü, myokard da glikozillenmiş son ürünleri (AGEs)'in giderek artmasına uygun olarak doğrudan orantılıdır. Bu yüksek konsantrasyondaki HbA1c düzeyleri bozulmuş diyastolik dopler doku hızlarını açıklamaktadır (71). Bazı yazarlar myokardiyal disfonksiyonun açıklanamayan mekanizmalar ile dişi diyabetiklerde daha fazla görüldüğünü bazıları da dişiler ile karşılaştırıldığında önemli oranda yüksek glikozillenmiş son ürüne (AGEs) sahip olmaları nedeniyle erkekleri daha fazla etkilediğini öne sürmektedir (72). Son zamanlarda glikozilasyonun myokarddaki kalsiyum kanallarındaki değişikliklerle bağlantısı olduğu ileri sürülmektedir (73). Myokarddaki SERCa2A (Sarkoplazmik retikulum Ca ATP az 2A)'nin glikozillenmesinin aktivitesini azalttığı ve dolayısı ile anormal kardiyak relaksasyona yol açtığı gösterilmiştir. Eldeki veriler hipergliseminin özellikle kompliyans ve gevşemeyi azaltarak sol ventrikül diyastolik

fonksiyon değişikliklerine sebep olduğunu ileri sürmektedir (72,73). Hipergliseminin kontrolü ve kan şeker düzeylerinin azaltılmasının bu süreci zayıflattığı bildirilmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda hiperglisemi ile myokard disfonksiyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi klinik olarak zor olsa da son ekokardiyografik çalışmalar glisemik kontrol ile ventrikül fonksiyonları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir.

Bert E ve ark. tarafından kardiyovasküler komplikasyonu olmayan 80 tip 1 DM'li çocuk ve 52 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tip 1 DM'li hastalarda sol ventrikül duvar kalınlığı ve myokardial relaksasyon özelliklerinde önemli değişiklikler olduğu ve bunun diyabetik kardiyomyopati gelişimi için risk gibi görüldüğü ileri sürülmüştür (74). Ancak bu çalışmada HbA1c düzeyi ve DM süresi ile ölçülen ekokardiyografik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular Holzman ve ark. tarafından yapılan çalışmada elde edilen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun glukoz yükü ve HbA1c ile ilişkili olduğunun gösterildiği bulgulardan farklıdır (75). Tip 1 ve tip 2 DM'li erişkinlerde yapılan son çalışmalarda DM süresi ile ventriküler diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çocuklar da ise DM süresi ile myokard fonksiyon parametreleri arasındaki ilişki net değildir. Bu durumun erişkinlerden farklı olarak DM süresinin çocuklarda daha kısa olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Eun Hakim ve ark. tarafından ortama yaşı 12,8 yıl ve ortalama DM süresi 3,4 yıl olan 47 tip 1 DM'li çocuk ve adolesan ile 38 sağlıklı kontrolde yapılan ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren başka bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğu ancak DM'li grupta kontrol grubundan farklı olarak sol ventrikülde diyastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da HbA1c ile EKO parametreleri arasında ilişki saptanmazken DM süresi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (70).

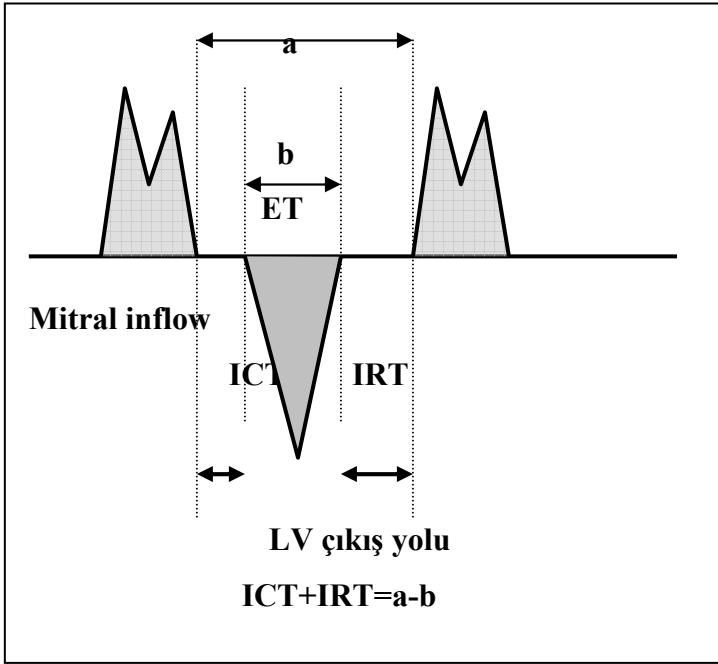
Yapılan çalışmalarda hipergliseminin uygun bir şekilde kontrol edilmesinin tip 1 DM'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği ve sol ventrikül kitlesini azalttığı gösterilmiştir (76). Aepfelbacher ve ark. tarafından ortalama yaşı 40 ± 9 yıl ve ortalama DM süresi 28 ± 4 yıl olan, 19 tip 1 DM'li bireyin katıldığı bir çalışmada hastalarda HbA1c değerlerinde %1 den fazla düşme sağlanarak elde edilen glisemik kontrol sonrası yapılan değerlendirmede sol ventrikül duvar kalınlığında azalma olduğu ortaya konmuştur. Bu durum hiperglisemi ile sol ventrikül fonksiyonları arasında önemli bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Son zamanlarda yapılan diğer çalışmalarda da sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile HbA1c arasında ters ilişki olduğu, daha da önemlisi bu bulgunun tip 1 DM'nin çok erken evrelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (70,77).



Şekil 4. Dopler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli.



Şekil 5. Pulse dalga doku dopler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (S: Mitral sistolik dalga, E: Mitral erken diyastolik dalga, A: Mitral geç diyastolik dalga DT: deselarasyon zamanı, IVRT (IR): İzovölümetrik relaksasyon zamanı IVCT (IC): İzovölümetrik kontraksiyon zamanı LV ET: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı)



$$MPI \text{ indeksi} = (ICT+IRT) / ET = (a-b) / b$$

Şekil 6. Dopler zaman intervalleri ve MPI (Tei indexi)

2.3 Tip 1 DM'li Hastalarda Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarının Biyokimyasal Değerlendirmesi

2.3.1 Adiponektin

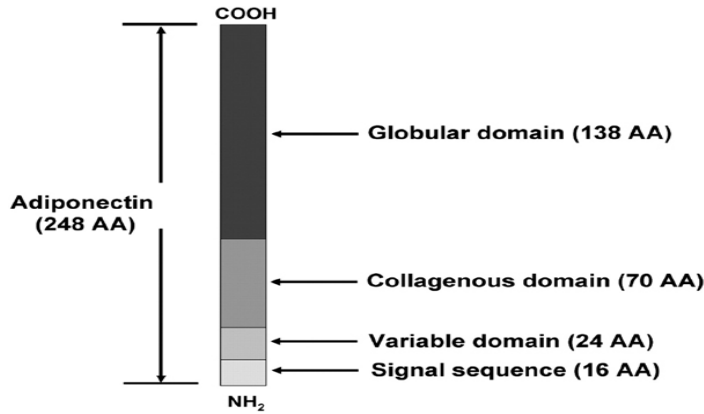
Adipoz doku glukoz ve yağ metabolizmasının merkez organıdır. Adipositler glukoz ve yağ asidi olarak trigliserid sentezlerler. Günümüzde adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayıp, fizyolojik olarak aktif sitokin benzeri peptitleri salgılayan endokrin bir organ olduğu ileri sürülmektedir. Adiponektin adipoz dokudan sentezlenen enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur ve adipositokinler olarak adlandırılan grup içersinde yer almaktadır (78,79).

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA sını

kodladığı bildirilmiştir (78). Bu yüzden adiponektin literatürde GBP28, AdipoQ, APM1, “adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)” gibi isimler almıştır. En sık kullanılan isim adiponektindir.

Adiponektin; kromozomun 3q27 bölgesinde yer alan üç ekson ve iki introndan oluşan, 17 kb uzunluğundaki APM1 geni tarafından kodlanmaktadır. Visseral yağ dokudan insülin etkisi ile sentezlenen adiponektin 30 kDa ağırlığında olup, 248 aminoasit içermekte ve C1q, kollagen VIII ve X ile yapısal homoloji göstermektedir

(80). Yapısal olarak sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur (şekil-7). Adiponektin sentezlendikten sonra memelilerde posttranslasyonel hidroksilasyon ve glikolizasyon ile modifikasyona uğrar. Glikozillenmiş memeli adiponektini, rekombinant glikozillenmemiş bakteriyel ürünlerden insülin duyarlılaştırıcı etki bakımından daha kuvvetlidir. Dolayısı ile adiponektin’in optimal biyolojik etkisi açısından posttranslasyonel modifikasyon gerekmektedir. İnsan plazmasında adiponektin başlıca trimer, hegzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form olmak üzere üç formda bulunur (80). Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (81). Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0,01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 µg/mL arasında değişir (82) .



Şekil 7. Adiponektinin yapısı

Adiponektin ekspresyonunda visseral yağ dokusu subkutan yağ dokusundan daha fazla anahtar role sahiptir. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (83). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra

düzeyleri düşer (84). İnsülin adiponektin üretimini artırır (85). Tip 1 DM'li bireylerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (86,87).

Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (88). Adiponektin kateter ile zarar oluşturulmuş damar duvarında, erken evrede subendotelyal alanda bulunmuş fakat sağlam damar duvarında tespit edilememiştir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır (89). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kapp B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (89,90).

Tablo 2 'de plazma adiponektin düzeylerinin fizyolojik ve patofizyolojik değişiklikleri ve bazı tedavi modellerinin adiponektin üzerine etkileri belirtilmiştir.

Tablo 2 . Yüksek ve düşük adiponektin düzeyi ile ilişkili durumlar

Düşük adiponektin seviyesi	Yüksek adiponektin seviyesi
Adiponektin geninde genetik varyasyon	Kalp yetmezliği
Obezite	Böbrek yetmezliği
İnsülin	Kalp yetmezliği
Tip 2 DM	Tip 1 DM
Metabolik sendrom	Tedavi: TZD, Anjiotensin II reseptör blokerleri, ACE inhibitörleri
Dislipidemi	
Kardiyovasküler hastalıklar	
Hipertansiyon	
Sex hormonları (androjen, testesteron)	

Düşük serum adiponektin düzeyleri koroner arter hastalığı gibi belirgin olarak artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir (91,92). Yüksek adiponektin düzeyleri düşük MI riski ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 DM de serum adiponektin ile makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki fazlasıyla bilinmemektedir. Umulmadık bir şekilde değişik çalışmalarda tip 1 DM'li hastalarda sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum adiponektin seviyeleri olduğu gösterilmiştir (93,86). Pittsburgh DM Komplikasyonları Epidemiyolojisi çalışması tip 1 DM'li erişkinlerde koroner arter hastalığı ile adiponektin seviyeleri arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Şimdiye kadar tip 1 DM'li çocuklarda adiponektin düzeyi ile

aterosklerozun erken göstergeleri arasındaki ilişkiyi araştıran ayrıntılı bir çalışma bulunmamaktadır. Tip 1 DM'li bireylerde artan adiponektin ve adiponektinin bilinen antiaterojenik etkisi ile kontrol grupları ile karşılaştırıldığında tip 1 DM'li bireylerde sık görülen koroner arter hastalığına bağlı erken mortalite arasındaki paradoksun nedeni hala açık değildir. Adiponektin düzeylerinin anahtar belirleyicisi intrabdominal yağ kitesidir. DM tanısı olan ve olmayan bireyler arasında yağın dağılım ve fonksiyonundaki farklılıklar bu iki grup arasındaki adiponektin düzeyi farklılığını açıklayabilir. Bu konudaki hipotez visseral yağın serum adiponektin düzeylerinin etkilediği, ve artmış visseral yağ dokunun içerdiği büyük adipositlerin daha az adiponektin ürettiği ve bu nedenle daha fazla visseral yani abdominal obezitesi olanlarda daha düşük adiponektin düzeyi olduğu yönündedir (94). Tip 1 DM'li bireylerde artan adiponektin düzeyini açıklayan hipotezler; 1) Vasküler yaralanmaya kompensatuvar yanıt, 2) Renal yetmezliğe bağlı azalan klirens, 3) Subkutan insülin tedavisinin etkisi 4) Posttranslasyonel modifikasyon (glikozilasyon) olarak belirtilmiştir (95,96,97,98,99). Kötü glisemik kontrollü ya da insülin eksikliğine bağlı tedavi edilmemiş diyabeti olan ratlarda serum adiponektin düzeylerinin azaldığı, insülin tedavisi ya da insülin gen terapisi ile arttığı gösterilmiştir (100) .

Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de 'peroxisome proliferator- activated reseptor' (PPAR- gama)'nın etkinliğini arttırarak inhibe eder ve karaciğer kaynaklı glukoz üretimini azaltır (100,101). Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (102,103). Kronik insülin drenci tip 2 DM'de azalmış adiponektin seviyesi ile ilişkilidir. Oysa hem adolesan ve çocuk hem de yetişkin tip 1 DM'li bireylerde serum adiponektin düzeyi DM tanısı olmayan kontrol grubundan daha yüksek, tip 2 DM'de ise kontrol grubundan düşük bulunmuştur (104). Imagawa ve arkadaşlarının benzer vucüt kitle indeksine sahip tip 1 DM'li hasta ve kontrol grubunu karşılaştırarak yaptığı çalışmada adiponektin düzeyi tip 1 DM'lilerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hadjadj ve arkadaşlarının ortalama yaşı 39,1±11,7 yıl olan ve en az 3 yıllık tip 1 DM tanısı bulunan 310 hasta ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda adiponektin düzeyi 31,3±13,8 µg/ml kontrol grubundan 18,3±8,8 µg/ml belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada hem kontrol hem hasta grubunda plazma adiponektin düzeyi kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Adiponektin düzeyi kontrol grubunda vücut kitle indeksi (VKI) ile negatif korelasyon göstermekteyken DM'li grupta korelasyon saptanmamıştır. Adiponektin ile HbA1c arasında da korelasyon saptanmazken

HDL ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (86,93). Frystyk ve ark. tarafından ortalama yaşı $42,6 \pm 12,5$ yıl olan 391 tip 1 DM'li bireyde yapılan çalışmada serum adiponektin düzeyi nefropati, retinopati gibi komplikasyon gelişenlerde komplikasyon gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (93,95). Bu bulgular tip 1 DM'li ve sağlıklı kontrol grubu arasında adiponektin düzeylerinde anlamlı fark saptamayan Morales ve ark. yaptığı çalışma ile zıt özelliktedir. Morales ve ark. ortalama yaşı 13.2 yıl olan 41 tip 1 DM'li hasta, ortalama yaşı 14.4 yıl olan 17 tip 2 DM'li hasta ve benzer yaş ve cinsiyette 43 sağlıklı kontrol de ortalama serum adiponektin düzeyini literatürden farklı olarak tip 1 DM'li grupta $10.2 \mu\text{g/ml}$, kontrol grubundan $10.6 \mu\text{g/ml}$ farksız saptamıştır, tip 2 DM'li grupta $5.5 \mu\text{g/ml}$ ise serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni açık değildir, cevap farklı hastalık başlangıç yaşları, genetik faktörler, etnik farklılıklar (farklı HLA, otoantikör sıklığı vs) gibi nedenleri içerebilir (98,133). Yapılan çalışmalar DM'li olguların diğer yüksek ateroskleroz riskine sahip popülasyon ile karşılaştırıldığında daha düşük plazma adiponektin seviyelerine sahip oldukları, iyi glisemik kontrollü olguların daha yüksek adiponektin seviyesine sahip oldukları ve adiponektinin metabolik kontrol ve ateroskleroz açısından iyi bir risk faktörü belirteci olduğu gösterilmiştir. Ataş ve ark.'nın 60 tip 1 DM'li çocuk ve adolesanda yaptığı çalışmada tip 1 DM'li grubun adiponektin düzeyi ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada lipid profili ve metabolik kontrol ile adiponektin arasında korelasyon saptanmamıştır (94). Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda serum adiponektin, leptin ve enflamatuvar belirteçler ile metabolik kontrol arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada tip 1 DM'li hastalarda adiponektin düzeyi kontrol grubundan daha yüksek saptanmış olup adiponektin düzeyinin DM süresi, yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, VKİ, kan basıncı, lipid profili, HbA1c düzeyi ve mikroalbuminüri varlığı ile korelasyonu saptanmamıştır (106). Adiponektin şu ana kadar obezitede negatif olarak regüle olan tek adiposit spesifik proteindir. Obezlerde kilo kaybı ile adiponektin düzeyini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada gastrik cerrahi ile % 21 ağırlık kaybı sağlandığında serum adiponektin düzeyinin %46 oranında arttığı tespit edilmiştir. Longitudinal izlenen 5-10 yaş arası çocukların yağ dokusundaki artışın adiponektin düzeyi ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir (107). Adiponektin serum düzeyi yalnız obezlerde değil aynı zamanda obezite ile seyreden tip 2 DM'li hastalarda ve koroner arter hastalarında da önemli oranda düşük bulunmuştur (13,108,109). Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (110,111). Kilosu normal bireylerde serum adiponektin düzeyinin vücut kitle indeksi, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, oral glukoz tolerans testi

(OGTT)'nin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (111,112,113).

Antiaterojenik olduğu bilinen adiponektinin koroner arter hastalığında serum düzeyinin azaldığı görülmüştür. Beyaz ırkta ve Pima yerlilerinde benzer vücut kitle indeksine sahip obez kişiler diyabetik olmayanlar, koroner arter hastalığı olmayan diyabetikler ve koroner arter hastalığı olan diyabetikler olarak üç gruba ayrılmışlar ve bunlar arasında en düşük adiponektin düzeyi koroner arter hastalığı olan DM'li bireylerde, en yüksek ise DM tanısı olmayan bireylerde bulunmuştur. Bu durum adiponektinin antiaterojen etkisi olduğunu desteklemektedir. Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (115). Yüksek duyarlılık C reaktif protein koroner arter hastalığı için iyi bir belirleyici olup anjiyografik testle koroner arter hastalığı tespit edilmiş bireylerin subkutan yağ dokusunda adiponektin mRNA düzeyi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (116). Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

2.3.2 Yüksek Duyarlılık C Reaktif Protein (HsCRP)

Yüksek duyarlılık tetkikleri ile enflamasyonun göstergesi olan CRP'nin normal aralık içinde olan hafif artışları bile tespit edilebilmektedir. Son çalışmalarda normal popülasyonda sistemik enflamasyon göstergesi olan artmış CRP düzeylerinin gelecekte yaşanacak myokard enfarktüs riskini öngörebildiği gösterilmiştir (117). Başka bir çalışmada aspirin kullanmayan, CRP düzeyi normalin üst ¼'de yer alan sağlıklı grupta daha düşük CRP düzeyine sahip olanlara göre 4 kat artmış MI riski olduğu ileri sürülmüştür (117). Günümüzde HsCRP koroner arter hastalık riskinin güçlü bir belirleyicisi ve geniş epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olay riskinin öngörücüsü olarak kullanılabilir (118).

Tip 1 DM'li bireylerde DM tanısı olmayan popülasyona göre artmış koroner kalp hastalığı riski mevcuttur. Endotelial disfonksiyon koroner arter hastalığı gelişiminde ortaya en erken çıkan anormalliklerden biri gibi görünmektedir. Kötü glisemik kontrol, uzun dönem diyabetik komplikasyonlar damar duvarına lökosit adhezyonunu artıran ve inflamatuvar yanıtı neden olan endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu inflamatuvar yanıtın tip 1 DM'li hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişiminde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Aterosklerozda CRP de meydana gelen artışın aterosklerotik plak oluşumunu artırarak arter duvarında oluşan

doku hasarı ve buna bağlı gelişen intrensek enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (117).

Endotel ve çizgili kas fonksiyonları ile birlikte HsCRP ölçümü aterosklerozun ve kronik Enflamasyonun subklinik erken göstergesi olarak kullanılmaktadır. Hem sağlıklı erişkinlerde hem çocuklarda artmış HsCRP değerleri bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkilidir. Tip 1 DM'li erişkin ve çocuklarda endotelyal fonksiyonun serumdaki belirleyicilerinden biri olarak HsCRP kullanılmaktadır. Endotelyal disfonksiyon ateroskleroz gelişmesindeki temel olay olup, tip 1 DM'nin erken dönemlerinde henüz klinik olarak saptanabilir ateroskleroz ve DM'nin mikro ve makro komplikasyonları ortaya çıkmadan önce meydana gelmektedir (55).

Głowińska-Olszewska B ve ark. tarafından ortalama DM süresi 14,9±3,1 yıl olan 127 tip 1 DM'li çocuk ve adolesan ile benzer yaş ve cinsiyette 52 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada HsCRP düzeyleri hasta grubunda 0,17±0,2 mg/ml kontrol grubuna 0,07±0,1 mg/ml göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HT, obezite ve mikroanjyopatisi olan DM'li hastalarda HsCRP düzeyi, olmayan DM'li hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (120). Janet K ve ark. tarafından ortalama yaşı 15 yıl, ortalama DM süresi 2,7 yıl olan 553 tip 1 DM'li çocuk ve adolesan ile 215 sağlıklı kontrolde yapılan başka bir çalışmada hasta grubunda HsCRP düzeyi kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (119).

Coulan J ve ark. tarafından 126 tip 1 DM'li hasta ve 52 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada HsCRP düzeyleri hasta grubunda 2,6±4 mg/ml kontrol grubuna göre 0,7±0,7 mg/ml anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada total kolesterol, total kolesterol/HDL, LDL, yaş, DM süresi, HsCRP ile korele bulunmuştur. Ancak HbA1c, HDL kolesterol ile HsCRP arasında korelasyon saptanmamıştır (121). Kilpatric ve ark. tarafından yaş aralığı 13-67 olan, 167 tip 1 DM'li hastada yapılan başka bir çalışmada hastalar bilinen iskemik kalp hastalığı olmayanlar (n:161) ve olanlar (n:6) olarak 2 ayrı gruba ayrılmışlardır. İskemik kalp hastalığı olan grupta HsCRP düzeyi ortalama: 3.34 mg/dl, kontrol grubunda ortalama:0,83 mg/dl saptanmıştır. Aynı çalışmada yaş, DM süresi, albuminüri, TG düzeyi ile HsCRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İlave olarak dişi cinsiyet, ailede KVS hastalık öyküsü ve yüksek HbA1c düzeyleri artmış HsCRP ile ilişkili bulunmuştur. Dişi cinsiyetteki bu artışın erkeklere nazaran dişilerde artmış subklinik üriner enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği ileri sürölmüştür Bu çalışmada sigara kullanımı ile HsCRP düzeyi arasında ilişki

bulunmamıştır, benzer şekilde HT ile de HsCRP arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bunun nedeni olarak çalışmanın yapıldığı grubun genç yaşta olması ve çalışmada HT olan birey sayısının az olması gösterilmiştir (130). Yapılan çalışmalarda aspirin ve statin tedavisinin yüksek CRP değerleri ile ilişkili artmış kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ileri sürülmektedir. Özellikle yaşlı, dişi, kötü kontrollü diyabet, yüksek VKI ve kardiyovasküler hastalıklar açısından kötü aile öyküsü olan bireylerin asemptomatik DM'li bireylere göre bu tedaviden daha fazla yarar göreceği ileri sürülmüştür (122).

Endotelyal disfonksiyon radyolojik olarak ultrason aracılığı ile akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçülerek non invaziv bir şekilde gösterilebilmektedir. Endotelyal disfonksiyonun biyokimyasal ve radyolojik göstergelerinin karşılaştırıldığı MacKenzie ve ark. tarafından 2002-2003 kış ayları arasında Avustralya da ortalama yaşı 14,1 yıl ve ortalama tanı süresi 5.3 yıl olan 124 tip 1 DM'li çocuk ve adolesan ile 33 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada HsCRP düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, endotelyal disfonksiyon göstergesi olan FMD ise anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak FMD ile HsCRP arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (123).

Anna Kablak Z ve ark. tarafından 304 erişkin tip 1 DM'li hastada yapılan bir çalışmada hasta grubu kardiyovasküler olay öyküsü olan (n:61) ve olmayanlar (n:243) olarak 2 ayrı gruba ayrılmış, kardiyovasküler olay öyküsü olan grupta HsCRP ve CIMT olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda ateroskerozu doğrulanmış hastalarda geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında HsCRP (>6 mg/dl), CIMT (>1,25 mm)'nin yer alabileceği ileri sürülmüştür (46). Tip 1 DM'li çocuklarda HsCRP ve CIMT'nin birlikte değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı poliklinik izleminde olan 31 kız, 24 erkek 55 Tip 1 DM'li olgu alındı. Hasta grubu eşlik eden obezite, hipertansiyon ya da başka bir kronik hastalığı olmayan, konjenital kalp hastalığı bulunmayan ve en az 5 yıllık Tip 1 diyabet tanısı bulunan olgulardan, kontrol grubu ise bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyete sahip 14 kız, 16 erkek olmak üzere 30 olgudan oluşturuldu. Hastalar diyabet sürelerine göre tanı süresi 5-10 yıl olan I.grup ve tanı süresi 10 yıl üzeri olan II. grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların glisemik kontrolü son bir yıllık ortalama HbA1c değerlerine göre belirlendi. HbA1c düzeylerine göre; HbA1c: <7 iyi, HbA1c: 7-9 orta ve HbA1c: >9 kötü kontrollü DM'si olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı (124). Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 10.09.2010 tarihinde 10-8/3 karar numarası ile verilen etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Aileler çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve gönüllü onam alındı. Çalışma için gerekli maddi destek Ege Üniversitesi Araştırma Proje Birimi tarafından sağlandı (Proje no: 2010-TIP-112).

Poliklinik başvuruları esnasında ailelerden gönüllü onam alındıktan sonra hastaların öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Öyküde kardiyovasküler hastalık risk faktörleri aile öyküsü (55 yaşından önce MI, inme, HT, Tip 2 DM vs), sigara kullanımı, haftalık egzersiz süresi sorgulandı (Ek-1). Fizik muayene ile ağırlık (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (kg/m^2), kan basıncı, kardiyak nabız, puberte evresi tanner evreleme sistemine göre belirlendi (125). Ağırlık ölçümleri sabah kan örnekleri alınmadan hemen önce 0,1 kg hassasiyetle, maksimum 150 kg ölçebilen SECA marka tartı ile yapıldı. Boy ölçümleri ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde Harpender stadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak 0,1cm hassasiyetle deneyimli poliklinik hemşiresi tarafından iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Olguların boylarının ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin SDS'lerinin hesaplanmasında Neyzi ve ark. tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persentil eğrileri esas alındı (126). Olguların vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek vücut kitle indeksleri ($\text{VKI: Ağırlık/ Boy-m}^2$) hesaplandı. Vücut yağ ve kemik yüzdesi 'Tanita body composition analyser' cihazı aracılığıyla hastaların yaş, kilo ve boy verileri girilerek elde edildi. HbA1c, HsCRP, adiponektin, lipid profili için kan örnekleri alındı. HbA1c spektrofotometrik yöntemle, HsCRP Dimention RXL otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle ve lipid profili Synchron LX20 model Bekman coulter cihazında bikromatik endpoint yöntemle

venöz kandan çalışıldı. Hastaların yaş (yıl), cinsiyet, DM süresi (yıl), kullanılan insülin tedavi programı, günlük insülin ihtiyacı, mikro-makrokomplikasyon varlığı ve bu komplikasyonlara yönelik uygulanan tedavi, eşlik eden otoimmün hastalık, glisemik kontrol göstergesi olan yıllık ortalama HbA1c düzeyine ait bilgilerine poliklinik dosyalarından ulaşıldı. Adiponektin için alınan serum örneği -70°C derecede santrifüj edildikten sonra saklandı. Daha sonra -70°C derecede saklanan serumlar aynı anda eritildi ve serum adiponektin düzeyi “BioVendor” marka İnsan Adiponektin ELISA kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile Pediatrik Endokrinoloji BD laboratuvarında ölçüldü.

Hastalarda dislipidemi varlığı ADA (Amerikan diyabet birliği) kriterlerine göre belirlendi. LDL > 100mg/dl, TG: >150 mg/dl, erkeklerde HDL < 40 mg/dl ve kızlarda HDL <50mg/dl olanlar dislipidemik olarak kabul edildi (127).

Hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı’nda tanıyı bilmeyen kardiyoloji uzmanı tarafından 21-23 °C sıcaklığında bir ortamda 3-4 saatlik bir açlık döneminden sonra yapıldı. İşlemden 12 saat önce kafeinli içeceklerin alınmamasına, egzersiz yapılmamasına, aktif ya da pasif sigara içilmemesine özen gösterildi. Ekokardiyografik çalışmalar GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway) Eko cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sırt üstü yatar veya sol lateral pozisyonda idi. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 20 dakika sürdü. İlk 5 dakika hastanın sakinleşmesi beklendi. Tüm olgulara standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2-D (iki boyutlu), pulse-dopler, renkli akım dopler ve m-mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (128).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin m-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (129). M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyedeyken yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (İVSD-İVSS) (LVADd-LVADs), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü paraseternal uzun ekseninde aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyon zamanı (ET) ve kısalma fraksiyonu aşağıdaki formüllerle hesaplandı (129);

$$ET = \frac{LVd3-LVs3}{LVd3} \times 100$$

$$\%FS = \frac{LVd-LVs}{LVd} \times 100$$

Standart pulse dopler akım ölçümleri mitral ve trikuspit kapak seviyesinden yapıldı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. Diyastolik mitral ve trikuspit kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından;

Mitral kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

Mitral kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

Mitral E/A oranı

Deselerasyon zamanı (DT): E dalgasının en yüksek noktasından dopler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık

İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT): Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre hesaplandı.

Sağ ve sol ventrikül MPI (myokardial performans indeksi) ölçümü; ekokardiografi ölçümleri ile $MPI = [(izovolümetrik\ kontraksiyon\ zamanı\ (ICT) + izovolümetrik\ relaksasyon\ zamanı\ (IRT)] / sol\ ventrikül\ ejeksiyon\ zamanı\ (LVET)$ formülü ile hesaplandı (61).

Doku dopler ekokardiyografik çalışma, standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku dopler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku dopler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı. Sol ventrikül arka duvarı, interventriküler septum ve sağ ventrikül ön duvarında üç miyokardiyal segmente kursör yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulse dalga doku dopler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi. Dopler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olmaya çalışıldı. Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız S, erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız E ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız A olarak kaydedildi.

Karotis intima media kalınlık (CIMT) ölçümü

Tüm hastalara yüksek rezolusyonlu B-mode ultrasonografik çalışma, hastanın başı hafif sola çevrilerek, sağ karotis arterinden, ekokardiografi cihazı (GE Vingmed, Vivid 7.0, Ultrasound AS, Horten, Norway) ile 12 Mhz lineer prob (yüksek rezolusyonlu) kullanılarak yapıldı. Hastaların karotis arterinde ölçüm end diastolde yapılarak, her hastadaki ölçümler kayıt altına alındı, üç ölçümün ortalaması ile intima media kalınlığı ölçüldü (47).

Akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü

FMD ölçümü için hasta yatırılıp kısa süreli istirahat sonrasında sağ kol ekstansiyona getirilerek sabitlendi. 12 Mhz proba kübital bölgenin 2-5 cm yukarısında brakial arterin en iyi görüntülediği yer işaretlendi ve prob sabitlendi. Tüm ölçümler brakial arterin internal çapından ve end-diastolde yapılarak kayıt edildi. Optimal bazal ölçümden sonra üst kola yerleştirilen manşonla basınç sistolik basıncın 50 mmHg üstüne çıkarılarak 5 dakika süresince kol iskemide bırakıldı. Manşonun indirilmesi sonrası 60 saniye aralıklarla brakial arter ölçümleri tekrarlandı. Bazal ölçüm ve iskemi sonrası brakial arterdeki genişleme % FMD olarak hesaplandı (132).

İstatistiksel Analiz; Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for social Sciences) for windows versiyon 18.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kontrol ve hasta grubuna ait parametrelerin sonuçları “±” standart sapma olarak verildi. Hasta ve kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması amacıyla Student’s T, Mann- Whitney U, Fisher exact test ve ki-kare testleri kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca parametreler arasındaki korelasyon spearman korelasyon analizi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı poliklinik takibinde olan 7-27 yaş aralığına da 55 Tip 1 DM'li hasta ve 7-25 yaş aralığında 30 sağlıklı birey alındı. Olgular DM tanı sürelerine göre tanı süresi 5-10 yıl olan I. grup ile tanı süresi >10 yıl olan II. grup olarak ikiye ayrıldı. I. grubun ortalama DM süresi $7,28 \pm 1,24$ yıl, II. grubun ortalama DM süresi $13,5 \pm 2,89$ yıl idi.

Hasta ve kontrol grubuna ait oksolojik parametreler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ile kontrol grubuna ait oksolojik parametreler

	I. grup (n:29)	II. grup (n:26)	Kontrol grubu (n:30)
Yaş (yıl) *	$16,3 \pm 3,9$	$19,2 \pm 3,6$	$16,43 \pm 4,1$
E/K	7/19	17/12	14/16
Ağırlık (kg)	$61,4 \pm 16,4$	$57,5 \pm 8,09$	$56 \pm 16,2$
Ağırlık SDS	$0,47 \pm 1,15$	$-0,07 \pm 0,72$	$-0,03 \pm 1,03$
Boy (cm)	$161,9 \pm 17,3$	$162,5 \pm 10,5$	$161,4 \pm 14$
Boy SDS	$-0,08 \pm 1,59$	$0,06 \pm 1,34$	$0,01 \pm 0,97$
VKI (kg/boy ²)	$23,03 \pm 3,9$	$21,7 \pm 2,4$	$21,04 \pm 3,99$
VKI SDS	$0,86 \pm 1,07$	$0,18 \pm 0,78$	$0,20 \pm 1,15$

* $p < 0,05$ I. ve II. grup

Fizik bakı değerlendirilmesi;

- Puberte: Hasta grubunda 4 (%7,4) olgu evre 1, 1 (%3) olgu evre 2, 1 (%3), olgu evre 3, 1 (%3) olgu evre 4, 46 (% 83,6) olgu evre 5 puberte de iken kontrol grubunda 2 (%6,7) birey evre 1 puberte, 3 (%10) birey evre 2, 5 (%16,6) birey evre 3, 3 (%10) birey evre 4, 17 (%56,7) birey evre 5 puberte de idi. Hasta grubunda evre 5 puberte olanların sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ($p=0,03$).

- Hasta grubunda 5 (%9,1) olguda hipertansiyon (yaşa ve boya göre >95 persentil kan basıncı değeri) mevcut olup kontrol grubunda hipertansif birey saptanmadı. Hipertansif olguların 2 (%40) 'si I.grupta, 3 (%60)'ü II. grupta yer almakta idi.

Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama kalp hızı ve kan basıncı değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda kalp hızı ve kan basıncı verileri

	I. grup (n:29)	II. grup (n:26)	Kontrol grubu (n:30)
Kalp hızı/dk *	80,9 ± 96	77,2 ± 7,3	80 ± 7,1
Sistolik kan basıncı(mmHg)	110,7 ± 14,2	107 ± 9,5	105,6 ± 7,73
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73,6 ± 7,5	72,6 ± 5,2	73,1 ± 6,75

* p <0,05 Hasta ve kontrol grubu

Vücut yağ ve kemik yüzdesi değerlendirmesi Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun vücut yağ ve kemik yüzdesi verileri

	I. grup (n:29)	II. grup (n:26)	Kontrol grubu (n:30)
Vücut yağ yüzdesi (%) *	19,9 ± 8,8	20,4 ± 7,94	9,79 ± 6,79
Vücut kemik yüzdesi (%)	58,2 ± 6,5	56,7 ± 5,9	60,11 ± 5,9

* p <0,05 Hasta ve kontrol grubu

İnsülin tedavisi;

- Hastaların 32 (%57,2)'si çoklu doz insülin tedavisi, 23 (%42.8)'ü insülin pompa tedavisi almakta idi. Hastaların aldığı günlük insülin miktarı $1,03 \pm 0,31$ Ü/kg idi. I.grupta günlük insülin dozu ortalama $1,03 \pm 0,27$ (Ü/kg) iken II. grupta $1,02 \pm 0,36$ (Ü/kg) idi. I. ve II. grup arasında günlük insülin ihtiyacı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,90$). I.grupta 14 (%53.8) olgu çoklu doz insülin 12 (%46.2) olgu insülin pompa tedavisi almakta iken II. grupta 18 (%62.1) olgu çoklu doz insülin ve 11 (%37.9) olgu insülin pompa tedavisi almakta idi. Tedavi şekli açısından I. ve II. grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.42$).

Metabolik kontrol;

1-Glisemik değerlendirme

- Son HbA1c (%): Hasta grubunun ortalama son HbA1c değeri $7,9 \pm 1,6$ iken, kontrol grubunun ortalama HbA1c değeri $5,06 \pm 0,25$ idi. Hasta grubunun HbA1c ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,00$).
- Son bir yıl HbA1c ortalaması (Glisemik kontrol): Son bir yıl HbA1c ortalaması ile hastaların glisemik kontrolü belirlendi. I. grubun HbA1c ortalaması $8,05 \pm 1,22$ iken II. grubun son 1 yıl HbA1c ortalaması $7,6 \pm 1,1$ idi. Bu iki grup arasında HbA1c ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$).

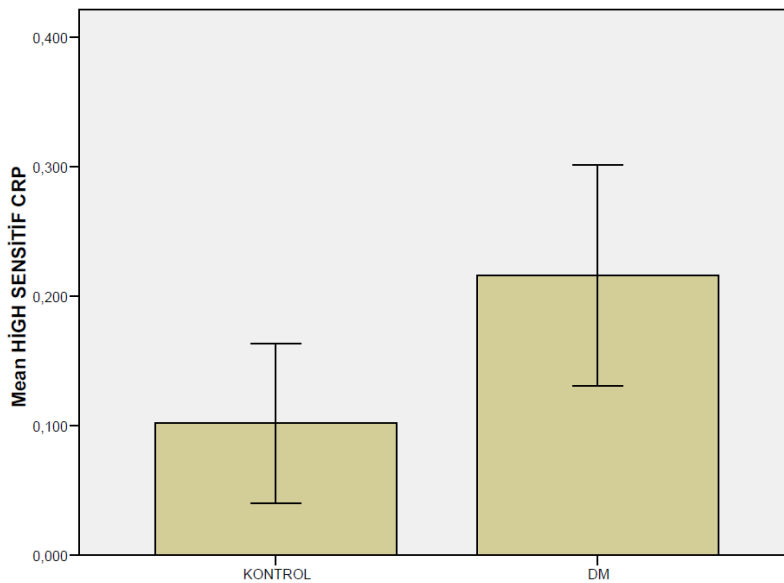
2- Lipid profili: Hasta grubunun lipid profili ile kontrol grubunun lipid profili arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Dislipidemi (TG: >150 mg/dl veya HDL erkek cinsiyette: <40 mg/dl, kız cinsiyette: <50 mg/dl) hastaların 37 (%67,3)'nde, kontrol grubunun 9 (%30)'nda saptandı. Hasta grubunda dislipidemi yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.00$). Dislipidemi I. grupta 16 (% 61,5), II. grupta 21 (%72,4) olguda mevcuttu, iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,39$).

Tablo 6. Hasta grubu ile kontrol grubunun lipid profilinin karşılaştırılması

	Hasta (n:55)	Kontrol (n:30)
Total kolesterol mg/dl	168 ± 27,9	145,96 ± 27,83
TG mg/dl	88,5 ± 46,3	77,36 ± 34,59
LDL mg/dl	110,67 ± 30,7	80,56 ± 25,9
HDL mg/dl	54,6 ± 15,6	50,93 ± 13,23

3- Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$): Hasta grubunun ortalama adiponektin düzeyi $15,2\pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ kontrol grubunun ortalama adiponektin düzeyi ise $15,57\pm 6,49$ $\mu\text{g/ml}$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında adiponektin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,45$) (Tablo 7). Tip 1 DM'li grupta adiponektin düzeyi her iki cinsiyette benzer bulundu ($p=0,52$). I. grubun adiponektin düzeyi $14,6\pm 6,32$ $\mu\text{g/ml}$, II. grubun ise $15,9\pm 6,02$ $\mu\text{g/ml}$ idi ($p=0,45$) (Tablo 7).

4- HsCRP (mg/dl): Hasta grubunun ortalama HsCRP düzeyi $0,21\pm 0,31$ mg/dl iken, kontrol grubunun ortalama HsCRP düzeyi $0,10\pm 0,16$ mg/dl idi. Hasta grubunda HsCRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,00$) (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun serum HsCRP düzeyleri

I.grubun HsCRP düzeyi $0,16 \pm 0,24$, II. grubun ise $0,27 \pm 0,37$ idi ($p=0,18$) (Tablo 7). Puberte evreleri arasında HsCRP ve adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$, $p=0,38$).

Tablo 7. I. ve II. grubun Adiponektin ve HsCRP düzeyleri

	I. grup (n:29)	II. grup (n:26)
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	$14,6 \pm 6,32$	$15,9 \pm 6,02$
HsCRP (mg/dl)	$0,16 \pm 0,24$	$0,27 \pm 0,37$

Komplikasyon değerlendirilmesi;

- Mikrovasküler komplikasyonlar: Mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati 2 (%3,6) hasta da mevcuttu. Bu hastalardan biri I.grup ta diğeri II. grupta yer almakta idi. Nöropati 9 (%16,4) hasta da olup bu hastaların 4 (%44,4)'ü I. grupta, 5 (%56,4)'i II. grupta yer almakta idi. Mikroalbuminüri (MA) hastaların 9 (%16,4)'nda mevcut olup 6 (%66,7)'sı I. grupta, 3 (%33,3)'ü II. grupta yer almakta idi. Nefropatiye hiçbir hastada rastlanmadı. Mikroalbuminürisi olan hastaların sadece 5 (% 9,1)'i ACE inhibitörü tedavisi almakta idi. ACE inhibitörü tedavisi başlanan 5 olgudan 3 tanesi (%60) I.grupta, 2 tanesi (%40) II. grupta yer almakta idi.
- Makrovasküler komplikasyonlar;

Kardiyovasküler sistemin radyolojik değerlendirilmesi;

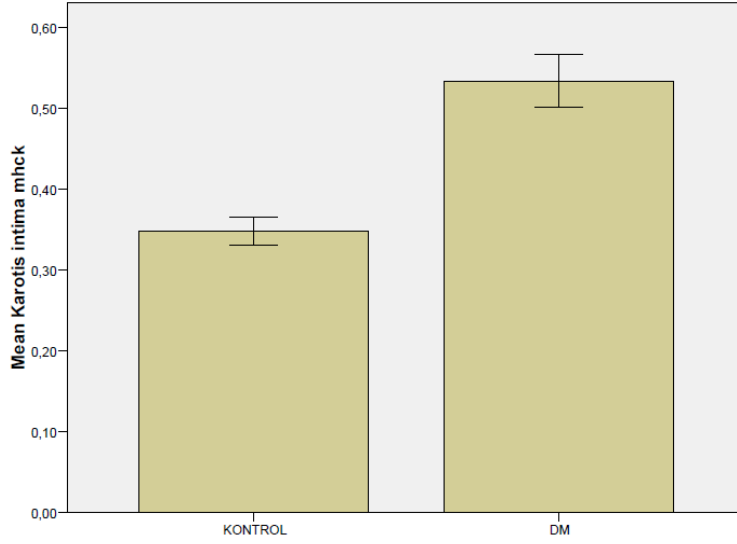
- 1- Karotis intima media kalınlığı (CIMT): Hasta grubunda ortalama CIMT $0,53 \pm 0,11$ mm iken kontrol grubunda ortalama CIMT $0,34 \pm 0,46$ mm idi ($p=0,00$) (Tablo 8) (Şekil 9). I. grup ortalama CIMT $0,5 \pm 0,12$ mm iken II. grupta ortalama CIMT $0,57 \pm 0,10$ mm idi ($p=0,02$) (Tablo 9).

Tablo 8. Hasta grubu ile kontrol grubunun pulse dopler ve B-Mode ekokardiyografik verileri

	Hasta (n:55)	Kontrol (n:30)	p
CIMT mm	0,53 ± 0,11	0,34 ± 0,04	0,00
FMD %	6,86 ± 2,85	12,1 ± 1,99	0,00
LV FS %	38,5 ± 6,9	40,2 ± 7,9	0,50
LV ET %	76 ± 7,5	77,5 ± 8,5	0,69
Mitral E cm/sn	92,2 ± 13,6	96,6 ± 12,5	0,13
Mitral A cm/sn	63,8 ± 17,2	57,7 ± 13,1	0,06
Mitral E/A	1,54 ± 0,51	1,72 ± 0,31	0,05
Mitral DT sn	117,4 ± 25,2	117,3 ± 24,24	0,99
IVRT sn	83,9 ± 18,5	81,6 ± 12,3	0,53
LV MPI	0,41 ± 0,10	0,22 ± 0,08	0,00
RV FS %	39,2 ± 5,6	37,4 ± 9,3	0,39
RV ET %	76,9 ± 6,6	73,9 ± 13	0,20
Triküspit E cm/sn	64,7 ± 11,3	69,1 ± 9,6	0,06
Triküspit A cm/sn	56 ± 14,5	47 ± 10,1	0,00
Triküspit E/A	1,19 ± 0,28	1,51 ± 0,33	0,00
Triküspit DT sn	119 ± 46,2	143 ± 127,3	0,22
RV MPI	0,37 ± 0,12	0,24 ± 0,08	0,00

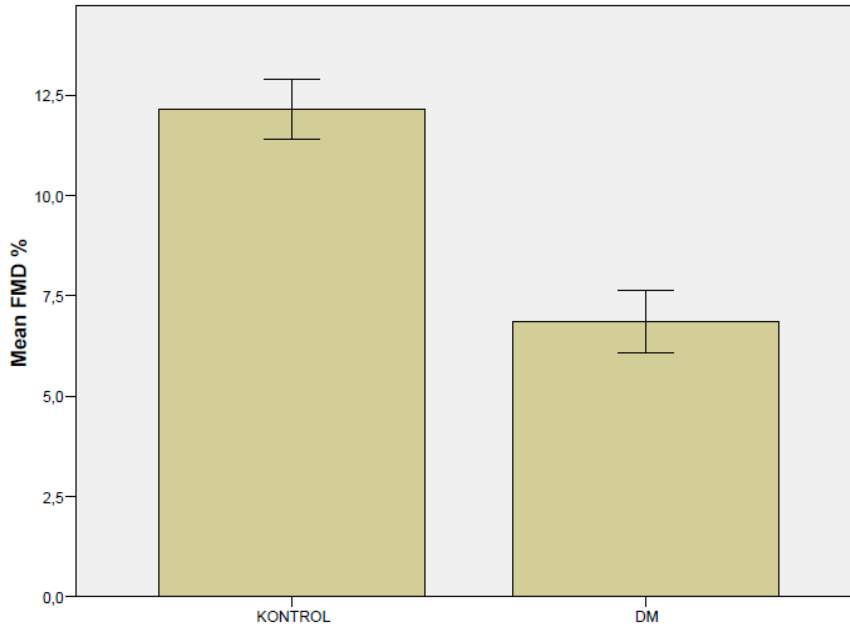
Tablo 9. I. ve II. grubun pulse dopler ve B-Mode ekokardiyografik verileri

	I. grup (n:26)	II. grup (n:29)	p
CIMT mm	0,50 ± 0,12	0,57 ± 0,10	0,02
FMD %	8,04 ± 2,9	5,5 ± 2,04	0,00
LV FS %	39,4 ± 5,7	38,9 ± 6,1	0,74
LV ET %	77,2 ± 6,2	76,5 ± 6,7	0,71
Mitral E cm/sn	92,1 ± 13,4	92,2 ± 14,1	0,97
Mitral A cm/sn	61,8 ± 14,8	66,1 ± 19,5	0,35
Mitral E/A	1,55 ± 0,36	1,54 ± 0,65	0,93
Mitral DT sn	119 ± 28,5	115,3 ± 21,3	0,56
IVRT	81,6 ± 21,3	86,5 ± 14,7	0,32
LV MPI	0,38 ± 0,09	0,45 ± 0,10	0,00
RV FS %	38,9 ± 6,2	39,3 ± 6,6	0,81
RV ET %	76,5 ± 6,9	76,9 ± 7,7	0,85
Triküspit E cm/sn	67,3 ± 9,7	61,8 ± 12,4	0,07
Triküspit A cm/sn	56,8 ± 17	55 ± 11,3	0,65
Triküspit E/A	1,24 ± 0,29	1,14 ± 0,26	0,21
Triküspit DT sn	129 ± 57,2	109 ± 26,9	0,11
RV MPI	0,34 ± 0,12	0,41 ± 0,11	0,03



Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlığı (CIMT)

2- Akım aracılı brakial arter dilatasyonu (FMD): Hasta grubunun ortalama FMD yüzdesi $6,86 \pm 2,85$ iken kontrol grubunun ortalama FMD yüzdesi $12,13 \pm 1,99$ idi. Hasta grubunun ortalama FMD yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptandı ($p=0,00$) (Tablo 8) (Şekil 10). I. grubun ortalama FMD yüzdesi $8,04 \pm 2,98$ iken II. grubun ortalama FMD yüzdesi $5,54 \pm 2,04$ idi. II. grupta ortalama FMD yüzde değeri istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulundu ($p=0,01$) (Tablo 9).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun ortalama FMD (%) değerleri

3- Ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonun genel değerlendirmesi ve myokard performans indeksi (MPI): Hasta grubunun ortalama sağ ventrikül myokard performans indeksi (RV MPI) değeri $0,37\pm 0,12$ iken kontrol grubunun ortalama RV MPI değeri $0,24\pm 0,84$ idi ($p=0,00$) (Tablo 8). I. grup ortalama RV MPI $0,34\pm 0,12$ iken II. grupta ortalama RV MPI $0,41\pm 0,11$ saptandı ($p=0,03$) (Tablo 9). Hasta grubunun ortalama sol ventrikül myokard performans indeksi (LV MPI) değeri $0,41\pm 0,10$ iken kontrol grubunun ortalama LV MPI değeri $0,22\pm 0,08$ idi ($p=0,00$) (Tablo 8). I. grup ortalama LV MPI değeri $0,38\pm 0,09$ iken II. grupta ortalama LV MPI değeri $0,45\pm 0,10$ idi ($p=0,00$) (Tablo 9).

4- Ventrikül diyastolik fonksiyonları: Ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olarak mitral ve triküspit kapağa ait A dalga, E dalga, E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) kullanılmıştır. Hasta grubuna ait sağ ventrikül diyastolik fonksiyon göstergelerinden ortalama triküspit A dalga değeri $56,05\pm 14,54$ cm/sn, ortalama triküspit E dalga değeri $64,7\pm 11,36$ cm/sn, ortalama triküspit E/A oranı $1,19\pm 0,28$, ortalama triküspit deselerasyon zamanı (DT) $119\pm 46,2$ sn, ortalama izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) $83,9\pm 18,5$ iken kontrol grubunun ortalama triküspit A dalga değeri $47\pm 10,1$ cm/sn, ortalama triküspit E dalga değeri $69,9\pm 9,6$ cm/sn, ortalama triküspit E/A oranı $1,5\pm 0,33$, ortalama triküspit DT $143,1\pm 127$ sn, IVRT $81,6\pm 12,3$ saptandı. Hasta grubunda ortalama triküspit A dalga değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek, E/A oranı ise anlamlı düşük saptandı ($p=0,00$, $p=0,00$). Bu iki grup arasında ortalama triküspit E, DT, IVRT değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,33$, $p=0,49$) (Tablo 8). I. grubun ortalama triküspit A dalga değeri $56,8\pm 17$ cm/sn ortalama triküspit E dalga değeri $67,3\pm 9,7$ cm/sn, ortalama triküspit E/A oranı $1,24\pm 0,29$, ortalama DT değeri $129\pm 57,2$ sn, ortalama IVRT değeri $81,6\pm 21,3$ iken II. grubun ortalama triküspit E dalga değeri $67,3\pm 9,7$ cm/sn, ortalama triküspit A dalga değeri $56,8\pm 17$ cm/sn, ortalama triküspit E/A oranı $1,14\pm 0,26$, ortalama DT değeri $109\pm 26,9$ sn, ortalama IVRT değeri $86,5\pm 14,7$ idi. Bu iki grup arasında sağ ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan ortalama triküspit E, A, E/A, DT, IVRT değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,08$, $p=0,64$, $p=0,21$, $p=0,1$, $p=0,31$) (Tablo 9). Hasta grubunun sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan ortalama mitral A dalga değeri $63,8\pm 17,2$ cm/sn, ortalama mitral E dalga değeri $92,2\pm 13,6$ cm/sn, ortalama mitral E/A oranı $1,54\pm 0,51$, ortalama mitral deselerasyon zamanı (DT) değeri $117,4\pm 25,2$ sn iken kontrol grubunun ortalama mitral A dalga değeri $57,7\pm 13,1$ cm/sn, ortalama mitral E dalga değeri $96,6\pm 12,5$ cm/sn, ortalama mitral E/A oranı $1,72\pm 0,31$, ortalama mitral deselerasyon zamanı (DT) değeri $117,7\pm 24,2$ sn saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında sol ventrikül diyastolik fonksiyon

göstergesi olan mitral E, A, E/A, DT değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,13$, $p=0,06$, $p=0,08$, $p=0,99$) (Tablo 9). I. grubun ortalama mitral E dalga değeri $92,17 \pm 13,4$ cm/sn, ortalama mitral A dalga değeri $61,8 \pm 17,23$ cm/sn, ortalama mitral E/A oranı $1,55 \pm 0,36$, ortalama DT değeri $119,2 \pm 28,5$ sn iken II. grubun ortalama mitral E dalga değeri $92,2 \pm 14,1$ cm/sn, ortalama mitral A dalga değeri $66,1 \pm 19,5$ cm/sn, ortalama mitral E/A oranı $1,54 \pm 0,65$, ortalama DT değeri $115 \pm 21,3$ sn, saptandı. İki grup arasında sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan ortalama mitral E, A, E/A, DT değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,09$, $p=0,36$, $p=0,94$, $p=0,56$) (Tablo 9). Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku dopler değerlendirmesinden elde edilen triküspit Ea ve DT değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmaz ($p=0,23$, $p=0,99$) iken triküspit Aa değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek ($p=0,00$), Ea/Aa oranı anlamlı düşük ($p=0,00$) ve triküspit Sm değeri anlamlı yüksek saptandı ($p=0,02$). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku dopler değerlendirmesinden elde edilen mitral Am, Em/Am oranı, DT değeri hasta ve kontrol grubunda birbirine benzer bulunurken mitral Sm ve Em değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,00$, $p=0,01$). İnterventriküler septum fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla elde edilen doku dopler verilerinden IVS Sm, Em, Am, Em/Am oranı ve DT değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 10).

5-Ventrikül sistolik fonksiyonları: Ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olarak kısalma fraksiyonu (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu zamanı (ET) kullanıldı. Hasta grubunun ortalama sol ventrikül FS (LV FS) değeri % $39,2 \pm 5,89$, ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV ET) değeri % $76,91 \pm 6,41$ iken kontrol grubunun ortalama LV FS değeri % $40,23 \pm 7,99$, ortalama LV ET değeri % $77,55 \pm 8,5$ idi ($p=0,05$, $p=0,06$) (Tablo 8). I. grup ortalama LV FS değeri % $39,4 \pm 5,7$, ortalama LV ET değeri % $77,2 \pm 6,2$ iken II. grup ortalama LV FS değeri % $38,9 \pm 6,1$, ortalama LV ET değeri % $76,5 \pm 6,7$ idi ($p=0,71$, $p=0,74$) (Tablo 9). Hasta grubunun ortalama sağ ventrikül kısalma fraksiyonu (RV FS) değeri % $39,1 \pm 6,3$, ortalama sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RV ET) değeri % $76,72 \pm 7,25$ iken kontrol grubunun ortalama RV FS değeri $37,49 \pm 9,31$, ortalama RV ET değeri $73,94 \pm 13,04$ idi ($p=0,1$, $p=0,08$) (Tablo 8). I. grup ortalama RV FS değeri $38,9 \pm 6,2$, ortalama RV ET değeri $76,5 \pm 6,9$ iken II. grup ortalama RV FS değeri $39,3 \pm 6,6$, ortalama RV ET değeri $76,9 \pm 7,7$ saptandı ($p=0,85$, $p=0,81$) (Tablo 9).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku dopler ekokardiyografik verileri

	Hasta (n:55)	Kontrol (n:30)	p
Triküspit Sm cm/sn	10,6 ± 2,95	9,3 ± 1,9	0,02
Triküspit Em cm/sn	13,7 ± 3,2	14,5 ± 2,4	0,23
Triküspit Am cm/sn	13,2 ± 3,9	9 ± 1,7	0,00
Triküspit Em/Am	1,09 ± 0,31	1,6 ± 0,24	0,00
Triküspit DT sn	75 ± 22,4	75 ± 19,4	0,99
Mitral Sm cm/sn	8,4 ± 1,6	7 ± 1,7	0,00
Mitral Em cm/sn	17,4 ± 3,4	15,5 ± 3	0,00
Mitral Am cm/sn	7,9 ± 3,2	7,2 ± 1,5	0,14
Mitral Em/Am	2,4 ± 0,81	2,2 ± 0,39	0,07
Mitral DT sn	60 ± 13,5	61,8 ± 11,5	0,56
IVS Sm cm/sn	6,2 ± 2,5	5,6 ± 1,8	0,27
IVS Em cm/sn	12,1 ± 2,7	12,4 ± 2,2	0,60
IVS Am cm/sn	7,2 ± 3	6,5 ± 3,1	0,34
IVS Em/Am	1,9 ± 0,66	2,1 ± 0,63	0,11
IVS DT sn	58,4 ± 14	58,5 ± 13	0,98

Sigara kullanımı: Hasta grubunda 6 (%10,9) olgu sigara içmekte iken kontrol grubunda 3 (%10) birey sigara içmekte idi. Sigara kullananların 1'i (%16,7) I. grupta, 5 (%83,3) 'i II. grupta yer almaktaydı.

Egzersiz: Hasta grubunda 20 (%36,4) olgu düzenli egzersiz yapmaktaydı. Egzersiz süresi haftada 3 günden fazla olanların sayısı 14 (% 25,5) idi. Kontrol grubunda 2 (%6,7) birey düzenli egzersiz yapmaktaydı. Hasta grubunda düzenli egzersiz yapanların sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p=0.00). Düzenli egzersiz yapan ve yapmayan hasta grubunda HsCRP, adiponektin düzeyleri ile CIMT, FMD, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları birbirine benzer bulundu (p>0,05).

Ailede pozitif kardiyovasküler hastalık risk faktörü öyküsü (Tip 2 DM, HT, 55 yaşından önce MI ve inme geçirme vs.) : Hasta grubunda pozitif KVS hastalık risk faktörü öyküsü 7 (%12.7) olguda, kontrol grubunda 2 (%6.7) bireyde alındı.

Hasta grubu (n:55) son bir yıl ortalama HbA1c değerlerine göre iyi (ortalama HbA1c: < %7), orta (ortalama HbA1c: % 7-9) ve kötü (ortalama HbA1c: > %9) glisemik kontrollü olarak 3 ayrı gruba ayrıldığında hastaların 14 'ü (%25,5) iyi, 30 'u (%545) orta ve 11'i (%20) kötü kontrollü grupta yer almakta idi. Buna göre iyi kontrollü grubun son bir yıl ortalama HbA1c değeri $6,5 \pm 0,1$, orta kontrollü grubun $7,8 \pm 1,09$, kötü kontrollü grubun ise $10,1 \pm 1,5$ olarak saptandı. Cinsiyet açısından bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,64$). Kötü kontrollü grupta diğer iki gruba göre uygulanan günlük insülin dozu istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0.02$) (Tablo 11). Kan HDL düzeyi kötü kontrollü grupta diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,01$) (Tablo 11). Bu üç grup arasında HsCRP, adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,90, p=0,60$) (Tablo11). Son bir yıl HbA1c ortalamalarına göre iyi, orta ve kötü glisemik kontrollü olarak ayrılan gruplarda kardiyovasküler komplikasyonların radyolojik göstergeleri (CIMT, FMD, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları) ile ilgili veriler birbirine benzer bulundu ($p>0,05$).

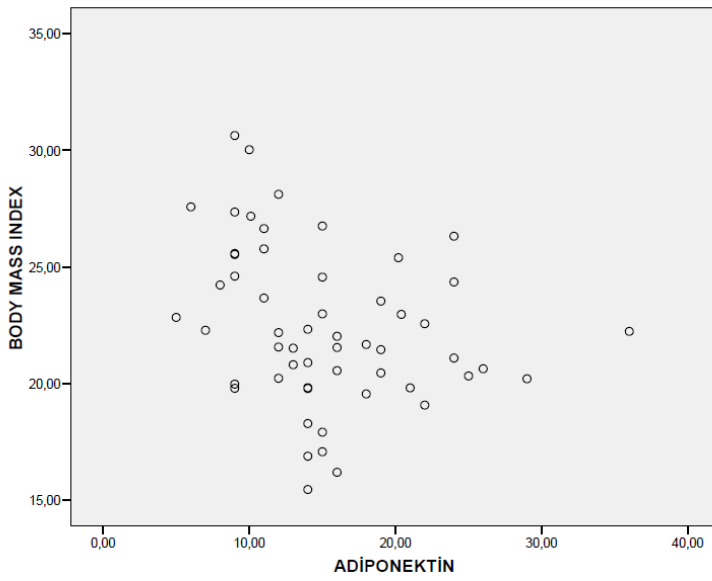
Tablo 11. Glisemik kontrollerine göre grupların HDL, günlük insülin dozu, HsCRP, Adiponektin düzeyleri'nin karşılaştırması

	İyi kontrollü HbA1c <7 (n:14)	Orta kontrollü HbA1c 7-9 (n:30)	Kötü kontrollü HbA1c >9 (n:11)
HDL mg/dl*	59,4 ± 15,6	56,8 ± 15,9	42,36 ± 7,31
İnsülin dozu (Ü/kg)*	0,82 ± 0,27	1,05 ± 0,30	1,23 ± 0,26
HsCRP mg/dl	0,24 ± 0,33	0,20 ± 0,30	0,21 ± 0,34
Adiponektin µg/ml	14,17 ± 3,2	14,7 ± 5,9	18 ± 8,7

*p<0,05

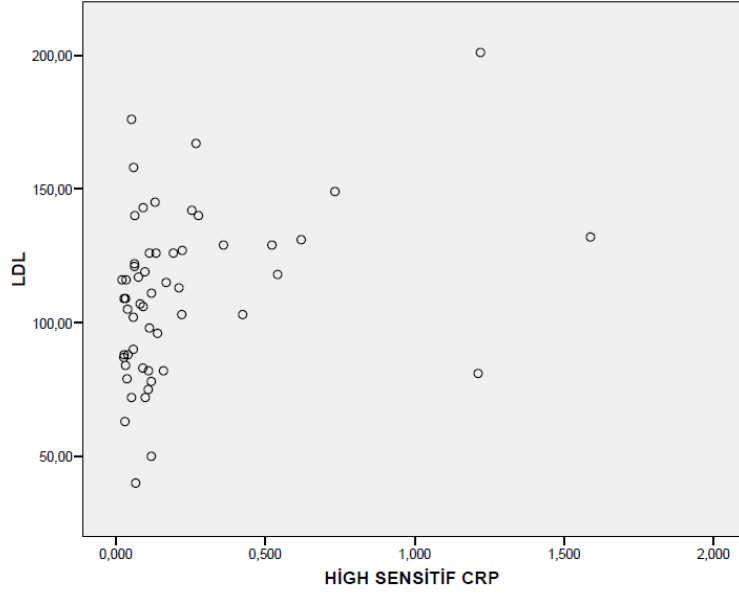
Biyokimyasal ve radyolojik verilere ait korelasyonlar;

- Adiponektin düzeyi ile TG düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r=0,327$, $p=0,01$); adiponektin ile VKI ve vücut yağ kitlesi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,347$, $p=0,00$, $r=-0,298$, $p=0,02$) (Şekil 11). Adiponektin düzeyi ile DM süresi ($r=0,66$, $p=0,63$), son 1 yıl HbA1c ortalaması ($r=0,015$, $p=0,91$) ve kullanılan günlük insülin dozu arasında ($r=0,107$, $p=0,43$) korelasyon saptanmadı.

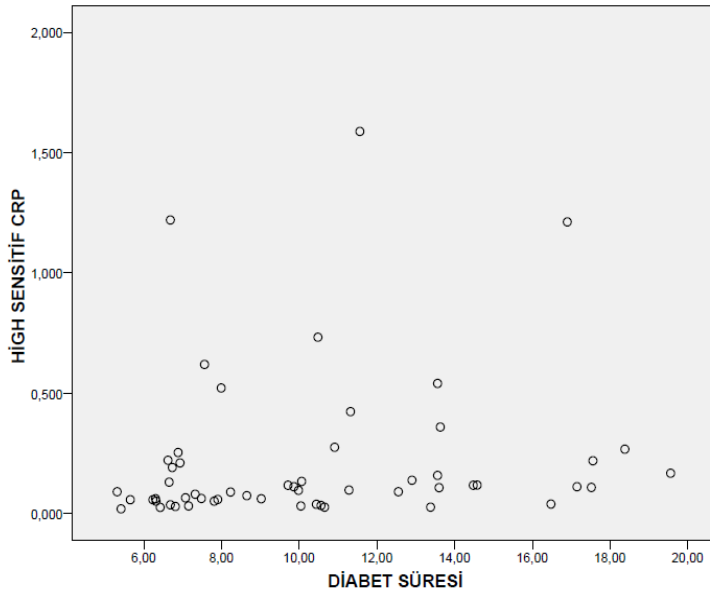


Şekil 11.VKI ile Adiponektin arasındaki korelasyon.

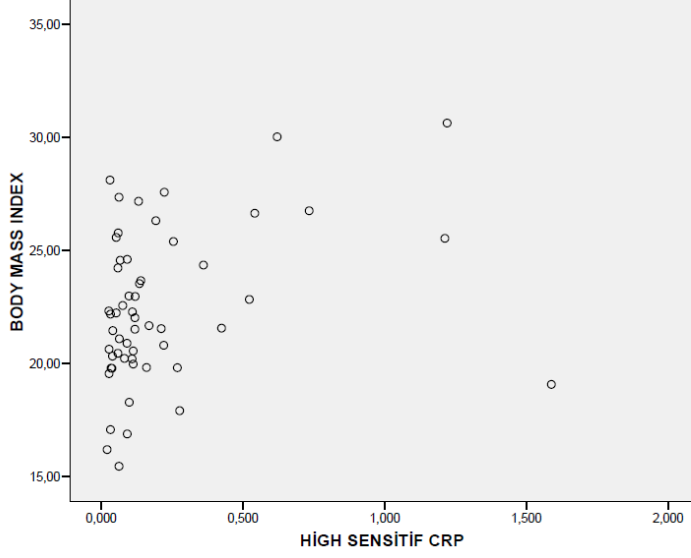
- HsCRP ile LDL düzeyi ($r=0,380$, $p=0,00$), DM süresi ($r=0,341$, $p=0,01$) ve VKI ($r=0,312$, $p=0,02$) arasında pozitif korelasyon saptanırken; HsCRP düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,11$, $p=0,40$) (Şekil 12-13-14).



Şekil 12. HsCRP ile LDL arasındaki korelasyon

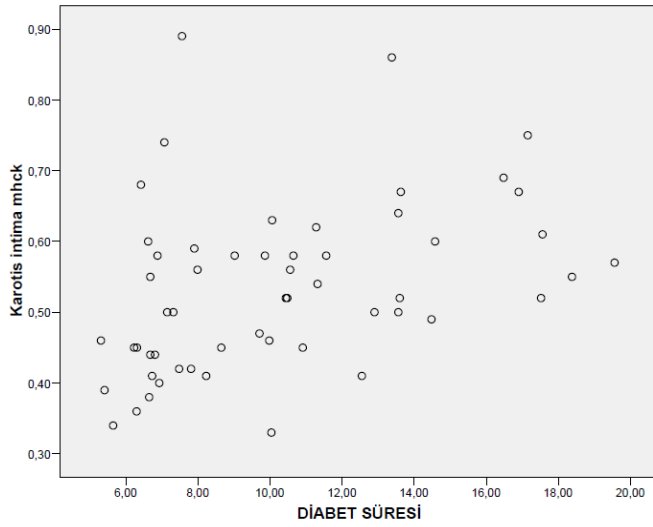


Şekil 13. HsCRP düzeyi ile DM süresi arasındaki korelasyon



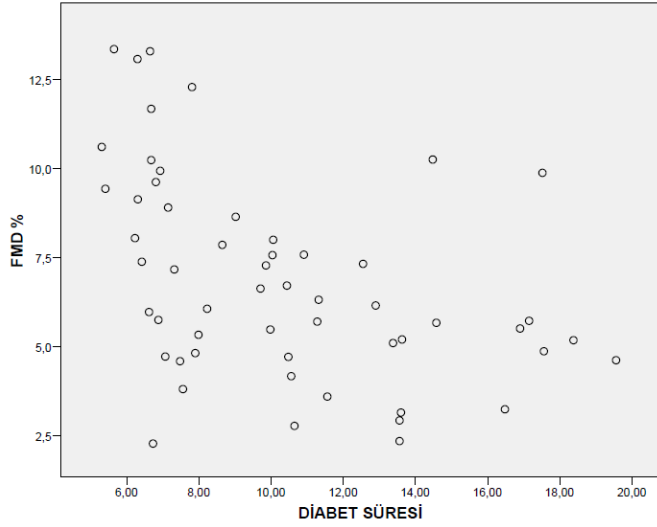
Şekil 14. VKI ile HsCRP arasındaki korelasyon

- Hasta grubunda; CIMT ile RV MPI ($r=0,388$, $p=0,00$), DM süresi ($r=0,462$, $p=0,00$) arasında pozitif; akım aracılı brakial arter dilatasyon yüzdesi (FMD) ($r=-0,543$, $p=0,00$) arasında ise negatif korelasyon saptandı (Şekil 15). CIMT ile serum adiponektin, HsCRP düzeyi (sırasıyla adiponektin için $r=0,02$, $p=0,83$, HsCRP için $r=0,24$, $p=0,06$) ve son bir yıl ortalama HbA1c değeri ($r=-0,02$, $p=0,85$) arasında korelasyon saptanmadı.

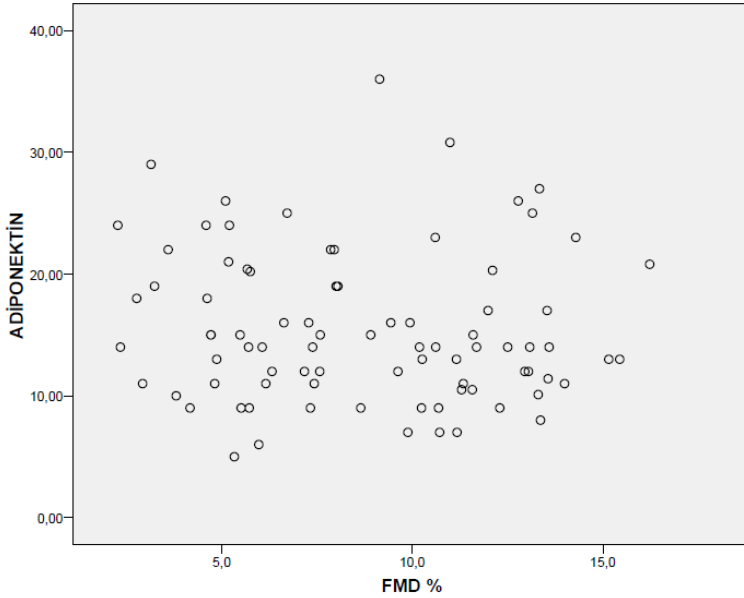


Şekil 15. DM süresi ile CIMT arasındaki korelasyon

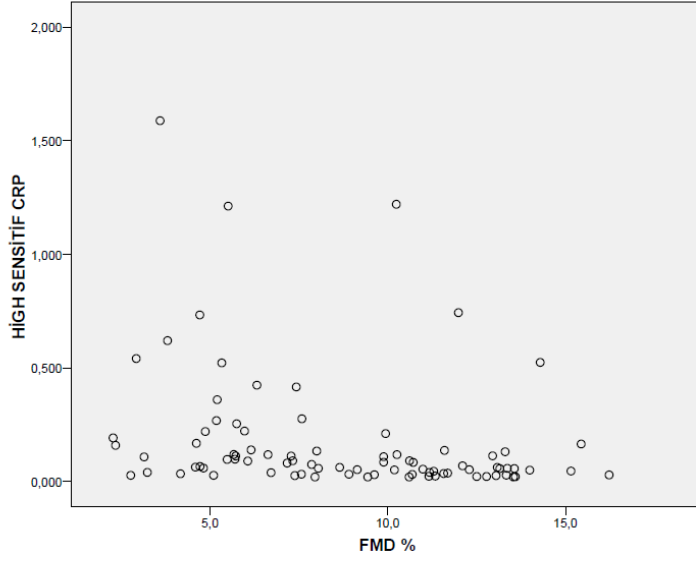
FMD ile DM süresi ($r=-0,510$, $p=0,00$), serum adiponektin ve HsCRP düzeyleri (sırasıyla adiponektin için $r=-0,278$, $p=0,04$ ve HsCRP için $r=-0,286$, $p=0,03$) ve RV MPI ($r=-0,393$, $p=0,00$) arasında negatif korelasyon saptandı (Şekil 16-17-18). FMD ile son 1 yıl HbA1c düzeyi ($r=-0,06$, $p=0,65$) ve kan lipid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.



Şekil 16. FMD ile DM süresi arasındaki korelasyon



Şekil 17. FMD ile adiponektin arasındaki korelasyon



Şekil 18. FMD ile HsCRP arasındaki korelasyon

- DM süresi ile RV MPI ve LV MPI arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,306$, $p=0,02$ ve $r=0,394$, $p=0,00$). Sol-sağ ventrikül sistolik fonksiyonları kontrol grubu ile benzer bulundu.

5.TARTIŞMA

Tip 1 DM pankreasın beta hücrelerince üretilen insülinin mutlak yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur (1,2). Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rolü bulunmaktadır.

Tip 1 DM’li hastalarda akut ve kronik komplikasyonlar gözlenmektedir. Kronik komplikasyonlar mikro ve makrovasküler sistemi ilgilendirir ve kronik hiperglisemi sonucu gelişir. Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde en önemli etyolojik faktör olmakla beraber hangi mekanizmalar ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (137,138). Hipergliseminin yanında hipertansiyon, sigara, dislipidemi, obezite ve hiperhomosisteinemi gibi faktörlerde mikroanjiyopatiye neden olabilmektedir. Makroanjiyopati riski ise hiperglisemiden daha çok yaş, sigara, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve hiperhomosisteinemi gibi aterotrombozla ilgili risk faktörleri ile ilişkilidir. Tümöyle bu risk faktörleri enflamatuvar bir süreç ve endotel disfonksiyonu sonucu ilerleyici vasküler duvar hasarına yol açmaktadır (139). Vasküler endotelyal disfonksiyonun mikro ve makroanjiyopati patogenezinde rol oynadığı saptandığından buyana bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır (140,141).

Adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı, çeşitli metabolik uyarıları algılayıp, fizyolojik olarak aktif sitokin benzeri peptitleri salgılayan endokrin bir organ olduğu ileri sürülmektedir (8). Adiponektin adipoz dokudan sentezlenen; enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur (142). Yağ dokudan salgılanan ve adipostokinler olarak adlandırılan grup içerisinde yer alan adiponektinin antiaterojenik (8), antienflamatuvar (143), insülin duyarlılaştırıcı (14) etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hem çocuk ve adolesan hem de erişkin tip 1 DM’li hastalarda serum adiponektin düzeyi DM tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek düzeyde tespit edilmesine rağmen tip 2 DM’li hastalarda serum adiponektin düzeyi sağlıklı kontrol grubundan daha düşük düzeyde bulunmaktadır (96,100,114,130,131). Tip 1 DM tanısı bulunan hastalarda serum adiponektin düzeyinin yükselmesinin nedeni belli değildir ve diyabetik komplikasyonların patogenezinde adiponektinin rolü tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Tip 1 DM’li hastalarda serum adiponektin düzeyindeki artışın nedenini ifade eden bir hipotez Celi ve ark. tarafından dile getirilmiştir. Bu hipoteze göre serum adiponektin düzeyindeki artıştan sorumlu olan mekanizma insülin eksikliğidir (131). Fakat tanı esnasında

serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubundan farksız olduğunu gösteren bir çalışma bunu desteklememektedir (109). Bu konuda ikinci bir hipotez ise Schalkwijk ve ark.'nın ifade ettiği, adiponektinin endotelial ve vasküler hasarı azaltıcı kontrregulator etkisi nedeniyle arttığı hipotezidir (99). Ancak Tip 2 DM de endotelial ve vasküler hasara rağmen serum adiponektin düzeylerinin düşük olması bu hipotezi desteklememektedir. Frystyk ve ark. ve Hadjadj ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da tip 1 DM'li bireylerde serum adiponektin düzeyinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (93,95). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan farksız bulunmuştur ($p=0,45$). Morales ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde tip 1 DM'li grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyi açısından anlamlı fark saptamamıştır. Bu farklılığın nedeni açık değildir, cevap farklı hastalık başlangıç yaşları, genetik faktörler, etnik farklılıklar (farklı HLA, otoantikör sıklığı vs) gibi nedenleri içerebilir (133).

Cui J ve arkadaşlarının 48 sağlıklı erişkin Afrikalı erkek ve premenopozal kadında yaptığı bir çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile testosteron düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda erkeklerde ve hemcinslerine göre rölatif androjen fazlalılığı olan kadınlarda serum adiponektin düzeyleri belirgin olarak düşük saptanmıştır. Benzer şekilde Nishizawa ve ark.'nın çalışmasında da erkeklerde serum adiponektin düzeyi kadınlara göre düşük saptanmış ve androjenlerin adiponektin sentezini azalttığı bu sebeble erkeklerde insülin direnci ile ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (83). Saraheimo M. ve ark.'nın 189 tip 1 DM'li hastada yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde olduğu gibi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek serum adiponektin düzeyi saptanmıştır (114). Ancak bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak iki cinsiyet arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=>0,05$). 2007 yılında 60 tip 1 DM'li hasta ve 28 sağlıklı kontrol de yapılan "Tip 1 DM'li çocuk ve adolesan hastalarda adiponektin, leptin ve enflamatuvar markerlar ile metabolik kontrol arasındaki ilişki" başlıklı tez çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde her iki cinsiyet arasında serum adiponektin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (106). Bunun nedeni çalışmadaki prepubertal ve erken pubertal dönemdeki erkek çocukların serum androjen düzeylerinin düşük olması nedeniyle adiponektin düzeyinde beklenen azalmanın olmaması olabilir.

DM süresi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda DM süresi ile serum adiponektin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamışken (133) Lindström ve ark.'nın 2006 yılında tip 1 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada tanı süresi 10 yıldan fazla olan grupta serum adiponektin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek adiponektin düzeyinin DM süresi ile ilişkili

olarak bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür (145). Çalışmamızda diyabet sürelerine göre ayrılan I. ve II. grup arasında serum adiponektin düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,45$).

Perseghin ve arkadaşlarının çalışmasında iyi ve kötü metabolik kontrollü hastaların serum adiponektin düzeyleri karşılaştırılmış olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda da son bir yıl HbA1c ortalamalarına göre ayırdığımız iyi, orta ve kötü glisemik kontrollü grupların her üçünde serum adiponektin düzeyi birbirine benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Bu benzerliğin nedeni olarak kötü glisemik kontrollü grubun örneklem sayısının azlığı düşünülebilir.

Adiponektin düzeylerinin anahtar belirleyicisi intrabdominal yağ kitesidir. Bu konudaki hipotez viseral yağın serum adiponektin düzeylerini etkilediği ve artmış viseral yağ dokunun içerdiği büyük adipositlerin daha az adiponektin ürettiği ve bu nedenle daha fazla viseral yani abdominal obezitesi olanlarda daha düşük adiponektin düzeyi olduğu yönündedir (94). Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi ile vücut yağ %'si ($r=-0,347$, $p=0,00$) ve VKI ($r=-0,298$, $p=0,02$) arasında negatif korelasyon saptanmış olup hasta ve kontrol grubunun lipid profili birbirine benzer bulunmuştur. David M. ve arkadaşları tarafından Colorado da 1416 tip 1 DM'li hasta ve 762 sağlıklı kontrol grubunun katılımı ile gerçekleştirilen, "Tip 1 DM tanısı olan ve olmayan bireylerde serum adiponektin düzeyinin belirlenmesi" konulu, bu zamana kadar bu bağlamda yapılan en geniş çalışma da DM tanısı olan ve olmayan bireylerde adiponektin düzeyi ile sanral obezite ve erkek cinsiyet arasında negatif korelasyon; HDL ve homosistein düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (135). Mısırdaki Awatif M. ve arkadaşlarının 63 tip 1 DM'li hasta ve 30 sağlıklı bireyde adiponektin, leptin, plazma lipid konsantrasyonlarını araştırdığı bir çalışmada plazma adiponektin düzeylerinin DM'li grupta belirgin olarak yüksek, leptin düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir. Total kolesterol, HDL ve TG düzeylerinin DM tanısı olan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (146). Ziets ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da HDL ile adiponektin düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (147). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tip 1 DM'li grupta serum adiponektin düzeyi ile serum trigliserid (TG) düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r=0,327$, $p=0,01$) saptanırken HDL, LDL, Total kolesterol düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Komplikasyon gelişen tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyinin yüksek olması ve komplikasyonların DM süresi ve HbA1c ile yakın korelasyon göstermesi nedeniyle serum adiponektin düzeyi ile DM süresi ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon beklenen bir bulgudur. Ancak tip 1 DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda DM süresi ve HbA1c ile

adiponektin düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır (29). Bizim çalışmamızda da bu literatürle uyumlu olarak DM süresi ve son bir yıl HbA1c ortalaması ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati – mikroalbuminüri ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki tam belirlenememiştir. Hadjadj ve ark. yaptığı çalışmada mikroalbuminürisi olan tip 1 DM’li hastalarda olmayanlara göre serum adiponektin düzeyi daha yüksek saptanmıştır (93). Benzer şekilde Schalkwijk ve ark. tip 1 DM’li hastalarda yaptıkları çalışmada serum adiponektin düzeyini renal fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili olarak yüksek olduğunu saptamıştır. Bu durumun adiponektinin tip 1 DM’li hastalarda endotelial ve vasküler hasarı azaltmak için fizyolojik kontroregülatuar mekanizmaya bağlı olarak artmış olmasından veya nefropati hastalarda adiponektinin renal klirensinin azalmış olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (99). Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri (MA) hastaların 9 (%16,4)’nda mevcut olup, nefropatiye hiçbir hastada rastlanmamıştır. MA olan ve olmayan grupta adiponektin düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur. Tip 1 DM’li hastalarda adiponektin ile retinopati arasındaki ilişkide tam olarak bilinmemektedir. Hadjadj ve ark.’nın tip 1 DM’li hastalarda yaptığı çalışmada diyabetik retinopati olan hastalarda retinopati olmayanlara oranla serum adiponektin düzeyi daha yüksek saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda retinopati 2 (%3,6) hasta da, nöropati ise 9 (%16,4) hasta da saptanmış olup mikrovasküler komplikasyona (retinopati ve nöropati) sahip olan (n:11) ve olmayan (n:44) grupta serum adiponektin düzeyi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Endotelial disfonksiyon ateroskleroz gelişmesindeki temel olay olup, tip 1 DM’nin erken dönemlerinde henüz klinik olarak saptanabilir ateroskleroz ve diyabetin mikro ve makro komplikasyonları ortaya çıkmadan önce meydana gelmektedir. Hem sağlıklı erişkinlerde hem çocuklarda artmış HsCRP değerleri bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkilidir. HsCRP tip 1 DM’li erişkin ve çocuklarda endotelial fonksiyonun serumdaki belirleyicilerinden biridir ve endotel ve düz kas fonksiyonları ile birlikte HsCRP ölçümü aterosklerozun ve kronik enflamasyonun subklinik erken göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda serum HsCRP düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,00). Tanı sürelerine göre ayrılan I. ve II. grup arasında HsCRP düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Coulon J ve ark.’nın çocuk ve genç erişkinlerde yaptığı bir çalışmada tip 1 DM’li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre serum HsCRP düzeyi 3 kat, mikrovasküler komplikasyonu olan tip 1 DM’li grupta ise 5 kat fazla bulunmuştur (121).

Tip 1 DM'li erişkinlerde artmış HsCRP düzeyleri ile endotel disfonksiyon arasındaki ilişki kanıtlanmış olmakla beraber, tip 1 DM'li çocuklarda HsCRP ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiye dair fazla çalışma bulunmamaktadır. İlk olarak MacKenzie ve ark. 'nın 2002-2003 kış ayları arasında Avustralya da 124 tip 1 DM'li çocuk ve adolesanda yaptığı bir çalışmada HsCRP ile endotel disfonksiyon ve dolayısı ile aterosklerozun erken göstergesi olan akım aracılı dilatasyon (FMD) arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (136). Tip 1 DM'li grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında HsCRP düzeyleri açısından anlamlı fark olmamakla beraber, tip 1 DM'li grubun kendi içerisinde vücut kitle indeksi ve ağırlığı yüksek olan ve dişi cinsiyete sahip olanlarında HsCRP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada yüksek HsCRP düzeylerine ve yüksek VKI'ne sahip tip 1 DM'li çocukların kardiyovasküler olaylar açısından gelecekte daha fazla risk altında buldukları ve DM de gözlenen vasküler komplikasyonların normal VKI korunarak sağlanabileceği çıkarımı yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hasta grubunda HsCRP ile VKI arasında pozitif korelasyon ($r=0,312$, $p=0,02$) saptanırken, literatürden farklı olarak HsCRP ile endotel disfonksiyon göstergesi olan FMD arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,286$, $p=0,03$). Ancak HsCRP ile aterosklerozun başka bir radyolojik göstergesi olan CIMT arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç nedeniyle vücut kitle indeksi yüksek olan tip 1 DM tanılı bireylerde, normal vücut kitle indeksine sahip tip 1 DM'lilere göre daha büyük bir enflamatuvar yangı ve dolayısı ile daha fazla kardiyovasküler hastalık riski olduğu çıkarımı ve HsCRP'nin erken dönem endotel disfonksiyon göstergesi olarak kullanılabilmesi yorumu yapılabilir. DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların önlenmesi için VKI'nin normal aralıkta tutulması, gerekirse kilo azaltıcı programlara gidilmesi oldukça önemlidir.

Bazı çalışmalarda yüksek HsCRP düzeyi ile VKI dışında kolesterol (121), DM süresi, yaş ve glisemik kontrol arasında ilişki bulunmuştur (148). Bizim çalışmamız da glisemik kontrol ile HsCRP arasında korelasyon ($r=0,105$, $p=0,44$) saptanmazken, yaş ile HsCRP arasında pozitif korelasyon ($r=0,543$, $p=0,00$) saptanmıştır. MacKenzie ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada DM süresi $5,3\pm 3,6$ yıl ile HsCRP düzeyi arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise DM süresi ile HsCRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,341$, $p=0,01$). Bu durum DM süresinin $10,2\pm 3,8$ yıl bizim çalışmamızda bu çalışmadakinden daha uzun olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda DM süresi ile HsCRP arasındaki pozitif korelasyon DM süresi arttıkça başta ateroskleroz olmak üzere kardiyovasküler komplikasyon riskinde de artma olduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır.

Tip 1 DM'li hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin HsCRP ölçümü ile erkenden taranabileceği düşünülmektedir. Ouchi N. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HsCRP'nin koroner arter hastalığı için iyi bir belirleyici olduğu, anjiyografik testle koroner arter hastalığı tespit edilmiş bireylerin subkutan yağ dokusunda adiponektin mRNA düzeyi ile HsCRP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandığı belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda ise serum HsCRP düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=0,11$, $p=0,40$).

Kardiyovasküler komplikasyonlar DM'li hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Bu kardiyovasküler komplikasyonların pediatrik popülasyonda non invaziv değerlendirmesi USG tekniklerinin gelişmesi ile beraber mümkün hale gelmiştir. Vasküler endotel disfonksiyon, ateroskleroz, ventrikül sistolik-diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler problemler günümüzde ekokardiyografi ile ortaya konmaktadır. Bu amaçla hastalarda bu kardiyovasküler problemleri ortaya koymak adına günümüzde karotis intima media kalınlığı (CIMT), akım aracılı brakial arter dilatasyonu (FMD), arteryal sertlik, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon ölçümü yapılabilmektedir.

Karotis arter yeterince büyük ve yüzeysel yerleşimli olmasından dolayı non invaziv yöntemler ile kolayca incelenebilecek yapıdadır. CIMT'nin artması aterosklerotik hastalığın en erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle de CIMT birçok çalışmada aterosklerozu saptamada tanı aracı olmuştur. Karotis intima media kalınlığı farklı vasküler alanlardaki aterosklerotik değişikliklerin varlığıyla korelasyon göstermektedir (149). Karotis arterdeki lezyonların CIMT ölçümü ile tespit edilmesi; serebrovasküler ve kardiyovasküler olayların gelişimi için yüksek risk taşıyan kişilerin tanısı ve dolayısıyla da komplikasyonların önlenmesinde faydalıdır (150,151,152,153). Bizim çalışmamızda tip 1 DM'li hasta grubunda CIMT, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,00$). Tanı sürelerine göre ayrımlanan II. grupta CIMT; I.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). Jarvisalo ve ark. ile Dalla pozza ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda benzer şekilde tanıdan sonra 5 yıldan az süre geçmesine rağmen CIMT da kontrol grubuna göre artma ortaya konulmuştur (52).

Rocio ve arkadaşlarının 2007 yılında 52 Hispanik tip 1 DM'li ve 47 sağlıklı kontrolden oluşan grupta yaptığı bir çalışmada CIMT ile değerlendirilen aterosklerotik yükün DM'li grupta belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma da sadece sistolik kan basıncı, LDL kolesterol düzeyi ile CIMT arasında korelasyon saptanmıştır (60). Bu gözlem tip 1 DM'lilerde ateroskleroz patogenezinde LDL kolesterol ve sistolik kan basıncının benzer oranda etkili olduğunu öne sürmektedir. Kaire Heilman ve arkadaşlarının 2008 de ortalama DM süresi

5,4±3,4 yıl, ortalama HbA1c seviyesi % 9,8 ve ortalama yaşı 18,6±4,7 yıl olan 30 tip 1 DM’li Kafkas çocuk ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı başka bir çalışmada CIMT, DM’li grupta belirgin yüksek olup HbA1c, yaş, sistolik kan basıncı ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak CIMT ile kan lipid düzeyleri, son bir yıl ortalama HbA1c değeri, sistolik-diyastolik kan basıncı arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak literatürle uyumlu olarak DM süresi ile CIMT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,462$, $p=0,00$). Bu tablo artmış DM süresinin artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olmasıyla açıklanabilir.

Yapısal ve klinik ateroskleroz gelişmeden önce endotelial fonksiyonlarda ki zayıflamanın yani endotelial disfonksiyonun aterogenezde anahtar rol oynayabileceği düşünülmüştür. Aterosklerotik hastalıkların uzun bir prelinik döneminin olması, iskemik semptomların ortaya çıkmasından önceki sublinik aterosklerotik evrenin non invaziv değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Endotelial fonksiyonun ölçümünün damar duvarındaki erken aterosklerotik değişikliklerin ortaya konmasında yararlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde tip 1 DM gibi yüksek ateroskleroz riskine sahip hastalarda endotelial disfonksiyon noninvaziv olarak akım aracılı arter dilatasyonunda (FMD) azalmanın gösterilmesi ile ortaya konulabilmektedir.

1997 yılında Donaghue ve arkadaşlarının klinik komplikasyonları olan 20 adolesan tip 1 DM’li hasta üzerinde yaptığı bir çalışma da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endotel ve düz kas fonksiyonlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak FMD tip 1 DM’li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,00$). II. grupta ise FMD, I.gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu asemptomatik hasta grubumuzda endotelial disfonksiyonu ortaya koymuş olup, DM süresi arttıkça endotelial disfonksiyonun daha da belirginleştiğini düşündürmüştür.

Endotel fonksiyonunu non invaziv olarak ortaya koyan FMD ile invaziv brakial-koroner arter endotelial fonksiyon testleri ve karotis intima media kalınlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu, bozulmuş FMD’si bulunan bu çocukların aterosklerozun erken yapısal göstergesi olan CIMT artışı içinde riskli olduğu gösterilmiştir (55). Başka bir çalışma tip 1 DM’li çocuklarda anormal FMD değerlerinin hastalığın ilk dekadlarında, CIMT kalınlık artışından da önce meydana geldiği yönündedir (64). Hastalık süresinde artma ile beraber sublinik kardiyovasküler hastalık göstergeleri ve kardiyak disfonksiyonda da artma olduğu öne sürülmüştür (136). CIMT ile FMD arasında Koboyashi ve arkadaşları ters ilişki olduğunu göstermiştir (158). Yine bu literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da FMD ve CIMT arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r= -0,543$, $p=0,00$).

Prospektif longitudinal bir çalışmada serum adiponektin düzeyinin tip 1 DM'li hastalarda koroner kalp hastalığının negatif bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur (154). Bizim çalışmamızda antiaterojenik etkisi olduğu bilinen adiponektin düzeyi ile aterosklerozun erken radyolojik göstergesi olan CIMT arasında korelasyon saptanmaz ($r=0,02$, $p=0,83$) iken aterosklerozun; dolayısı ile endotelial disfonksiyonun göstergesi olan FMD ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,278$, $p=0,04$). Karotis intima media kalınlığı ile serum HsCRP düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=0,24$, $p=0,06$).

Whiltshire ve arkadaşları 2002 yılında ortalama yaşları 14 olan ve ortalama DM süreleri 6 yılın altında olan 36 tip 1 DM'li çocukta FMD çalışmıştır. Zayıflamış endotelial fonksiyonlara sahip, diyabetik komplikasyonları olmayan bu çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada eritrositlerdeki folat konsantrasyonu ile endotelial disfonksiyon ilişkili iken DM süresi ve glisemik kontrol ile endotelial disfonksiyon arasında ilişki bulunmamıştır (136). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak DM süresi ile FMD arasında negatif korelasyon saptanırken literatürle benzer olarak glisemik kontrol ile FMD arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hiperkolesterolemi bozulmuş FMD ile ilişkilidir. Heterozigot familial hiperkolesterolemisi olan çocuklarda 6-7 yaşlarında FMD'nin bozulduğu gösterilmiştir (157). Göreceli olarak normokolesterolemik çocukları içeren geniş bir grupta LDL kolesterol konsantrasyonu ile FMD arasında negatif korelasyon (158). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak FMD ile kan lipid düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. İnsan çalışmalarında glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonları önlemede önemli olduğu, ancak özellikle tip 2 DM'lilerde zayıf ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Tip 1 DM'lilerde bu ilişki daha net gösterilebilmiştir. Kötü glisemik regülasyona sahip tip 1 DM'lilerde daha iyi HbA1c değerine sahip olanlara göre daha fazla endotelial disfonksiyonu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda glisemik kontrol (son 1 yıl ortalama HbA1c değeri) ile FMD arasında korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,06$, $p=0,65$).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda tip 1 DM'li hastalarda myokard da ultrastrüktürel ve fonksiyonel bozulma gösterilmiştir. Bu nedenle iskemik kalp hastalığından farklı olarak "Diyabetik kardiyomyopati" olarak ifade edilen bu durumun sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Bert E ve ark.'nın 2004 yılında 80 tip 1 DM'li çocuk ve adolesanda yaptığı bir çalışmada özellikle dişi cinsiyette arka duvar başta olmak üzere sol ventrikül duvar boyutunun kontrol grubuna göre daha fazla, sistolik fonksiyonun ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada konvansiyonel dopler ölçümlerinde sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan mitral A dalga hızı DM'li grupta yüksek, bu

nedenle erken ventriküler dolum hızı (E dalga) / atriyal kontraksiyon hızı (A dalga) oranı daha düşük bulunmuştur ve diyastolik disfonksiyon ortaya konmuştur. Bu çalışmada DM'li grupta myokardial relaksasyondaki bozulma nedeniyle izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve ejeksiyon zamanı (ET)'nin benzer olmasına rağmen, izovolümetrik relaksasyon zamanında (IVRT) uzama olması nedeniyle sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının genel göstergesi olan Tei (LV MPI) indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Eun Ha Kim ve arkadaşlarının 2009 yılında 47 tip 1 DM'li hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada da iki grup arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmazken, diyastolik fonksiyonların DM'li grupta bozulduğu ortaya konulmuştur (70). Başka bir çalışmada ise normal sol ventrikül ET'sine sahip tip 1 DM'li genç erişkinlerde erken dönemde diyastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (160,161). Salem M ve ark.'nın 2008 yılında Mısırdaki 60 tip 1 DM'li çocuk ve 20 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada sol ventrikül duvar boyutları ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (ET) ve kısalma fraksiyonu (FS) gibi sistolik indeksler her iki grupta birbirine benzer bulunmuştur. Sistolik fonksiyonun diğer bir göstergesi olan doku dopler ile elde edilen sol ventrikül global longitudinal myokardial pik sistolik hızı hasta ve kontrol grubunda birbirine benzer bulunmuştur. Konvansiyonel doplerden elde edilen diyastolik fonksiyon indekslerinden olan mitral erken dolum hızı (E dalga) istatistiksel anlamlılık olmaksızın DM'li grupta daha düşük bulunmuştur. Ancak sol ventrikül geç diyastolik akım hızı (A dalga) hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bununla ilgili olarak DM'li grupta kontrol grubuna göre E/A oranı daha düşük saptanmıştır. Deselerasyon zamanı ise istatistiksel anlamlılık olmaksızın bazı vakalarda daha uzun bulunmuştur. Sol ventrikül Tei (LVMPI) indeksi bir önceki çalışma ile benzer şekilde uzamış IVRT, benzer IVCT nedeniyle anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. DM'li grupta genel longitudinal myokardial fonksiyonların değerlendirildiği doku doplerde sol ventrikülün pik erken diyastolik akımı (Em) ve bu nedenle pik erken diyastolik akımın pik diyastolik geç akıma (Am) oranı (Em/Am) daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ile benzer olan normal pik sistolik akım değerlerinden de anlaşılacağı üzere DM'li grupta sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunduğu buna karşılık diyastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonlarının konvansiyonel değerlendirmesi hasta ve kontrol grubunda birbirine benzer iken doku dopler incelmesinde sol ventrikülde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan LV MPI değeri de sol ventrikülün hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu ortaya konmuştur.

Bert E ve ark. tarafından yapılan çalışmada ölçülen sol ventrikül parametreleri ile DM süresi ve HbA1c ortalamaları arasında hiçbir korelasyon saptanmamıştır (74). Eun Hakim ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise DM süresi ve yüksek HbA1c seviyeleri ile azalmış DT ve E/A oranı ile bağlantılı olarak diyastolik disfonksiyon arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (70). Holzman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada sol ventrikül diyastolik fonksiyonun glukoz yükü ve HbA1c düzeyi ile ilişkili olduğu yönündedir (75). Buradan yola çıkarak kan glukozundaki küçük artışların kardiyovasküler sistemdeki değişiklikleri başlatmak için yeterli olduğu, uzun dönemde muhtemelen metabolik kontrolün bu değişikliklerin ilerleme hızını belirlediği ileri sürülmüştür (74). Bizim çalışmamızda son bir yıl ortalama HbA1c düzeylerine göre iyi, orta ve kötü glisemik kontrollü olarak ayrılan her üç grupta da sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları birbirine benzer bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tip 1 DM’li erişkinlerde DM süresi ile ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konmuştur ancak çocuklar da DM süresi ile myokard fonksiyon parametreleri arasındaki ilişki net değildir. Bunun erişkinlerle karşılaştırıldığında DM süresinin çocuklarda daha kısa olması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda DM süresi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını genel değerlendiren Tei indeksi (LV MPI) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,394$, $p=0,00$). Bu durum DM süresi arttıkça kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkma olasılığının ve dolayısıyla ventrikül disfonksiyonun gözlenmesinin artacağı görüşünü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKI) ile diyastolik fonksiyonlar arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda VKI ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Salem ve ark.’nın yaptığı çalışmada sağ ventrikül serbest duvar doku dopler parametreleri ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma DM’li grupta varolan istatistiksel olarak azalmış pik erken diyastolik hız, yüksek Am ve azalmış Em/Am değerleri aracılığı ile gösterilmiştir. Bu çalışmada doku dopler ile 40 hastanın 21 tanesinde myokardial diyastolik disfonksiyon saptanırken, konvansiyonel dopler ile 10 tanesinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sağ ventrikül sistolik fonksiyon göstergeleri olan RV ET ve RV FS değerleri kontrol grubu ile benzer ve normal iken hasta grubunda doku doplerde sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını genel değerlendiren RV MPI değeri myokardial relaksasyondaki bozulma nedeniyle kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Salem ve ark.’nın yaptığı glisemik kontrol belirleyicisi olarak son iki yıl ortalama HbA1c değerlerinin kullanıldığı aynı

çalışmada HbA1c, VKI, DM süresi ile sağ ventrikül sistolik ve diyastolik dopler indeksleri ve RV MPI arasında korelasyon saptanmamıştır (155). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde son bir yıl ortalama HbA1c değerine göre iyi, orta, kötü kontrollü olarak ayrılan her üç grupta sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. VKI ile sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları arasında da korelasyon saptanmazken farklı olarak DM süresi ile RVMPI arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,30$, $p=0,02$).

Bharati shivalkar ve arkadaşlarının 2005 yılında Belçikada, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan asemptomatik 100 tip 1 DM'li çocuk ve erişkinde yaptığı bir çalışmada anormal FMD değerlerinin kalbin sağ ve sol yarısının sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile güçlü ilişkisi olduğu ve bu anormalliklerin hastalığın ilk dekadlarında ortaya çıktığı belirlenmiştir. Ve yine bu çalışmada hasta grubunda hem sağ hem sol ventrikülde diyastolik disfonksiyon ve daha az oranda da sol ventrikülde sistolik disfonksiyon saptanmıştır. İstisnasız olarak diyastolik değişikliklerin sistolik değişikliklerden daha erken ortaya çıktığı bu çalışma da öne sürülmüştür (66). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tip 1 DM'li grupta sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmış olup sistolik fonksiyonların henüz korunduğu gözlenmiştir. Ve yine bizim çalışmamızda FMD ile sadece sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının global değerlendirmesi olan RV MPI arasında negatif korelasyon ($r=-0,393$, $p=0,00$), CIMT ile RV MPI arasında pozitif korelasyon ($r=0,38$, $p=0,00$) saptanmıştır. Bu bulgu erken dönemde tip 1 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu, CIMT artışı ile birlikte sağ ventrikül disfonksiyonunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Awatif M ve ark. tarafından 63 tip 1 DM'li hasta ve 30 sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada total kolesterol ve TG düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. HDL düzeyinde ise kontrol grubuna göre artma saptanmıştır. Kötü kontrollü diyabetik grupta HDL düzeyi iyi kontrollü gruba göre daha düşük, TG düzeyi ise daha yüksek saptanmıştır (146). Bizim çalışmamızda kan lipid düzeyi açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla beraber ($p=>0,05$) dislipidemi mevcudiyeti kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Kötü kontrollü grupta da kan HDL düzeyi iyi kontrollü gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu durum kötü kontrollü DM ile hemen daima dislipideminin birlikte bulunduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle kötü kontrollü DM'ye sahip olgularda kan yağlarının yakından izlenmesi gerekirse antilipemik tedavinin başlanması gerekmektedir.

Daha önce tip 1 DM’li çocuk ve adolesanlarda total vücut yağ kitlesi, kemik kitlesi ve bunların glisemik kontrol, VKI, lipid profili, HsCRP ve adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi ayrıntılı araştıran bir çalışma literatürde bulunmamıştır. Ancak santral obezitesi olan bireylerde artmış viseral yağ dokunun, sahip olduğu daha büyük adipositler nedeniyle daha az adiponektin sekrete ettiği ve obezitesi olan bireylerde daha fazla HsCRP düzeylerinin olduğu ve bu durumun obezitede ve tip 1 DM tanısı olan bireylerde damar duvarında daha fazla yangısal reaksiyona işaret ettiği önceki çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda total vücut yağ kitlesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p=0,00$), total kemik kitlesi ise benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Hasta grubunda total yağ kitlesi ile HsCRP arasında pozitif ($r=0,308$, $p=0,02$), adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon ($r=-0,298$, $p=0,02$) saptanmıştır ancak total vücut kemik kitlesi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. VKI ile hem total vücut yağ kitlesi ($r=0,550$, $p=0,00$) hem de total vücut kemik kitlesi arasında ($r=0,323$, $p=0,01$) pozitif korelasyon saptanmış olup lipid profili ve glisemik kontrol arasında her ikisi içinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Total vücut yağ kitlesi ve kemik kitlesi ile CIMT ve FMD arasında da korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda yüksek vücut yağ kitlesine sahip hastalarda, yüksek HsCRP ve azalmış adiponektin düzeyinin bulunması erken dönemde henüz radyolojik olarak ortaya konmayan aterosklerotik değişikliklerin olduğunu ve obezitenin dolayısıyla vücut yağ kitlesinin azaltılmasının KVS ilgilendiren komplikasyonlarda azalmaya neden olabileceğini ileri sürülebiliriz.

6. SONUÇLAR

Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının biyokimyasal ve radyolojik göstergelerinin irdelendiği çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya aldığımız tip 1 DM'li hasta ile kontrol grubunun yaş, boy, boy SDS, ağırlık, ağırlık SDS, VKI, VKI SDS gibi oksolojik parametreleri birbirinden farklı değildi ($p = >0,05$).
2. Hasta grubunun kalp hızı ortalaması $79,2 \pm 8,77$ /dk, kontrol grubundan $80 \pm 7,1$ /dk anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,00$).
3. Hasta ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri birbirine benzer bulundu ($p = >0,05$).
4. Hasta grubunun vücut yağ yüzdesi ortalaması $\%20,1 \pm 8,3$ kontrol grubunun vücut yağ yüzdesi ortalamasına $\%9,79 \pm 6,79$ göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,00$).
5. Hasta grubunun total kemik yüzdesi $\%58,2 \pm 6,5$, kontrol grubunun $\%60,11 \pm 5,9$ total kemik yüzdesinden anlamlı düşük bulundu ($p = 0,06$).
6. Hasta grubunun HbA1c ortalaması $\%7,9 \pm 1,6$, kontrol grubundan $\%5,06 \pm 0,25$ anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,00$).
7. Glisemik kontrol göstergesi olan son bir yıl HbA1c ortalaması I. ve II. grup da birbirine benzer bulundu ($p = 0,16$).
8. Hasta ve kontrol grubunun lipid profili birbirine benzer bulundu ($p = >0,05$).
9. Tip 1 DM'li grubun serum HsCRP düzey ortalaması $0,21 \pm 0,31$ mg/dl, kontrol grubunun serum HsCRP düzey ortalamasından $0,10 \pm 0,16$ mg/dl anlamlı derecede yüksekti ($p = 0,00$).
10. Tip 1 DM'li grubun serum adiponektin düzey ortalaması $15,2 \pm 6,1$ μ g/ml ile kontrol grubunun serum adiponektin düzey ortalaması $15,57 \pm 6,49$ μ g/ml arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,45$).
11. Tip 1 DM'li grubun CIMT ortalaması $0,53 \pm 0,11$ mm, kontrol grubunun CIMT ortalamasından $0,34 \pm 0,46$ mm istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,00$).

12. Tip 1 DM'li grubun FMD ortalaması $6,86 \pm 2,85$ kontrol grubunun FMD ortalamasından $12,13 \pm 1,99$ istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,00$).
13. Tip 1 DM'li grubun hem sağ ventrikül miyokard performans indeksi ortalaması $0,37 \pm 0,12$, kontrol grubunun sağ ventrikül myokard performans indeksi ortalamasından $0,24 \pm 0,84$, hem de sol ventrikül myokard performans indeksi (LV MPI) ortalaması $0,41 \pm 0,10$ kontrol grubunun sol ventrikül miyokard performans indeksi ortalamasından $0,22 \pm 0,08$ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,00$)
14. Sol ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu zamanı ve sol ventrikül kısalma fraksiyonu değeri ortalamaları açısından Tip 1 DM'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p= >0,05$)
15. Sağ ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olan sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül kısalma fraksiyonu ortalamaları açısından Tip 1 DM'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p= >0,05$).
16. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan triküspit A dalga değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek, E/A oranı ise anlamlı düşük saptandı ($p=0,00$, $p=0,00$). Diyastolik fonksiyonun göstergesi olan diğer parametreler (triküspit E, DT) kontrol grubu ile benzer bulundu ($p= >0,05$).
17. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan mitral E, A, E/A, DT, IVRT değerleri kontrol grubu ile benzer bulundu ($p= >0,05$).
18. Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku dopler değerlendirmesinden elde edilen triküspit Ea ve DT değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmaz ($p=0,23$, $p= 0,99$) iken triküspit Aa değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek ($p=0,00$), Ea/Aa anlamlı düşük ($p=0,00$) ve triküspit Sa değeri anlamlı yüksek saptandı ($p=0,02$).
19. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının doku dopler değerlendirmesinden elde edilen mitral Am, Em/Am, DT değerleri hasta ve kontrol grubunda birbirine benzer bulunurken mitral Sm ve Em değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,00$, $p=0,01$).
20. VKI SDS ile vücut yağ kitlesi ve yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon ($r=0,481$, $p=0,00$), total vücut kemik yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,448$, $p=0,00$). Vücut yağ kitlesi ile total kemik yüzdesi arasında da negatif korelasyon saptandı ($r=-0,916$, $p=0,00$).

21. HsCRP düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,11$, $p=0,40$).
22. HsCRP ile LDL düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,380$, $p=0,00$).
23. Adiponektin düzeyi ile TG düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,327$, $p=0,01$).
24. Vücut yağ kitlesi ile HsCRP düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r=0,308$, $p=0,02$), adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,298$, $p=0,02$).
25. VKI ile HsCRP düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r=0,312$, $p=0,02$), adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,347$, $p=0,00$).
26. VKI SDS ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,277$, $p=0,04$).
27. VKI SDS ile son bir yıl HbA1c ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,293$, $p=0,03$).
28. HDL düzeyi ile DM süresi arasında pozitif korelasyon ($r=0,334$, $p=0,03$), VKI SDS arasında negatif korelasyon ($r=-0,342$, $p=0,01$) ve son bir yıl ortalama HbA1c ortalaması arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,371$, $p=0,00$).
29. HsCRP düzeyi ile DM süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,341$, $p=0,01$).
30. DM süresi ile CIMT arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,462$, $p=0,00$).
31. DM süresi ile FMD arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,510$, $p=0,00$).
32. DM süresi ile RV MPI ve LV MPI arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,306$, $p=0,02$ ve $r=0,394$, $p=0,00$).
33. Mikrovasküler komplikasyona sahip olan grup ile olmayanlar arasında HsCRP, Adiponektin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=>0,05$).
34. Son bir yıl HbA1c ortalaması ile günlük kullanılan insülin dozu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,436$, $p=0,00$).
35. Son bir yıl ortalama HbA1c $> \%9$ olan kötü kontrollü grupta kullanılan günlük insülin dozu diğer iki gruba (HbA1c: $< \%7$ ve $\%7-9$ arası olan gruplar) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,02$). Kötü kontrollü grupta (HbA1c: $> \%9$) ortalama HDL düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,01$).
36. Son bir yıl HbA1c ortalaması ile adiponektin ve HsCRP arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla adiponektin için $r=-0,158$, $p=0,24$, HsCRP için $r=0,015$, $p=0,95$).
37. Son bir yıl HbA1c ortalaması ile FMD ve CIMT arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla FMD için $r=-0,17$, $p=0,21$, CIMT için $r=-0,02$, $p=0,85$).

38. CIMT ile serum adiponektin ve HsCRP düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla adiponektin için $r=0,02$, $p=0,83$, HsCRP için $r=0,24$, $p=0,06$).
39. CIMT ile akım aracılı brakial arter dilatasyon yüzdesi (FMD) arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,543$, $p=0,00$).
40. CIMT ile RV MPI arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,388$, $p= 0,00$).
41. Hasta grubunda FMD ile hem adiponektin hem de HsCRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla adiponektin için $r= - 0,278$, $p=0,04$ ve HsCRP için $r=-0,286$, $p=0,03$).
42. FMD ile RV MPI arasında negatif korelasyon saptandı ($r=0,393$, $p=0,00$).
43. FMD ve CIMT ile lipid profili arasında korelasyon saptanmadı ($p> 0,05$)
44. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olan myokard performans indeksi (LV MPI) ile HsCRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,356$, $p=0,00$). LV MPI ile kan total kolesterol yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,302$, $p= 0,02$).
45. Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olan miyokard performans indeksi (RV MPI) ile sağ ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olan RV ET ve RV FS arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,273$, $p= 0,04$) RV MPI ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olan Triküspit kapak E/A oranı ve Triküspit deserelasyon zamanı (Tri DT) arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,708$, $p=0,00$ ve $r= -0,307$, $p= 0,02$)
46. Hasta grubumuzda KVS hastalık risk faktörlerinden dislipidemi, HT, sigara, obezite, pozitif KVS hastalık aile öyküsü varlığı araştırılmıştır. Buna göre hastaların %9,1'nde HT, %10,9'nda sigara kullanımı, % 12,7'nde pozitif aile öyküsü ve % 21,9'nda obezite saptandı.

Aterosklerozun radyolojik göstergesi olan karotis intima media kalınlığındaki artma ve akım aracılı brakial arter dilatasyonundaki azalma asemptomatik Tip 1 DM'li çocuk ve adolosanlarda erken dönem aterosklerotik kalp hastalığının varlığını ortaya koymuştur. DM süresi ile bu iki parametre arasındaki korelasyon DM süresi arttıkça kardiyak problemlerinde giderek arttığını göstermiştir. Aterosklerotik damar hastalığının biyokimyasal öncü parametresi olarak kullanılan HsCRP düzeyinde DM süresi ile pozitif korelasyon göstermesi bunu desteklemektedir. HsCRP ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. HsCRP'nin FMD ile korelasyon göstermesi aterosklerozu olan tip 1 DM'li hastalarda mikro düzeyde inflamasyonun olduğu savını desteklemektedir. Henüz aşikar KVS komplikasyonu gelişmemiş olgularda

HsCRP düzeyinin yüksek ve FMD'nin düşük bulunması aterosklerozun başlamış olduğunu düşündürmektedir. Adiponektin düzeyinin hasta ve kontrol grubunda benzer bulunması ve bu parametre ile CIMT arasında korelasyon saptanmaması aslında adiponektinin aterosklerotik kalp hastalığı taramasında HsCRP den daha iyi bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Ancak adiponektinin kontrol grubu ile benzer bulunması örneklem azlığı ya da genetik nedenlerle açıklanabilir. Tip 1 DM'li olgularda erken dönemde aterosklerotik damar hastalığı yanı sıra kardiyak fonksiyonlarda da etkilenme gözlenmektedir. Bu çalışmada hem sağ hem sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunun global göstergesi olan RV MPI ve LV MPI değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. CIMT ve FMD ile RV MPI arasındaki korelasyon aterosklerotik kalp hastalığı olan Tip 1 DM'li hastalarda erken dönemde endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ile birlikte başta sağ ventrikül olmak üzere her iki ventrikül fonksiyonlarının da etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak; Tip 1 DM'li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların erken dönemde saptanması için biyokimyasal bir gösterge olarak HsCRP'nin kullanılabilceğini ve ayrıca bu komplikasyonları saptamak için rutinde non invaziv değerlendirmeye olanak sağlayan EKO ile CIMT, FMD, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon ölçümlerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998;15(7):539-53
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 suppl 1:S42-7
3. Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes mellitus. In Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2008: 374-421.
4. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatric Diabetes*, 2006; 7: 343-351
5. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Kronenberg HM, Larsen PR. 16 th Ed, *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:973-1059
6. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 27 2004:1047-1053
7. Fox CS, Coary S, Sorlie PD et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes *JAMA, J.Am. Med. Assoc.* 292, 2004: 2495-2499.
8. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100(25) 1999: 2473-6
9. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J.Biol. Chem.* 277 (40) 2002: 37487-91
10. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J.Biochem. (Tokyo)* 120(4) 1996: 803-12
11. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221(2) 1996:286-9
12. Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponectin. *Curr. Dia.Rep.* 3(2) 2003:151-8

13. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose –specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.* 20 (6) 2000:1595-9
14. Yamamoto Y, Hirose H,Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the japanese population. *Clin. Sci.(Lond)* 103(2) 2002:137-42
15. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(26) 2000: 14478-83
16. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes- Virella MF, Tracy RP, et al. The prospective assosiation between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. *The Pitsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetologia* 48(1) 2005: 41-8.
17. Mohammad Taghi G, Hossein R, Manizheh E, Shahram H. Relationship of serum adiponectin with blood lipids, HbA1c and HsCRP in type 2 diabetes mellitus women. *J of Clinical Labo Analysis* 21; 2007: 197-200
18. Sperling MA, Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Diabetes Mellitus in children.* Nelson Textbook of Pediatrics.17 th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, 2007: 1947- 1972
19. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. *Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes.* In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *PediatricEndocrinology.* 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004:411-26.
20. Erdoğan G. *Diabetes mellitusun tedavisi 1. basım.* Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997
21. Bağrıaçık N. *Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı.* Novo Nordisk diabet servisi yayınları. İstanbul 1997
22. Bates A. *Diabetes in old age.* *Pract Diabetes* 3 1986: 120-123
23. Sekikawa A, LaPorte R E: *Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus.* KGMM Alberti ,P Zimmet,RA DeFronzo ,H Keen,International Textbook of diabetes Mellitus ,2nd Ed,Volume 1,New York ,John Wiley Sons Ltd,1997: 89-96
24. Günöz H, İşgüven P, the National Working Group for Child and Adolescent diabetics. *The incidance of type 1 diabetes in 0-15 year age group in Turkey in 1996.* *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 1999: 232

25. Karvonen M, ViiK-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mndiale (Diamond) Project Group. *Diabetes Care* 23(10) ;2000: 1516-26
26. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zeland. *J. Pediatr. Endocrinol.Metab.* 15 (5) 2002: 645-7
27. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allagrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvasculer and macrovasculer complications. *Pediatric Diabetes* 8: 2007:163-170
28. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Eng. J. Med,* 1993; 309: 159-164
29. Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapelle T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and impact of age, gender, BMI and metabolic control: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 157(4);2007:481-9
30. Hagopian WA, Michelsen B, Karlsen AE. Autoantibodies in IDDM Primarily recognize the 65000 rather than 67000 isoform of glutamic asit decarboxilase. *Diabetes,* 1993;42: 631-636
31. Bernson GS: Evolution of cardiovascular risk factors in early life: perspectives on causation. In *Causation of Cardiovasculer Risk Factors in Children: Perspectives on Cardiovascular Risk In Early Life.* Berebson GS, Newyork,Raven Pres, 1986:1-26.
32. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in cohort of 23,000 patients with insülin treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-765.
33. Williams G,Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus.* Third Edition. Published by Blackwell, 2004:185-195.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effect of intensive blood pressure lowerig and low dose aspirin in patients with hypertention: principal results of the hypertention optimal treatment (HOT). Randomised trial. HOT Study group. *Lancet* 1998:1755-62.
35. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation*110: 2004: 1076-1082
36. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC. High prevelance of cardiyovasculer risk factors in children and adolescent with type 1 diabetes:

- population based study. The Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. *Diabetologia*. 2008: 554-61
37. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353; 2643-2653
 38. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L et al (2003) Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: the importance of glysemic control. *Diabetes Care* 26: 2923-2928
 39. Remaley AT, McNamara JR, Warnick GR (2005). Lipids and lipoproteins. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE (eds). *Clinical chemistry: principles, procedures, correlations*. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 282-313G
 40. Perez A, Wagner AM, Carreras et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glysemic control. *Arch Intern Med*. 2000: 2756-2762
 41. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J et al (1992) Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 86: 340-44
 42. American Academy of Pediatrics, Committee on Public Education (2001) American Academy of Pediatrics: children, adolescents, and television. *Pediatrics* 107: 423-26
 43. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*:19: 1996: 689-99
 44. Yacine A, Isabella S, Damien B. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatric Research* 58:2005: 173-77
 45. Bots ML, Hoes AW, Koudst PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 96: 1997:1432-1437.
 46. Kablak- Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Stop I, Zaleski J, Zmudka K: Diagnostic value of carotid intima media thickness in indicating multilevel atherosclerosis. *Atherosclerosis* 193:2007:395-400.
 47. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). P. - J. Touboul M. G. Hennerici S. Meairs H. Adams P. Amarenco N. Bornstein L. Csiba M. Desvarieux S. Ebrahim M. Fatar R. Hernandez Hernandez M. Jaff S. Kownator P.

- Prati T, Rundek M, Sitzer U, Schminke J.-C, Tardif A, Taylor E, Vicaut K.S, Woo F, Zannad M, Zureik. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75–80
48. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
 49. Abdelghaffar S, Amir M, Hadidi A, El Mougi F: Carotid intima-media thickness an index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *J Trop Pediatr* 52: 2005:39-45
 50. Parikh A, Sochett EB, Mc Crindle BW, Dipchand A, Daneman D: Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 137: 2000: 465-69
 51. Mustafa A. And et al. Variability of carotid intima media thickness in youth according to geographic region. *TAF Prev Med Bul* 2009;119-124.
 52. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002: 83-89
 53. Lorenz M.W, Marcus HS, Bots ML, Rosvall M et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness; a systemic review and metaanalysis, *Circulation* 115: 2007:459-67.
 54. Jarvisalo MJ, Putto-Laurita A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT: Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 51: 2002: 493-98.
 55. Jarvisalo MJ, Raitakar M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Rannema T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 109: 2004:1750-55.
 56. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT: Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 104: 2004: 2943-47.
 57. Kaire H, Mihkel Z, Kersti Z et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practise* (84) :2009:168-173.
 58. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):237-41.

59. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Tracking serum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J.* 2010 Oct 25;74(11):2419-25.
60. Rocio R, Rita A, Janet T et al. Carotid intima media thickness in pediatric type 1 diabeti patients. *Daiebetes care* (10) 2007:2599-601
61. Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136
62. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiyovasculer disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk In Comminuties (ARIC) Study, *Stroke* 26: 1995:386-391.
63. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brilllon DJ, Backlund et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus, *N Engl. J. Med.* 348:2003: 2294-2303
64. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vasculer function and carotid intimal medial thickness in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 41: 2003: 661-671
65. Mikk J Jarvisalo, Olli T Raitakari et al. Ultrasound assesment of endothelial function in children. *Vasculer Health and Risk Management* 2005:1(3) 227-233
66. Bharati S, Luc Van G, Josef B, Paul Van C, Christiaan V. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 97: 2006: 77-82
67. Whiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Pena A, Thomas DW, Couper JJ. Endotheial dysfunction relates to folate status in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 51:2002:2282-86
68. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 10(6) 1997:593-8
69. Fisher BM, Gillen G, Lindop GB, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia.* 1986 Oct;29(10):706-12.
70. Eun Ha Kim, Yeo Hyang Kim. Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Korean Circulation J.* 2010: 125-130.

71. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 101:2000:2271-76.
72. Trost SU, Bekle DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2002;51:1166-1171.
73. Bidese KR, Zhang Y, Shao CH, et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco (endo)plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *Diabetes*. 2004;53:463-73.
74. Bert E, Suys, Nienke K, Raul PA, Dirk M. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 27(8) 2004:1947-1955.
75. Holzman M, Olsson A, Johansson J, Jensen- Urstad M: Left ventricular diastolic function is related to glucose in middle aged population. *J Intern Med* 251:2002:415-20.
76. Chung J, Abraszewski P, Yu X, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type 1 diabetic patients under tight glysemic control. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:384-90.
77. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA, D'Elia J, Burger AJ. Improved glysemic control induces regression of left ventricular mass in patient type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2004;94:47-51.
78. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Bossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by adipose- derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108: 2001:1875-1881.
79. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 2001: 1930-35
80. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 278(11) 2003: 9073-85
81. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weightloss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2001:2005-10
82. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 1999: 79-83

83. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, and Matsuzawa Y. Androgens Decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes*, 51: 2002: 2734-41
84. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13; 2002: 84-9
85. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 146: 1999:609-20
86. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:2002:1665-6
87. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 35: 2003:337-42
88. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 32 2000: 47-50
89. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
90. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102 2000:1296-301.
91. Hu, Liang P, Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271 1996: 10697-10703.
92. Higashimura K, Ura N, Ohata J et al. Correlations of adiponectin levels with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol* 61 2004: 753-59.
93. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M: Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subject. *Diabetologia* 48: 2005: 1088-92.
94. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbon hydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 53 (suppl) 2004:143-51.
95. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, et al. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 48: 2005: 1911-18.

96. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl* 84: 2003: 98-102.
97. Richards AA, Stephens T, Charlton HK, et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol Endocrinol* 20: 2006: 1673-87.
98. Wang Y, Lam KS, Chan L, et al. Posttranslational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex. *J Biol Chem* 281: 2006: 16391-400.
99. Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, et al. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2006: 129-35.
100. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 112: 2003;91-100
101. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem*, 277: 2002:19521-9
102. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2001:2005-10
103. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:2001:941-46
104. Perseghin G, Lattuada G, Dana M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F, et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(6) 2003: 1174-81
105. Ataş A. Tip 1 diyabetli çocuklarda serum adiponektin düzeyinin metabolik kontrol ve puberte ile ilişkisi. İzmir, 2010.

106. Taşçı E. Tip 1 DM'li çocuk ve adölesan hastalarda adiponektin, leptin ve inflamatuvar markerlar ile metabolik kontrol arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi, Adana, 2007.
107. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationship with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10) 2002 4652-56
108. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257 (1): 1999: 79-83
109. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillen L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol* 155(5): 2006: 757-61
110. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46 2003: 459-69.
111. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2001:1930-5.
112. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12: 1996:318-20.
113. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 103 2002;103:137-42.
114. Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Increased plasma adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 28: 2005:1410-14
115. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 17 : 2003:1434-40.
116. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
117. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin,

- and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;973-79.
118. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM et al. C-Reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350;2004:1387-97.
119. Janet K. Snell-Bergeon, Nancy A. West, Elizabeth J. Mayer-Davis, Angela D. Liese, Santica M. Marcovina, Ralph B. D'Agostino, Jr., Richard F. Hamman and Dana Dabelea. Inflammatory Markers Are Increased in Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 95, No. 6: 2009: 2868-2876.
120. Głowińska-Olszewska B, Urban M, Peczyńska J, Koput A. HsCRP protein in children and adolescents with diabetes type 1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2007;13(2):79-84.
121. Coulon J, Willems D, Dorchy H. [Increase in C-Reactive protein plasma levels during diabetes in infants and young adults]. *Presse Med* 34; 2005: 89-93.
122. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins in C reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet.* 1999; 353:118-19.
123. Richards AA, Stephens T, Charlton HK, et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol Endocrinol* 20: 2006: 1673-87.
124. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* (30) 2007:48-65.
125. Tanner JM. Growth at adolescence Oxford, England Blackwell Scientific publications second ed. 1962;29-39
126. Neyzi O, Günöz H, Furman H, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
127. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in child with diabetes. *Diabetes Care* (27) 2004:68-71.
128. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 57: 1978:285-290.

129. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in Mmode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58:1978:1072-1083.
130. Barnes MM, Curan-Everett D, Hamman RF, Maahs D, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, Jr., et al. Determinants of adiponectin levels in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 25(3) :2008:365-9
131. Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Castellani MS, Ferretti A, et al. Circulating adipocytokines in non diabetic and Type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glysemic control and pubertal development. *Diabet Med* 23(6):2006: 660-65
132. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al (1992) Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340: 1992:1111–16.
133. Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, Ellis T, Atkinson M. Adiponectin and leptin concentrations May aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27; 2004: 2010-14
134. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J.Biochem. (Tokyo)* 120(4) 1996: 803-12
135. David M, Lorraine O, Janet B, Gregory K, R.Paul W et al. Determinants of serum adiponectin in persons with and without type 1 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 166:2007: 731-40
136. MacKenzie KE, Wiltshire EJ, Peña AS, Gent R, Hirte C, Piotto L, Couper JJ. Hs-CRP is associated with weight, BMI, and female sex but not with endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 10(1) 2009: 44-51
137. Patricia A. Cleary, Trevor J. Orchard, Saul Genuth, Nathan D. Wong, Robert Detrano, Jye-Yu C. Backlund, Bernard Zinman. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Eng J Med* 353(25) 2005: 2643-653
138. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin in patients with newly.
139. Caballero, A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes. Res.* 11, 2003, 1278-1289

140. De Catherina, R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol* 11 2000: 9-23
141. Stehouwer, C. D. , Lambert, J. , Donker, A.J. and Hinsberg, V. W. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* 34, 1997: 55-68.
142. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 2001: 1930-35.
143. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96(5), 2000:1723-32.
144. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 290:2002:1084-89.
145. Lindström T, Frystyk J, Hedman CA, Flyvbjerg A and Arnqvist HJ. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes associated with long diabetes duration. *Clinical Endocrinology* 65; 2006: 776-82.
146. Awatif M A, Mohammed H, Abdel-Rahman A, Emad E, Hana A et al. Adiponectin, leptin, and lipid profile in type 1 diabetic children and adolescents. *J Clin. Lipidol.* 2009: 269-74
147. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Schäffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett.* 2003:103-4
148. Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M. Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *QJM* 93;2000:231-36
149. Enderle MD, Sshroder S, et al. *Heart* 80:1998: 349-354.
150. Pujia A, Gnasso A, Irace C, et al. Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 17:1994:1330-36.
151. Lo CS, Relf IR, Myers KA, et al. Doppler ultrasound recognition of preclinical changes in arterial wall in diabetic subject: Compliance and pulse wave damping. *Diabetes Care* 9:1986:27-31.
152. Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, et al. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 18:1995: 618-24.

153. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 57: 1978:285-290.
154. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham study. *Diabetes Care* 2:1979:120-126
155. Salem M, El Behery S, Adly A, Khalil D, El Hadidi E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 10(8) :2009: 513-21
156. Prior LJ, Velkoska E, Watts R, Cameron-Smith D, Morris MJ. Undernutrition during suckling in rats elevates plasma adiponectin and its receptor in skeletal muscle regardless of diet composition: a protective effect? *Int J Obes (Lond)*. 2008 (10):1585-94.
157. Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, Kobashigawa JA, Fonarow GC, Berliner JA, Laks H, Fogelman AM. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol*. 9(5):1998:449-56.
158. Jarvisalo MJ, Lehtimaki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima media thickness. *Circulation* 109: 2004:2285-2889.
159. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 173(1):2004: 13-8.
160. Di Cori AD, Di Bello V, Miccoli R, et al. Left ventricular function in normotensive young adults with well controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007: 99: 848-856
161. De Simone G, Mureddu GF, Vaccaro O, et al. Cardiac abnormalities in type 1 diabetes. *Ital Heart J*. 2000:1: 1493-499

EK 1.OLGU RAPOR FORMU

OLGU RAPOR FORMU

Araştırma Adı : Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuk Ve Adolesanlarda Kardiyovasküler sistem Komplikasyonlarının Biyokimyasal Ve Radyolojik Göstergeleri

Adı, soyadı:
Cinsiyeti:

Hasta No:
Dosya No
Protokol no:
Doğum tarihi:

Tanı:
Tanı tarihi:
Tanı yaşı:
Tedavi protokolü:

Çoklu doz insülin tedavisi

Esnek insülin tedavisi

İnsülin infüzyon pompa

İnsülin doz (ünite/kg)

Bazal

Bolus

Ailede KVS hastalık öyküsü; Var

Yok

Sigara kullanımı : Var Yok

Egzersiz : Var Yok

Süresi:

Adres:

Tarih:

Telefon:

Ağırlık(SDS)	
Boy (SDS)	
BMI (SDS)	
KAN BASINCI	
KARDİAK NABIZ	
PUBERTE EVRESİ	
FAT-LEAN MASS	

Son HbA1c	
Son 1 yıl HbA1C ortalaması	
T. kol.	
TG	
LDL	
HDL	
DİSLİPİDEMİ	VAR YOK
24 SAATLİK İDRARDA ALBUMİN mcg/kg/dk	
Persistan MA	VAR YOK
Nefropati	VAR YOK
HSCRp	
Adiponektin	

