



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı**

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ARTERİYEL
ELASTİKİYET ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Murat ÇİFTEL

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

TIP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ARTERİYEL ELASTİKİYET ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Murat ÇİFTEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil ERTUĞ

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
2011.04.0103.025 Proje No İle Desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında yan dal uzmanlık eğitimime büyük katkısı bulunan değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof.Dr. Halil ERTUĞ ve hocalarım Prof.Dr. Gayaz AKÇURİN'e ile Doç.Dr. Fırat KARDELEN'e,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ'a,

Çocuk Kardiyolojisi Bölümünden arkadaşlarım Uz.Dr. Ayşe ŞİMŞEK ve Uz.Dr. Özlem TURAN'a,

Yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflama	3
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
2.3. İntima Media Kalınlığı ve Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonografi	23
2.4. Diyabetes Mellitus ve Endotel Disfonksiyonu	24
2.5. Diyabetes Mellitus ve Arteriyel Sertlik	29
2.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonlarının Önlenmesi ve Tedavisi	32
3. OLGULAR VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin konverting enzim
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AGER	Advanced glycation end products receptor (İleri glikolizasyon son ürünleri reseptörü)
AGEs	Advanced glycation end products (İleri glikolizasyon son ürünleri)
BH	Büyüme hormonu
BKI	Beden kitle indeksi
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes Mellitus
DT	Deceleration time (Deselerasyon zamanı)
EDCF	Endothelium derived constrictor factor (Endotel kaynaklı konstriktör faktör)
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor (Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktör)
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FMD	Flow mediated dilatation (Akım aracılı dilatasyon)
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1c	Hemoglobin A1c
HLA	Human lökosit antijen
IGF-1	İnsülin-like growth factor-1
İVCT	Isovolumic contraction time (İzovolümetrik kontraksiyon zamanı)
İVRT	Isovolumic relaxation time (İzovolümetrik relaksasyon zamanı)
İVSd	İnterventriküler septum diyastolik
İVSs	İnterventriküler septum sistolik
KAH	Koroner arter hastalığı

KF	Kısalma fraksiyonu
KİMK	Karotis intima-media kalınlığı
KMP	Kardiyomiyopati
LVIDd	Left ventricular internal dimension (diastolic) (Sol ventrikül diyastol sonu çapı)
LVIDs	Left ventricular internal dimension (systolic) (Sol ventrikül sistol sonu çapı)
LVPWd	Left ventricular posterior wall thickness (diastolic) (Sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı)
LVPWs	Left ventricular posterior wall thickness (systolic) (Sol ventrikül sistolik arka duvar kalınlığı)
Mİ	Miyokart infarktüsü
MODY	Maturity onset diabetes of the young (Gençlikte Erişkin Tipi Diyabet)
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
NP-Y	Nöropeptid y
NOS	Nitrik oksit sentaz
ORT	Ortalama
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PWDD	Pulsed wave doku Doppler
SKB	Sistolik kan basıncı
SS	Standart sapma
ST	Systolic time (Sistol zamanı)
WHO, DSÖ	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diabetes mellitus tanı kriterleri	3
2.2. Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması	4
2.3. Tip I Diabetes mellitus komplikasyonları	13
2.4. Tip 1 Diyabetes mellitusta KAH için risk faktörleri	20
4.1. Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri ve laboratuvar bulguları	39
4.2. Diyabet ve kontrol grubunda kan basınçları ve aortik sertlik parametreleri	40
4.3. Brakiyal arter ölçüm ve akım aracılı genişleme sonuçları	41
4.4. Karotis arter intima media kalınlığı ölçüm sonuçları	42
4.5. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri	44
4.6. Sol ventrikül Doku Doppler bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması	46
4.7. Sağ ventrikül Doku Doppler bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Endotel disfonksiyonu mekanizması	25
3.1. Bir olgunun septal segmentten alınan doku Doppler görüntüsü	36
3.2. Bir olguda aort sistolik çap ve aort diyastolik çap ölçümü	38
4.1. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama aortik strain değerleri	40
4.2. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama aortik distensibilite değerleri	41
4.3. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama flow mediated dilatation (FMD) değerleri	42
4.4. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama karotis arter intima media kalınlığı değerleri	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM) insülin eksikliği, yokluğu veya insülin direnci sonucunda meydana gelen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kendisine özgü akut ve kronik komplikasyonlar ile seyreden bir hastalıktır (1).

Kan şekerinin uzun süre yüksek seyretmesi kan damarlarına zarar verir. Endotel disfonksiyonu ve arteriyel sistemde sertlik (arteryel stiffness) diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına neden olur. Küçük çaptaki kan damarlarının hasar görmesi retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Orta ve büyük çaptaki kan damarlarının hasar görmesi koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olur (2).

DM'de endotel fonksiyon bozukluğu ve arteriyel sistemde sertlik hiperglisemi, ileri glukolizasyon ürünlerinde artış, insülin azlığı, insülin direnci ve mikroalbuminüri sonucu oluşur (3,4).

DM koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. DM büyük damarlarda fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşturarak arteriyel sertlikte artışa neden olur (3). Arteriyel sertliğe aort duvarından bakılabilir. Arteriyel sertlik aterosklerozun erken bulgusu olup koroner arter hastalığı ve diyabetin diğer komplikasyonları ortaya çıkmadan ekokardiyografik olarak saptanabilmektedir (5).

Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı sıklığında artış vardır. İntravasküler ultrason kullanılarak diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı için öngörü belirteci olan karotis intima-media kalınlığı ile arteriyel sertlik parametreleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (6).

Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikteki artışın önemli rolü vardır (7,8). Bu nedenle diyabetik hastalarda nefropati, retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı gibi diyabetik komplikasyonlar ortaya çıkmadan endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikte artış beklenebilir.

Diyabetik komplikasyonların önlenmesi amacı ile endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikteki artışı tedavi etmek akılcı olabilir. Deneysel aşamada olan bazı

ilaçlar bu amaçla kullanılmış ve başarı elde edilmiştir (9,10). Klinik kullanımı için zamana ve çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak diyabetik komplikasyonların oluşumunda endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikteki artışın önemli bir rolü vardır. Bu nedenle glisemik kontrolün yanında arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunun tedavisi ile diyabetin geç dönem komplikasyonlarını azaltmak veya engellemek mümkün olacaktır (11).

Bu çalışmanın amacı Tip 1 DM tanısı ile en az 5 yıldır izlenen diyabetik komplikasyonları olmayan hastalarda endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, karotis intima media kalınlığı, kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DM Tanım ve Sınıflama

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreas beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya non-otoimmün nedenlerle hasarlanması sonucu gelişen insülopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (12).

1997'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre normal açlık (8 saatlik) plazma glikozu 110 mg/dl (6,1 mmol/L) altındadır. Açlık plazma glukozu ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) değerlerine göre glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diabetes mellitus tanı kriterleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (12,13).

Tablo 2.1. Diabetes mellitus tanı kriterleri.

Tanımlama	Plazma glukozu
<i>Açlık değeri</i>	
• Normal	<110 mg/dl
• Bozulmuş açlık glukozu	110-125 mg/dl
• Diabet	> 126 mg/dl
<i>OGTT (2 saat)</i>	
• Normal	< 140 mg/dl
• Bozulmuş glukoz toleransı	140-199 mg/dl
• Diabet	>200 mg/dl
Diabet semptomları ile Birlikte rastgele değer	>200 mg/dl

2000 yılında ADA tarafından yayınlanan diyabetin etiyolojik sınıflaması **Tablo 2.2**'de verilmiştir (14).

Tablo 2.2. Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması.

I. Tip 1 diabetes mellitus (pankreas beta hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği) a. Otoimmün nedenli tip 1A b. İdiyopatik tip 1B
II. Tip 2 diabetes mellitus (insülin direnci, görece insülin eksikliği)
III. Pankreas beta hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları <i>a. MODY (“Maturity Onset of Diabetes in Youth”)</i> <i>b. Mitokondrial DNA mutasyonları</i> <i>c. Wolfram sendromu (DIDMOAD sendromu)</i> <i>d. Tiamin’e cevaplı DM</i>
IV. İnsülin etkisindeki genetik defektler a. Tip A insülin rezistansı-akantozis b. Leprechaunism c. Rabson-Mendenhall sendromu d. Lipoatrofik diyabet
V. Ekzokrin pankreas hastalıkları a. Pankreatit b. Travma / Pankreatektomi c. Kistik fibrozis d. Hemokromatozis e. Neoplaziler
VI. Endokrinopatiler a. Akromegali b. Cushing hastalığı c. Glukagonoma d. Feokromositoma e. Hipertiroidizm f. Somatostatinoma g. Aldosteronoma

VII. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı

- a.** Fare zehiri (Vacor)
- b.** Pentamidin
- c.** Nikotinic asit
- d.** Glukokortikoidler
- e.** Diazoksid
- f.** β adrenerjik agonistler
- g.** Tiazidler
- h.** Dilantin
- i.** Siklosporin
- j.** Takrolimus
- k.** L-asparaginaz

VIII. Enfeksiyonlar

- a.** Konjenital rubella
- b.** Sitomegalovirus

IX. Nadir formlar

- a.** Stiff-man sendromu
- b.** Anti-insulin reseptör antikorları

X. Genetik sendromlara eşlik eden diyabet

- a.** Down sendromu
- b.** Turner sendromu
- c.** Klinefelter sendromu
- d.** Prader-Willi sendromu
- e.** Bardet- Biedle sendromu

XI. Gestasyonel diyabet

XII. Neonatal diyabet

- a.** Geçici
- b.** Kalıcı, Pankreas agenezisi
- c.** Homozigot glukokinaz eksikliği

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile pankreas adacık hücrelerinin ilerleyici otoimmün harabiyeti sonucu gelişen ve çocuklarda en sık görülen tiptir. Çocukluk çağı diyabetlerinin yaklaşık %70-80'ini Tip 1A oluşturmakta, Tip 2 DM %20-25, Tip 1B <%10 ve MODY <%5 oranında görülmektedir (15).

Epidemiyoloji

Tip 1 DM insidansının toplumlararası farklılığın yanı sıra, aynı toplum içinde de değişiklik göstermesi toplumdaki heterojen etnik yapıya bağlanabilir. İnsidensin bölgeler arasında bu kadar farklılık göstermesinin en önemli nedeni koruyucu HLA-DQ allellerinin toplum içindeki prevalansının farklılık göstermesine bağlıdır. Ancak genetik olarak görece homojen olan İskandinav ülkelerinde bile bölgesel farklılıkların gözlenmesi, genetik yatkınlığın çevresel değişkenlerden önemli ölçüde etkilendiğini düşündürmektedir (16).

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM'un insidensinde ve prevalansında belirgin değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaşın altına indiği bildirilmektedir. Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır. Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (EURODIAB) 1989-94 yılları arasında yaptığı 44 Avrupa ülkesi İsrail'in katıldığı çok merkezli insidens çalışmasında 15 yaş ve altında görülme insidensi 3.2/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidensinin yıllık artış hızı %3,4 olarak saptanmıştır (17). Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0–15 yaş arası diyabet insidensi 2.52/100.000 olarak bulunmuştur (18).

Tip 1 DM ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar gözlenmekte; sıklık ilkbahar, sonbahar ve kış aylarında artma gösterirken, yaz aylarında en düşük düzeye inmektedir. Erkek ve kızlar eşit olarak etkilenmekte olup, sosyoekonomik durum ile ilgili belirgin bir ilişki saptanmamıştır (19).

Etyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde oluşan otoimmün bir hastalıktır (20).

Genetik Yatkınlık

Birçok ülkede tip 1 DM insidansının giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (17). Fakat yapılan çalışmalarda genetik havuzun sabit kalmasına karşın, bazı toplumlarda diyabet görülme insidansının arttığına ve görülme yaşının küçüldüğüne de dikkat çekilmiştir (21). Bodansky ve ark. (22) diyabet insidansının az olduğu yerden insidansının fazla olduğu yerlere göç eden toplumlarda diyabetin görülme oranının, kendi ülkelerine göre daha yüksek olduğunu, saf genetik nedenden ziyade çevresel faktörlerinde diyabet gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu vurgulamışlardır. Tip 1 DM'de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin multifaktöriyel olduğu bildirilmiştir.

Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riski 20 kat daha fazladır. İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde diyabet gelişme riskinin %30-50 olduğu bildirilmesine karşın dizigot ikizlerde bu riskin %6-10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir. Anne tip 1 diyabetik ise çocuklarında diyabet görülme riskinin %2 olduğu bildirilirken baba diyabet ise çocukta diyabet görülme riskinin %7 olduğu bildirilmektedir (23).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir. Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogenezindeki fonksiyonlarının tam olarak rolünün ne olduğu anlaşılamamasına karşın immün cevabın gelişiminde önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rolleri olduğu kadar koruyucu rolleri de mevcuttur. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği var iken HLADR3/DR4 pozitifliği tip 1 DM gelişimine yatkınlık oluşturur. Tip 1 DM ile ilişkisi gösterilen ilk genler HLA class I genleridir. Daha sonraki çalışmalarda HLA class II genlerinin de tip 1 DM ile yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM gelişiminde en önemli genetik faktör HLA class II genleri olup bunların en önemlileri HLA DR, HLA DQ, HLA DP'dir. HLA-DQ beta

zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişim riskini 100 kat artırır. Tip 1 DM hastalarının büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 class II antijenlerini taşımaktadır. HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat arttığı saptanmıştır. Ancak HLA DR3/DR4 genleri genel toplumun %50'sinde görülmektedir. (24).

Otoimmünite

Genetik nedenler ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerinde otoimmün sürecin başlamasına neden olur. Otoimmün hadise ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde devam eden ve yavaş ilerleyen harabiyet ile beraber insülin salınışında azalma olmaktadır. Diyabetin klinik bulguları pankreastaki adacık hücrelerinin %90'ından fazlasının hasar görmesi sonucu oluşur (23).

Tip 1 DM'de insülin salınımlarında azalma iki yol ile olur. Birincisi pankreasın beta hücrelerinin hasarlanması sonucu, ikincisi ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltması ile olur (20,23). Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün yıkım süreci bireyler arasında farklılık göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireyler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Küçük yaşta ortaya çıkan ve ağır klinik bulgu veren hastalarda balayı dönemi daha kısadır (25).

Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir;

- 1- Çevresel faktörlerle karşılaşım,
- 2- T hücrelerinin uyarılması,
- 3- T hücrelerinin farklılaşması,
- 4- Beta hücrelerinin hasarlanması (20).

Tip 1 DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak bu antikorların, ailesinde tip 1 DM öyküsü olanların %3'ünde de pozitif olabileceği bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0,3-0,4 olduğu saptanmıştır (23,26). Diyabet gelişiminde ilk saptanan antikor adacık hücre antikoru (ICAs=Islet Cell Antibodies) olup, daha sonra insülin (IAA=insuline autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları saptanmıştır. Radyoimmunoassay yöntemi ile kolaylıkla tanımlanabilen bu antikorlar immün kaynaklı tip 1 DM tanısında kullanılmaktadır. Bu antikorlar diyabetin klinik

bulguları ortaya çıkmadan önce pozitifleşir. Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmektedir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun kullanılması önerilmektedir. Bir veya birden fazla antikorların varlığı veya persistansı diyabetin klinik bulgularının ilerlemesinde ve yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır (20,23,27).

Tip 1 DM açısından risk altında olan bireylerde otoantikorlar tarama amaçlı kullanılmaktadır. Bununla birlikte tip 1 DM tanısı alan hastaların çoğunluğu sporadik hastalardır. Yeni tanı tip 1 DM'lu hastalarda GAD65A antikor pozitifliği %60-80, adacık antikoru (ICA=Islet Cell Antibody) %70, tirozin fosfataz antikoru %40-60, insülin (IAA) antikoru %35-60 oranında pozitif olarak bulunur (20,23).

Self Toleransın Bozulması

“Self antijenleri” tanıyan reseptörlere sahip otoreaktif T hücrelerinin dışlandığı veya nötralize edildiği süreç "tolerans" olarak adlandırılmakta ve bu süreçte oluşan aksaklıklar otoimmünite ile sonuçlanmaktadır (28).

T hücre toleransının temel mekanizması, self-reaktif T hücrelerinin timus da delesyonudur. Matür olmayan T hücreleri kemik iliğinden timusa göç etmekte, burada MHC molekülleri ile sunulan peptidler ile karşılaşmakta ve peptid-MHC komplekslerine karşı düşük afiniteye sahip T hücreleri spontan apoptozise uğramaktadırlar. Ayrıca, peptid-MHC komplekslerine karşı yüksek afiniteye sahip T hücreleri de "negatif seleksiyon" yoluyla apoptozise yönlendirilmektedirler. Kabul edilebilir düzeyde afiniteye sahip T hücrelerinin maturasyonu ise "pozitif seleksiyon" yoluyla timusta tamamlanmakta ve bu hücreler daha sonra periferik dolaşıma çıkmaktadırlar. Timusa gelen lenfositlerin %90'ından fazlası delesyona uğramaktadır. Timik santral toleransın bozulduğu durumlarda, self antijenlere yanıtın yok edilmesi periferik mekanizmalar sayesinde sağlanır. Periferik tolerans, matür self-antijen spesifik T lenfositlerinde “fonksiyonel anergi, apoptozis aracılı delesyon veya regülatör hücreler yoluyla süpresyon” mekanizmaları ile gerçekleşir (29).

Genel olarak T ve B hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması için iki hücre dışı sinyal gereklidir. Birinci sinyal, antijen sunan hücrenin MHC molekülü ve antijenik peptid kompleksi ile T hücre reseptörü (THR) birlikteliğidir. İkincisi ise T hücre aktivasyonundan sorumlu ko-stimülatör molekül sinyalidir. Yalnızca THR, T

hücrelerinin aktivasyonu ve efektör hücrelere dönüşümü için yeterli değildir ve ko-stimülatör sinyal yokluğunda tek başına THR, T hücre cevapsızlığı, anerji veya programlı hücre ölümü, apoptoz ile sonlanır. Başka bir deyişle tümüyle uzman ve yetkin T ve B hücrelerinin gelişmesi için ikincil bir ko-stimülatör sinyale gereksinim vardır. Ko-stimülasyon reaktif T hücre popülasyonunun çoğalmasını, hücrelerin enflamasyon bölgesine göçünü, enflamasyonun solubl mediatörlerinin üretimini ve T hücre alt grup farklılaşmasını düzenler. Perifer dokuların çoğu ko-stimülatör sinyaller sunmazlar. Böylece periferik antijenlerle reaktif T hücreleri arasındaki etkileşim, normalde beklenen T hücre aktivasyonu ile sonlanmaz. T hücre aktivasyonunun bu şekilde kontrol edilmesi, periferik dokulara, özellikle endokrin organlara toleransın düzenlenmesinde önemlidir. Ko-stimülatörlerin çarpık sunumu T hücre anerjisinin bozulmasına ve doku spesifik otoimmün reaksiyonlara neden olur. Tanımlanan ko-stimülatör sinyallerden en önemlileri olan aktivasyon molekülü CD28 ile aktivasyon inhibitörü CTLA-4, glikoprotein yapısında hücre içi ve hücre dışı uzantıları olan homolog yapılardır (30).

T hücrelerinin, antijen sunan hücreler üzerinde bulunan CD80 ve CD86 ligantlarına CD28 ile bağlanmasından sonra CTLA-4 sunumu gerçekleşir. CD28'in APC üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşim sonucu etkin antijen-özel immün cevaplar için gerekli olan T hücre fonksiyonunu sağlarken, CTLA-4 CD80 ve CD86 T hücre reseptörlerinde oluşturduğu inhibitör etki ile CD28 aracılı sinyal yanıtını dengeler ve T hücrelerini anerji ya da apoptozla yönlendirerek lenfoid sistemin aşırı uyarılmasını önler. Yani CD86 molekülünün ko-stimülasyon etkisi, hücre yüzeyinde CD28 ve CTLA-4'ün sunum düzeylerine bağlı bir denge halindedir (31). CD28, CD4 T hücrelerinin, %80'inde, CD8 T hücrelerinin ise %50'sinde yapısal olarak ve T hücre aktivasyonu sonucu artarak sunulur. Buna karşılık CTLA-4 dinlenim durumundaki T hücrelerinin yüzeyinde bulunmaz. Hücre içinde sentez edilir ve hücre yüzeyinde sunumu T hücre aktivasyonundan 48 saat sonra maksimuma ulaşır (32).

CTLA-4'ü kodlayan genin yokluğunda veya CTLA-4'e spesifik antikorlarla bu molekül bloke edildiğinde, fatal otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkmakta, kalp, pankreas ve diğer organlarda T hücre infiltrasyonu sonucu doku yıkımı oluşmakta, ensefalomyelit ve diyabet oluşturulan hayvan modellerinde ise otoimmün doku hasarı ağırlaşmaktadır. Yani self-antijenlere karşı oluşabilecek immün cevapları

önlemekle yükümlü CTLA-4'ün bu fonksiyonunun ortadan kalkması veya bloke edilmesi otoimmünite ya da mevcut otoimmün hastalığın progresyonunun hızlanması ile sonuçlanmaktadır. Self toleransın ortadan kalkması sonucu virus veya herhangi bir sitotoksik ajan tarafından tetiklenen pankreas adacık beta hücre hasarı, otoimmün insulitis ve ilerleyici β hücre yıkımı ile sonlanır. İnsulitis alanında makrofaj, T helper, supresor ve sitotoksik lenfosit infiltrasyonu ve doğal öldürücü hücreler gözlenir. Beta hücresi ve hücre yüzeyinde bulunan çeşitli proteinlere karşı gelişen antikorlar bu yıkım sürecinin ürünleridir. IL-1'in yıkıcı etkisi, TNF- α , kompansatris aşırı hücre fonksiyonu ve serbest radikaller tarafından güçlendirilir (20, 33).

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmünitenin başlatılmasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmünitenin progresyonunun değişiminde önemli rol oynar. Tip 1 DM çevresel ve ırksal faktörlerden etkilenmesinin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (20).

Perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde geçirilen viral enfeksiyonların tip 1 DM için risk oluşturduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en iyi bilineni konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığı artmıştır (23). Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde tip 1 DM geliştiği ve %40'ında da oral glukoz tolerans testlinin bozulduğu gösterilmiştir. Enterovirüs ailesinden olan Cocksackie B3 ve Cocksackie B4'ün, Citomegalovirus, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilinse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etiyolojik rolü halen bilinmemektedir (20,34). Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteinin de adacık hücre antikorlarının gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (20,35). Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılarının tip 1 DM insidansını artırdığı da rapor edilmiştir (20,23). Fakat yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada çocukluk

çağında yapılan aşılardan cinsi ve aşılama zamanı ile tip 1 DM gelişme riski açısından herhangi bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (36).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmüniteyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Popülasyona dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. (37). Süt çocukluğu döneminde inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde de durulmaktadır. Erken inek sütüne başlanan bireylerde Tip 1 DM sıklığı artar (38).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın beta hücrelerinde hasarlanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlisi diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotocindir. Streptozotocin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmüniteye neden olarak hasarlandırmaktadır (20,23).

Süt çocukluğunda D vitamini desteğinin veya annenin gebelik esnasında D vitamininden yoğun beslenmesinin daha sonraki çocukluk döneminde Tip 1 DM gelişim riskini azalttığı belirtilmiştir (39).

Klinik Bulgular, Tanı ve İzlem

Çocukluk çağı diyabetinin klinik gidişi, akut başlangıç, remisyon (balayı dönemi), şiddetlenme ve mutlak insülin bağımlılığı süreçlerini izler. Poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı klasik belirtilerdir. Semptomların çıkışı ile tanı arasındaki süre genellikle bir aydan kısadır. Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir. Metabolik bozulma hızla ilerleyerek hasta kusma, asidotik solunum, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve koma ile sonlanabilen diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosuyla kliniğe gelebilir. Diyabetli çocukların yaklaşık %75’inde hastalığın başlangıcından kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. “Balayı dönemi” olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasındaki kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesi ile karakterizedir. Bu geçici iyileşme döneminin süresini otoimmün yıkımdan korunmuş pankreas adacık beta hücre rezervi belirler. Otoimmün hasarın ilerlemesi sonucu işlevsel hücre grubunun bütünüyle ortadan kalkması ile hasta insülin replasmanının yaşamsal olduğu insülin bağımlı total diyabet dönemine girer (20,33).

Klinik bulguların yanısıra rastgele alınan iki kan örneğinde kan glukoz düzeyinin >200 mg/dl olması, glukozüri ve ketonemi/ketonürinin saptanması tip 1 DM'nin tanı kriterleridir. DKA tablosu ile başvuran %25 olguda kan glukoz düzeyi >300 mg/dl, kan pH<7,3 ve bikarbonat düzeyi <15 mEq/L bulunur. Akut tedavi yaklaşımı, asidoz ve hipergliseminin yanısıra var olan elektrolit dengesizliği ve dehidratasyonun düzeltilmesini, kronik izlem ise kan glukoz regülasyonu ve akut ve kronik komplikasyon denetimini içerir. Diyabette temel tedavi insülin replasmanıdır. Medikal tedavinin yanında çocuğun yaş, cins, ağırlık, alışkanlık ve günlük aktivitesine uygun bir beslenme rejiminin oluşturulması, fizik aktivitenin ideal düzeyde tutulması, optimal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve ideal vücut ağırlığının korunması, eğitim ve aile-çocuk-diyabet ekibi işbirliğinin sürekli kılınması başarılı diyabet regülasyonunda önemli unsurlardır (20).

2.2. Tip 1 DM Komplikasyonları

Diyabet seyrinde gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut, ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılabilir. Kronik komplikasyonlar;

1. Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati)
2. Makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar)
3. Nöropati olup bu periferik ve otonomik nöropatiyi kapsar (20).

Tip I Diabetes mellitus komplikasyonları Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Tip I Diabetes mellitus komplikasyonları.

Akut Komplikasyonlar	Subakut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik Ketoasidoz	Lipodistrofi	1.Mikrovasküler
Beyin Ödemi	Büyüme Geriliği	Retinopati
Hipoglisemi	Hiperlipidemi	Nefropati
İnsülin alerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluk	2. Makrovasküler
Enfeksiyonlara eğilim	Osteopeni	KMP, KAH, Mİ
	Emosyonel bozukluk	3.Nöropati

KMP: Kardiyomiopati, KAH: Koroner arter hastalığı, Mİ: Miyokart infarktüsü.

Diyabetes mellitus'ta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenabilen metabolik bozukluklardır. Diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi akut komplikasyonlardır. Diyabetin geç komplikasyonlarını önlemek amacıyla günümüzde optimal glukoz kontrolünün sağlanmaya çalışılması Tip 1 DM'ta hipoglisemi riskini artırmıştır (20,23).

İyi metabolik kontrol sağlanmış çocuklarda genellikle büyüme olumsuz etkilenmemekte ve büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ve diyabet süresiyle ilgili olduğu bilinmektedir (40-42). Büyümesi yetersiz olan diyabetik çocuklarda çölyak hastalığı ve otoimmün hipotiroidi eşliğinin dışlanması gerekir. Tip 1 DM'de BH (Büyüme hormonu) ve IGF-1 (insülin-like growth factor-1) eksen bozukluğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (43,44).

Diyabette yaşam süresinin uzaması ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların sıklığı da artmıştır. Bugün diyabet, gelişmiş batı toplumlarında edinsel körlüğün, diyaliz veya böbrek transplantasyonunun başlıca nedenidir. Hiperglisemi retinopati, nefropati ve nöropatide başlıca etkindir ve yoğun glisemik kontrol, diyabetin mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlarının gelişimini engellemekte veya geciktirmektedir (45). Hiperglisemi vasküler ve nöronal hasarı, non-enzimatik glikozilleşme, oksidatif stres artışı, poliol ve proteinkinaz yolunun aktifleşmesi gibi birçok yolak üzerinden gerçekleştirmektedir. Genetik yatkınlık ve anormal lipid profili de diyabetik komplikasyonlar için risk faktörlerindendir (20,45).

Diyabetik Komplikasyonların Mekanizması

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir etiyolojik faktör olmakla birlikte hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. DM'da hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan, birbiriyle çelişmeyen dört farklı teori ileri sürülmüştür (46).

Hipotezlerden biri artan intraselüler glukozun hücresel proteinlerin nonenzimatik glikolizasyon yoluyla ileri glikolizasyon son ürünleri (advanced glikozilasyon end products: AGE) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glukozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGE'lerin proteinlere (kollajen, ekstraselüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit

sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstraselüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Serum AGE düzeyleri glisemi düzeyi ile koreledir (46-48).

İkinci bir hipotezde, kronik hipergliseminin komplikasyonlara nasıl yol açtığı, hipergliseminin glukozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını artırması gözlemine dayalı olarak açıklamaya çalışmıştır. İntraselüler glukoz öncelikle fosforilizasyon ve takiben glikoliz ile metabolize olur, ancak intraselüler glukoz yükseldiği zaman, glukozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonları hücresel fizyolojiyi farklı yönlerde etkiler ve hücresel disfonksiyona yol açabilir. Bu teori insanlarda test edilmiş, ancak retinopati, nöropati veya nefropati üzerine faydalı etki gösterilmemiştir (46).

Üçüncü bir hipotezde, hipergliseminin protein kinaz C'nin (PKC) bazı izoformlarının aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu artırdığı ileri sürülmüştür. Diğer etkiler arasında, PKC endotelyal hücrelerde ve nöronlardaki fibronektin, tip 4 kollajen, kontraktıl proteinler ve extraselüler matriks proteinleri genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir (49).

Dördüncü bir teoride, hipergliseminin fruktoz-6-fosfat oluşturan heksosamin yolağına akımı artırdığı ileri sürülmüştür. Hekzozamin yolağı; endotelyal nitrik oksid sentaz gibi proteinlerin glikolizasyonu veya transforme edici büyüme faktörü B (TGF-B) ya da plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) gen ekspresyonundaki değişiklikler ile değişikliğe uğrayabilir (46).

Tip 1 DM Mikrovasküler Komplikasyonları

Diyabetik Retinopati

Tip 1 diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Dünyada diyabet sıklığında artışla beraber diyabetik retinopati önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Puberte diyabetik retinopati gelişiminde başlıca rol oynamaktadır. Nitekim pubertesi gelişmiş çocuklarda diyabetik retinopati gelişme sıklığı, diyabet süresi aynı olan puberte öncesi gruptan 4-8 kat daha sıktır (18). Ayrıca görülme sıklığı yaş ve diyabetin süresi ile artmaktadır. Diyabet başladıktan 10 yıl sonra hastaların %20'sinde, 20 yıl sonra %45-60'ında görülmekte ve hastaların %5-10'unda ileri yıllarda körlük oluşmaktadır (50).

Diyabetik retinopati başlangıç döneminde herhangi bir semptom vermediği için, görme kusuruna neden olan değişiklikler ortaya çıkmadan önce düzenli göz muayenesi yapılmalıdır. Pratikte en sık kullanılan yöntem direkt oftalmoskopidir. Ancak oftalmoskopi ile retina taraması yeterince duyarlı değildir. Fundus fotoğraf kayıtları retinopatinin ilerlemesini gösteren, öncekilerle kıyaslama olanağı sağlayan duyarlı bir yöntemdir. Diğer kronik komplikasyonlarda olduğu gibi, glisemik kontrolün kalitesi diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesinde etkili olmaktadır (18).

American Diabetes Association (ADA) grubu tarafından, prepübertal dönemde (<9 yaş) rutin tarama önerilmezken, 9 yaş üzerinde tanı süresi 3-5 yıl geçen hastalarda yıllık rutin tarama yapılması önerilmektedir. Yıllık tarama programı ile diyabetik retinopatili hastaların erken ve tedavi edilebilir fazı olan asemptomatik dönemde yakalanması amaçlanmaktadır (51).

Tanı anında ve beş yıl sonra yıllık aralarla oftalmolojik inceleme yapılmalıdır. En etkili tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. İlaç tedavileri deneme aşamasında olup cerrahi tedavi olarak fotokoagülasyon, vitrektomi uygulanır (50).

Diyabetik Nöropati

Hiperglisemi ve metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Görülme sıklığı yaş ve diabetin süresi ile artmaktadır. Diabet başladıktan beş yıl sonra hastaların %20'sinde, 10 yıl sonra %60'ında sinir iletim hızında azalma tespit edilmiştir. Periferik Nöropati ve Otonom Nöropati olarak 2'ye ayrılır.

1. ***Periferik Nöropati***: Bir sinire ait motor ve sensoriyel liflerin tutulumu ve daha çok kas güçsüzlüğü ile karakterize mononöropati, birden fazla sinirin motor ve sensöriyel liflerinin tutulumu ve karıncalanma, uyuşma ile karakterize simetrik nöropati diye ikiye ayrılır,
2. ***Otonom Nöropati***: Parasempatik ve sempatik sisteme ait sinir lifleri tutulur (52).

Kardelen ve ark (53). Tip 1 DM'li hastalarda otonom fonksiyon bozukluğunu kantitatif bir yöntem olan kalp hızı değişkenliği ile araştırmış, sempatik aktivitede artış parasempatik aktivitede azalma olabileceği vurgulanmıştır

Diabetik nöropati tedavisi tatminkar değildir. Glisemik kontrolde iyileşme sağlanmalıdır. İyi glisemik kontrol sinir ileti hızını iyileştirir, ancak diyabetik nöropati semptomları iyileşmeyebilir. Nörotoksiteden kaçınma (alkol), muhtemel vitamin eksikliğini yerine koyma (B12, B6, folat) ve semptomatik tedavi, tedavinin ana hatlarıdır. Aldoz redüktaz inhibitörleri belirgin semptomatik iyileşme sağlamamaktadır. Kronik, ağrılı nöropatinin tedavisi zordur, fakat trisiklik antidepressanlara, gabapentin, nonsteroid anti-enflematuar ilaçlara cevap verebilir.

Otonomik nöropatiye sekonder ortostatik hipotansiyonun tedavisi zordur. Birçok değişik ajanın sınırlı faydası vardır (fludrokortizon, midodrin, klonidin, oktreotid, yohimbin), buna karşılık yan etkiler belirgindir. Nonfarmakolojik manevralar bir derece faydalı olabilir (yeterli tuz alımı, dehidratasyon ve diüretiklerden kaçınma ve alt ekstremitte destek çorabı) (46).

Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati ve son dönem böbrek yetersizliği tip 1 diyabetli genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Diabetik nefropati gelişim süreci gayet iyi öngörülebilir olaylarla karakterizedir. Glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi diyabet başlangıcından sonra ilk yıllarda ortaya çıkar ve glomerüler filtrasyon hızında (glomerular filtration rate: GFR) artış ile karakterizedir. Diyabetin ilk beş yılında GFR normale dönerken glomerüler bazal membran kalınlaşması, glomerüler hipertrofi ve mezanjiyal volüm genişlemesi olur. Tip 1 DM'de 5-10 yıl sonra, hastaların %40'ında idrarda albumin ekskresyonu artmaya başlar (mikroalbuminüri). Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 ug/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Tip 1 DM'de mikroalbuminüri ortaya çıkışı aşikar proteinüriye ilerlemenin çok önemli bir göstergesidir. Bu aşamada kan basıncı hafif yükselebilir, fakat genellikle normaldir. Aşikar proteinüri gelişince GFR'de devamlı düşüş başlar ve hastaların %50'sinde 7-10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Erken patolojik değişiklikler ve albumin ekskresyon anormallikleri plazma glukozunun normalleşmesi ile geri dönebilir. Ancak açık nefropati geliştiğinde patolojik değişiklikler genellikle geri dönüşümsüzdür (46). Mikroalbuminüriyi kötü metabolik kontrol, stres, sistemik veya üriner enfeksiyon, ateş, egzersiz, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon artırırken; malnütrisyon, ACE inhibitörleri, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar azaltır. Birçok

merkezde mikroalbuminüri taramasında zamanlı gece boyu idrar toplanması yöntemi uygulanmaktadır (46,54). Danne ve arkadaşlarının yayınlarında ise tip I Diyabetli çocuk ve adölesanlarda 11 yaşından başlayarak mikroalbuminüri taramasının 6-12 aylık aralarla yapılması önerilmektedir. Aynı yayında bir kez mikroalbuminüri saptanan hastaların 6 ay arayla mikroalbuminüri ölçümlerinin tekrarı, kan basıncı takibi yapılması gerektiği bildirilmektedir (55).

Diyabetik nefropati için optimal tedavi önlemedir. Kapsamlı diyabetik bakımın gereği olarak, mikroalbuminüri etkili tedavinin olduğu erken dönemde araştırılmalıdır. Mikroalbuminüri döneminden açık nefropatiye ilerlemeyi yavaşlatacak müdahaleler şunlardır:

- 1) Gliseminin normale yakın kontrolü,
- 2) Sıkı kan basıncı kontrolü,
- 3) ACE inhibitörü uygulaması ve
- 4) Dislipideminin tedavisidir (46).

Glisemik kontrolde iyileşme tip 1 DM'de mikroalbuminüri hızını ve ilerlemesini yavaşlatır. Ancak açık nefropati geliştikten sonra glisemik kontroldeki iyileşmenin renal hastalığın ilerlemesini yavaşlatıp yavaşlatmayacağı bilinmemektedir (56). Böbrekler insülin yıkımının bir parçası olduğundan, böbrek fonksiyonlarındaki azalma fazında, insülin ihtiyacı azalır. Bu durumda ayrıca glukoz düşürücü ilaçlar birikime uğrayabilir ve böbrek yetersizliğinde kontrendikedirler.

ADA mikroalbuminürisi olan diyabetik hastalarda orta dereceli protein kısıtlaması önermektedir. Aşırı diyabetik nefropatisi olan hastalarda protein alımı daha da kısıtlanmalıdır, ancak protein kısıtlanmasının etkinliği henüz net olarak gösterilmemiştir (46).

Tip 1 DM Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı

Tip 1 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı ve koroner kalp hastalığına bağlı yüksek mortalite 1970'lerin sonlarına doğru saptanmıştır. Framingham Kalp Çalışması DM'de periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artış ortaya koymuştur. Tip 1 diyabetes mellitus koroner

arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı (PAH) gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olup genel popülasyona nazaran diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı, inme ve PAH sıklığı 2-4 kat daha fazladır (46). Diyabette ateroskleroz daha erken yaşlarda gelişir. Normal popülasyonla kıyaslandığında diyabetiklerde aterosklerozun daha yaygın olduğu görülür; bu erken yaş ve orta yaşlar için geçerlidir. Çünkü normal genç popülasyonda KAH sık görülmez (57,58).

Diyabette aterom patolojisi non-diyabetik hastalar ile aynıdır fakat odaklanılması gereken nokta diyabette ateromun hızlı gelişmesi ve çok daha şiddetli olmasıdır. Diyabette oluşan temel değişiklikler arter duvarı proteinlerinin dejenerasyonu ve glikozillenmiş plazma proteinlerinin alımına bağlı olarak intimada kalınlaşma ve media tabakasında hyalin değişikliklerdir. Diyabette endotelde bulunan majör fonksiyonel anormallikler makrofaj ve trombositlerin yapışmasını kolaylaştıran endotelyal adhezyon artışı, nitrik oksit üretiminin azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon (endotel disfonksiyonu), bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenliktir (59).

Karotis intima-media kalınlığında (KİMK) artış subklinik aterosklerozun göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda Tip 1 DM'de karotis intima-media kalınlığında artış saptanmıştır (60). Oslo çalışmasında 29 Tip 1 diyabetik hastada intravasküler ultrason kullanılarak yapılan çalışmada KİMK kalınlığında artış saptanmıştır (61).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski fazla olduğundan, kardiyak iskemi düşündüren semptomları, periferik veya karotis arter hastalığı, istirahat elektrokardiyografisinde geçirilmiş infarktüs bulgusu, proteinürisi ve diğer başka iki kardiyak risk faktörü olan hastalarda ve bir egzersiz programına başlamayı düşünenlerde, aterosklerotik damar hastalığı araştırılmalıdır. Göğüs ağrısının olmaması (sessiz iskemi) diyabetik hastalarda sıktır; majör cerrahi geçirecek hastalarda tam bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır (46).

Morbidite ve mortalitede artış hiperglisemi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile ilişkili gözükmektedir. Bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörleri kontrol edildikten sonra bile diyabet kardiyovasküler ölüm hızını erkekte iki, kadında dört kat artırır. Tip 1 DM'de artmış koroner kalp hastalığının en olası nedeni hiperglisemidir. Yoğun glisemik kontrolün kardiyovasküler hastalığı azalttığı biliniyor olmasına rağmen epidemiyolojik

çalışmalarda hiperglisemi ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki zayıf olarak bulunmuştur. Yoğun glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlar önlenirken makrovasküler komplikasyonlar tam olarak önlenemez. Bu çelişki son zamanlarda araştırılmış KAH etyopatogenezinde hipergliseminin yanı sıra insülin direnci, sitokinler ve genetik faktörlerin rol alabileceği gösterilmiştir (46,62). Tip 1 diyabetes mellitusta KAH için risk faktörleri Tablo 2.4’de gösterilmiştir (63).

Tablo 2.4. Tip 1 Diyabetes mellitusta KAH için risk faktörleri.

Klasik risk faktörleri	Spesifik risk faktörleri	Yeni risk faktörleri
▪ Hipertansiyon ▪ Dislipidemi ▪ Sigara ▪ Obezite	▪ Hiperglisemi ▪ Nefropati (proteinüri) ▪ Otonomik disfonksiyon ▪ İnsülin direnci	▪ Sitokinler (IL-6, TNF-α) ▪ Total lökosit sayısı ▪ Adiponektin ▪ PAI-1 ▪ Genetik yatkınlık (AGER, NP-Y, hepatik lipaz, apoLP-a ve VWF polimorfizmi)

Hipertansiyon; Hipertansiyon başta kardiyovasküler hastalık ve nefropati olmak üzere DM’nin diğer komplikasyonlarını hızlandırabilir. Hipertansiyon tedavisi öncelikle kilo verme, egzersiz, stresle mücadele ve sodyum kısıtlaması gibi yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Antihipertansif ilaçlar hastanın risk faktörü profiline göre ilaçların avantajları ve dezavantajları göz önüne alınarak seçilmelidir (46).

Dislipidemi; Diyabetik hastalarda değişik dislipidemi tipleri olabilir. Hipergliseminin ve hiperlipideminin ilave kardiyovasküler riski nedeni ile, diyabetin takip ve tedavisinde lipid anormallikleri agresif olarak araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. En sık görülen dislipidemi tipi trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (46). Diyabetli hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri normal olabilir; ancak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid seviyeleri artmıştır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri düşümüştür. LDL normal olsa da aterojenik özellikleri artmıştır. LDL’nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve temizlenmesinde bozulma vardır. Glukolizasyon LDL’yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL’nin hem glukolizasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün çok daha aterojeniktir. Bu şekildeki LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve

köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır. Trigliseridden zengin büyük VLDL'lerin çokluğu küçük –yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir (64). LDL'nin oksidasyonu ile immün sistem aktive olur ve immün kompleksler oluşur. Modifiye LDL içeren immün kompleksler ve okside LDL'nin uyardığı endotel disfonksiyonu ateroskleroza neden olur (65). ADA ve Amerikan Kalp Derneği önerilerine göre hiperlipidemi tedavisinde öncelik sırası : (1) LDL kolesterolü düşürmek, (2) HDL kolesterolü yükseltmek ve (3) trigliseritleri düşürmek şeklindedir. Dislipideminin bütün tiplerinde başlangıç tedavisi diyet değişikliği ve yaşam tarzı değişikliğidir. Medikal tedavide HMG CoA redüktaz inhibitörleri kullanılabilir (46).

Hiperglisemi; Hiperglisemi nitrik oksit miktarında azalmaya, ileri glukolizasyon ürünlerinin oluşumuna, hekzoamin yolunun aktivasyonuna, superoksit üretiminde artışa, diaçilgliserol - protein kinaz C yolu aktivasyonuna, anjiotensin 2 ve endotelin artışına neden olarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel disfonksiyonu arteriyel sertliğe ve koroner arter hastalığının oluşmasına neden olur (66).

Nefropati; Mikroalbuminürinin ortaya çıkması ile endotel disfonksiyonunun oluşması başlar. Kan basıncının mikroalbuminüri başlaması ile yükselmeye başlaması ve noktürnal kan basıncı düşüşünün kaybolması endotel hasarını daha çok artırır. Diyabete bağlı lipit metabolizmasındaki bozuklukta bozulmuş endotel üzerinde aterom plakları oluşmaya başlar. Bu dönemde PAİ-1, fibrinojen ve VWF'de artış ile fibrinolizde azalma oluşur. Bu da aterom plakları üzerine pıhtı oturmasına neden olur. Bu aşamaların her basamağına ACE inhibitörleri etki etmektedir (23,66).

Otonomik disfonksiyon; Diyabetik hastalarda periferik nöropatiye ek olarak otonomik nöropatinin bir formu olan kalbi tutan, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olan kardiyovasküler otonomik nöropati görülmektedir. Kardiyovasküler otonomik nöropati ile koroner arter hastalığı arasında önemli derecede korelasyon vardır. Bunun erken tespiti koroner arter hastalığının habercisidir (67). Diyabetik nöropatide parasempatik aktivitede azalma, sempatik aktivitede artma vardır. İstirahat kalp hızı yüksektir ve kalp hızı değişkenliğinde azalma vardır. Normal

uyarılara kalp hızı cevabı azalmıştır. Kalp hızı değişkenliğinde azalma sonucu ventriküler aritmi riski artmıştır. Çalışmalar diyabetik hastalarda ventriküler taşiaritmilerin daha sık olduğunu göstermiştir. Kardiyak fonksiyon testleri bozuk olan diyabetiklerde ani ölüm oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artıştan iskemi sırasında aritmiye yatkınlığın meydana gelmesi sorumlu olabilir. Diyabetik nöropatideki sempatik aktivite artışı, aterosklerotik plakta kararsızlığa ve akut koroner sendrom görülme sıklığında artışa veya konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesine neden olabilir. Otonomik nöropati nedeniyle diyabetik hastalarda anjinal ağrıyı hissetme eşiği yükselmiştir. Bu nedenle akut koroner sendrom tanısı koymak kolay değildir (68). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropatiyi erken dönemde tedavi önemlidir. Metabolik kontrolün sağlanması, ACE inhibitörlerinin ve B bloker tedavide kullanılmaktadır. Bu tedaviler ile kardiyovasküler otonomik nöropatinin geriye döndüğü tespit edilmiştir (67).

Daha önce bahsedildiği gibi diyabetes mellitusta koroner arter hastalığına yatkınlık oluşturan geleneksel risk faktörleri (hipertansiyon, obezite, dislipidemi), spesifik risk faktörleri (hiperglisemi, otonomik disfonksiyon) ve son zamanlarda üzerinde durulan risk faktörleri vardır (63). LDL'nin oksidasyonu ile immün sistem aktive olur ve immün kompleksler oluşur. Modifiye LDL içeren immün kompleksler koroner arter hastalığının gelişimine neden olur. Bu mekanizmanın dışında birde okside LDL endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz gelişimine neden olur (69). Tip 1 diyabetes mellitusta Sitokinlerin (IL-6, TNF- α , IL-1b) koroner arter hastalığında rolü ile ilgili fazla çalışma yoktur. Eurodiab çalışmasında yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyabet süresi, HbA1c düzeyi aynı tutulduğunda sitokin düzeyleri KAH olanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (70). Adiponektin düzeyi diyabetik hastalarda yüksek olarak bulunmuştur, Adiponektin subintimal alana birikerek endotel hasarına neden olur (71). Bunların dışında ileri glikozillenme ürünleri damar duvarı proteinlerine çapraz bağlanırlar. Bu olay plazma proteinlerinin birikimine neden olarak subintimal kalınlaşmaya yol açar. Bu glikozillenme ürünleri yani AGE'lerin etkilerinin çoğu endotel düz kas hücresi, monosit, makrofajlar üzerinde bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla olur. AGE'ler vazodilatör nitrik oksidi baskılayan toksik reaktif oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak vazokonstrüksiyonu artırır. Ayrıca bu ürünler

prokoagülan (örneğin PAI -1) ve adhesif (VCAM -1) protein oluşumuna ve aterom plağını başlatan olaylara neden olan monosit atraksiyonuna neden olur (72).

Tip 1 diyabetes mellitusta hiperglisemi kontrol altına alınsa bile koroner arter hastalığının gelişimi engellenemeyebilir. Çünkü hiperglisemi dışında koroner arter hastalığının oluşumunda genetik yatkınlık oluşturan bazı polimorfizimlerde rol oynar (63). İleri glikolizasyon ürünleri reseptörleri kromozom MHC class III'de (6p21.3) lokalizedir. Kronik hiperglisemi sırasında vasküler hasar oluşumunda bu bölge kritik rol oynar (73). ACE insertion/deletion polimorfizmi diyabetik nefropati ve koroner arter hastalığının gelişimine yatkınlık oluşturur (74). Bunların dışında Nöropeptid Y, Hepatik lipaz, Apolipoprotein A-IV, Von Willebrand faktör' de polimorfizm koroner arter hastalığı gelişiminden sorumlu tutulmuştur (63).

Tip 1 diyabetes mellitusta artmış koroner arter hastalığı riski vardır ve bu risk artışı koroner arterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan gösterilebilir. Karotis intima-media kalınlığı bu amaçla kullanılmaktadır. KİMK yüksek çözünürlüklü ultrason cihazı kullanılarak saptanabilmektedir. KİMK'da artış subklinik arterosklerozun göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda tip 1 DM'da KİMK'da artış saptanmıştır (60).

2.3. İntima Media Kalınlığı Ve Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG), erken dönem arter duvarındaki yapısal ve fonksiyonel arterosklerotik değişikliklerin saptanmasında kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Artmış intima-media kalınlığı erken arterosklerozdaki yapısal bir göstergedir. Tip 1 Diabetes mellitus kardiyovasküler hastalığın gelişiminde önemli risk faktörüdür.

Tip 1 Diabetes'te yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile bakılan karotis arter intima-media kalınlığı ve karotis arter sertliği arteroskleroz ve kardiyovasküler hastalık ile korelasyon gösterir (75). Diyabetik hastalarda normal popülasyon ile karşılaştırıldığında 2-10 kat artmış arteroskleroz riski vardır. Tip 1 DM'de subklinik arteroskleroz döneminde bütün arteriyel yatakta artmış intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu vardır. KİMK artışı koroner arter hastalığı ve daha sonra oluşabilecek kardiyovasküler hastalık için öngörü belirteçidir (76).

2.4. Diyabetes Mellitus Ve Endotel Disfonksiyonu

Endotelyal tabaka, damarların biyolojik olarak aktif görev gören en iç tabakasıdır. Endotelin vasküler tonusun sağlanması, geçirgenliğin düzenlenmesi, fibrinoliz ve koagülasyon arasındaki denge, subendotelyal matriks bileşenlerinin düzenlenmesi, lökositlerin damar duvarına yapışması ve geçişinin kontrolü ile enflamatuvar aktivitenin düzenlenmesinde rol oynar (77).

Endotelin önemli fonksiyonlarından biride vasküler tonusu sağlayarak uygun kan akımını sağlamaktır. Endotel otokrin ve parakrin etki ile vazodilatör (nitrik oksit, prostosiklin), vazokontrüktör (endotelin-1, anjiotensin-2), antiproliferatif, proproliferatif, antitrombotik, protrombotik, inflamatuar markırlar, permeabiliteyi sağlayan maddeler ve anjiogenesize neden olan maddeler salgılar. Prostasiklin ve nitrik oksit (NO), endotelden salınan iki temel vazodilatatördür. Prostasiklin ve nitrik oksit'in vazodilatatör etkisine ilave olarak trombosit agregasyonunu önleme etkisi de vardır. Vazokonstrüksiyon ise endotelden salınan endotelin-1, anjiotensin-2, tromboksan A2 ve reaktif oksijen ürünleri ile meydana gelir. NO, argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile üretilir ve endotelden salınan gevşeme faktörü olup vasküler gevşemeden ve vazodilatasyonun hiperemi fazından sorumludur (78).

Endotel fonksiyonlarının bozulması çeşitli enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile vazodilatasyonda azalma ve protrombik özelliklerin belirginleşmesi ile meydana gelir. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda endotel disfonksiyonu daha önceki çalışmalarda saptanmıştır. Diyabetik hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmuştur. Bu bozulma Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF) üretiminde azalma, yıkımında artma, vasküler düzeyde duyarsızlık ve endotel kaynaklı konstriktör faktör (EDCF) üretiminde artış sonucu oluşur. Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktörün en önemlisi NO olup, endotel bağımlı vazodilatasyondan sorumludur. Endotel bağımlı vazodilatasyon klinikte akım aracılı vazodilatasyon yöntemi (FMD; flow mediated dilatasyon) ile saptanabilir (79).

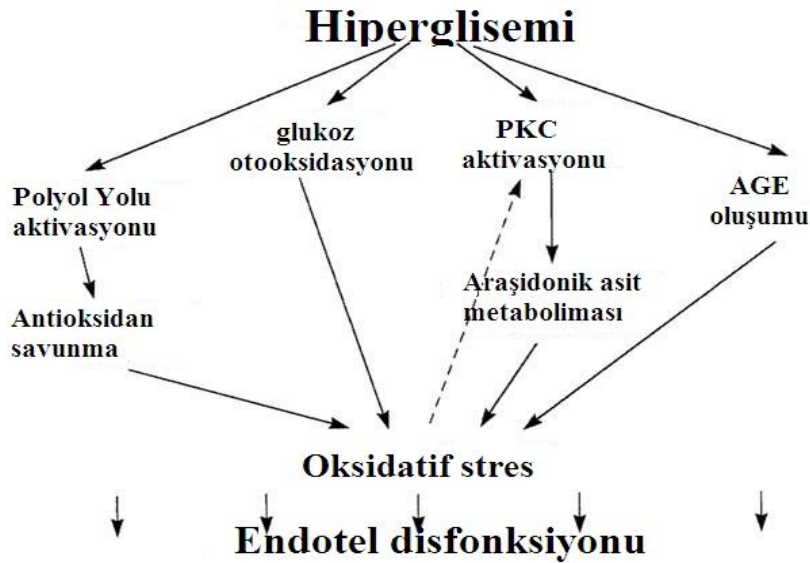
Endotel disfonksiyonu diyabetik vasküler hasar ve dolayısı ile komplikasyonlarının oluşumunda anahtar rol oynar. Endotel disfonksiyonunun başlıca sorumlusu hiperglisemidir. Glukozun transportu, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşir ve insülin bağımsızdır. Düz kas hücrelerine glukozun transportu otoregülatuar mekanizmalar ile düzenlenirken,

endotelde ise bu tür düzenleyici mekanizmalar yoktur. Bu nedenden dolayı kan glukoz konsantrasyonunun artması ile endotel hücresi içerisine giren glukoz ve metabolitlerinin aşırı birikimi meydana gelir (77).

Diyabetik komplikasyonların oluşumunda en önemli mekanizma uzamış hiperglisemidir. Bu ateroskleroz dahil diyabetin diğer komplikasyonlarından da sorumludur. Hiperglisemi vasküler düzeyde çok sayıda değişikliğe neden olur. İnsan ve hayvan çalışmaları diyabetik vaskülopatiden hiperglisemi ile bağlantılı çok sayıda mekanizmanın sorumlu olduğunu göstermiştir. Bunlar;

- 1) *Nonenzimatik glikooksidasyon,*
- 2) *Pirüvat kinaz C yolu aktivasyonu,*
- 3) *Hekzosamin fosfat yolu,*
- 4) *Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres,*
- 5) *Hipergliseminin neden olduğu sitokin sekresyonunda (inflamasyon)*

artıştır (79, 80). Bu mekanizmalar Şekil 2.1’de gösterilmiştir (79).



Şekil 2.1. Endotel disfonksiyonu mekanizması.

1) Nonenzimatik glikooksidasyon: Hipergliseminin etkisi ile birçok polipeptit ve makromolekül zamanla glikooksidasyona uğrar ve posttranslasyonel değişim meydana gelir. Nonenzimatik glikolizasyon ve oksidasyon, proteinlerin serbest aminoasit N terminal grupları ile aldoz şekerlerin karbonil grupları arasındaki reaksiyondur. Amadori ve früktozamin ürünleri erken glikolizasyon ürünleridir. Erken glikolizasyon ürünleri glukozlizasyonun son faz olmayıp erken glikolizasyon ürünleri karmaşık faz-2 reaksiyonlara girerek daha ileri moleküler düzenlemeler ile ileri glikolize son ürünlerini (İGSÜ) meydana getirir. İGSÜ'ler okside olduğu zaman pentosidin ve N-karboksimetil-lizin proteinleri gibi glikookside ürünler oluşur. Bu mekanizmaların dışında glikolitik yolun ara ürünlerinden degradasyon ile oluşan metilglioksal, glioksal ve 3-deoksi-glukozon gibi reaktif karbonil grupların İGSÜ'lerin yapısal değişikliğine önemli bir derecede katkıda bulunduğu inanılır. *Karbonil stres* olarak da isimlendirilen bu durumun diyabetli hastalarda glukooksidasyon ve lipooksidasyonu artırarak vasküler hasarı hızlandırdığı saptanmıştır (81).

2) Pirüvat kinaz C aktivasyonu (PKC): Diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonlardan (nefropati, retinopati, nöropati) esas sorumlu mekanizma hiperglisemidir. Hipergliseminin neden olduğu vasküler disfonksiyondan çeşitli mekanizmalar sorumludur. Bunlardan biri glikolitik ara ürünlerden *de novo* diaçilgliserol (DAG) üretiminde artış ve PKC aktivasyonudur. DAG-PKC yolu kardiyovasküler sistemde önemli olup endotel permeabilitesinin düzenlenmesinde, vazokonstrüksiyonda, extrasellüler matriks (ECM) sentez ve turnoverinde, hücre büyümesinde, anjiogenezisde, sitokin aktivasyonu ve lökosit adezyonunda rol alır. Diyabetik hastalarda DAG düzeyi artar ve PKC'nin özellikle α , β 1/2.ve δ izoformları retina, aorta, kalp, renal glomerül ve dolaşımdaki makrofajlarda artmıştır. PKC aktivasyonu ile kan akımında bozulma, bazal membran kalınlaşması, ECM artışı, vasküler geçirgenlikte artış, anormal angiogenesis ve apoptozis oluşur (82). Kan akımında anormal hemodinamik değişiklikler ve vazokonstrüksiyon diyabetik hastaların çeşitli dokularında saptanmıştır. Böbrekteki değişiklikler en iyi bilinenidir. Böbreklerde glomerular filtrasyon hızında (GFR) ve renal kan akımında orta derecede artış olur ve bu artışın diyabetik nefropatinin patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. PKC aktivasyonu ile düzeyi artan Anjiotensin ve vazodilatör ürünler

arasındaki dengenin bozulması artmış GFR'den sorumludur. Disfonksiyonel NO üretiminde artış ve indüklenabilir NO sentaz (iNOS) artışı diyabetik nefropatiye neden olur. Artmış iNOS üretimi ve NO üretimi PKC agonistleri ile artırılırken PKC inhibitörleri ile inhibe edilir. Diyabetik hastalarda başlıca histolojik vasküler değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Bazal membranda tip IV, tip VI kollajen, fibronektin üretiminde artış proteoglikanlarda azalma gözlenmiştir. PKC inhibitörleri ile hipergliseminin bu etkileri önlenabilir (83).

3) Hekzosamin fosfat yolu: diyabetik dokularda bulunan *Glutamin: früktoz-6-fosfat aminotransferaz* aktivitesinde artış vardır. Güncel in vitro ve in vivo çalışmalar hipergliseminin *Hekzosamin fosfat yolu* aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca *Glutamin: früktoz-6-fosfat aminotransferaz* *Hekzosamin fosfat* yolunda birinci basamak enzim olduğundan hız sınırlaması yapar (84). Bu yolun vasküler etkileri fruktoz-6-fosfattan glukozamin-6-fosfat ve daha sonra N-asetil-glukozamin oluşması sonucu meydana gelir. Bu aktivasyon sonucunda plasminogen activator inhibitor-1 üretiminde artış oluşur. Hiperglisemi sonucunda glukoz-6 fosfat, fruktoz-6-fosfat üretiminde artışa neden olarak mitokondrial süperoksit üretiminde de artışa neden olur (85).

4) Aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz yolu: Hücrelerin çoğu kan şekeri yükseldiği zaman glukozu, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz ile sorbitol ve fruktoza metabolize eder. Sorbitolün aşırı birikimi ile osmotik stres meydana gelir ve miyoinozitol ve taurin gibi diğer ozmolatların azalmasına neden olur. Glukozun sorbitol ve fruktoza metabolize olurken $\text{NADPH} \rightarrow \text{NADP}^+$ ye okside olur ve $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$ redüksiyonu artar. Böylece sitozolik NADH/NAD^+ oranının artması ile hiperglisemik hipoksi olarak isimlendirilen doku hipoksisi meydana gelir (86).

5) Hiperglisemi ile ilişkili oksidatif stres: Hücre içine giren glukozun artması sonucu: Poliolsal yolu ile sorbitol üretiminde artış; hekzosamin yolu ile glukozamin-6-fosfatta artış; protein kinaz C aktivasyonu ile diaçilgliserolün de nova sentezinde artış meydana gelir. Bunlara ilave olarak glukoz ve derivelerinin dikarbonil bileşimleri, hem hücre içinde hem hücre dışında proteinlerin lizin ve arjinin aminoasitleri ile enzimatik olmayan reaksiyona girerek ileri glikolize son ürünleri meydana getirir. Bu dört mekanizma ile mitokondride reaktif oksijen ürünlerinde artış ve dolayısı ile oksidatif strese artış ile sonuçlanır (79,87). Oksidatif stres

diyabetik endotel disfonksiyonunun patogenezinde önemli rol oynar. Çok sayıda çalışma diyabetik hastaların plazma ve dokularında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon ve askorbik asit düzeyinde azalma saptamıştır. Diyabetik hastaların aortası normal kişilerin aortasına göre serbest oksijen radikallerine daha duyarlıdır. Serbest oksijen radikalleri NO üretimini bozarak endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluğa neden olur. Antioksidan etkisi olan N-asetilsistein, vitamin E, vitamin C tedavisi ile endotel disfonksiyonu önlenabilir (79).

6) Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGEs): Epidemiyolojik çalışmalar hipergliseminin diyabetik komplikasyonların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların oluşumunda hiperglisemi majör faktör olarak kabul edilir. Hiperglisemi makrovasküler komplikasyonların oluşumundan da sorumludur. Glikolizasyon mekanizması yaşlanmanın bir göstergesi olarak fizyolojik olarak oluşur, fakat devamlı hiperglisemi varlığında bu daha hızlı ve yoğun olarak gerçekleşir. İleri glikolizasyon son ürünleri ve ileri lipooksidasyon son ürünleri (advanced lipoxidation end-products, ALEs) mikro ve makrovasküler komplikasyonlardan sorumludur. AGE dokulardaki proteinlere ve lipidlerin yapısının değişimine ve doku fonksiyonunun bozulmasına neden olur. AGE-modifiye proteinler amino asitlerin serbest amino grupları ile (lizin, arginin) veya proteinlerin terminal amino asitleri ve şekerlerin okso grupları ile (glukoz, früktoz, riboz) ile reaksiyon sonucunda oluşur. İlk olarak Schiff baz ve Amadori ürünleri oluşur. Bunlardan en iyi bilineni HbA1c dir (88). Burada HbA'daki valin ve lizin aminoasitlerin glikolizasyonu sonunda önce geri dönüşümlü, pre HbA1c daha sonra geri dönüşümsüz bir reaksiyonla HbA1c oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında saptanan HbA1c metabolik kontrolün ve 100-120 günlük eritrosit yaşamı süresince temel indeksini oluşturmaktadır. Eğer daha kısa süreli bir gösterge istenirse glukolize albümin düzeyi ölçülebilir. Bir haftalık iyi bir kan şekeri kontrolü sonrası, glukolize serum proteinleri %40 azalırken, HbA1c ancak %10 azalmaktadır. Proteinlerin çapraz bağlanışlarında floresan görüntüleriyle tespit edilen AGEs uzun süreli hiperglisemi sonrası deri biyopsi örneklerinde gösterilebilir (89). İmmünohistokimyasal analize AGE'lerin diyabetik hastaların glomerül ve tübüllerinde biriktiğini göstermiştir. AGE Diyabetik nefropati ve retinopatinin oluşumunda rol alır. Diyabetin diğer komplikasyonu olan ateroskleroz gelişiminde de

rol alır (88,89). AGE'ler lipitleri modifiye eder. Bunlardan en iyi bilineni karboksimetillizindir bu ürün aterom plaklarında gösterilmiştir. AGE reseptörleri makrofajlarda, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda, menengial hücrelerde bulunur. AGE'ler ile reseptörlerin etkileşimi sonrası, makrofaj-monosit hücre serisinden TNF- α , IL-1, IGF-1, platelet büyüme faktörünün salınımına yol açar (89). AGEs arteriyel elastikiyette azalmaya neden olur. Tip1 ve tip4 kollajeni modifiye eder. Endotel adezyon moleküllerinde artışa, endotel disfonksiyonuna ve diyabetik komplikasyonlara neden olur. Heparan sülfatın extraselüler matrikse bağlanmasını engelleyerek endotel geçirgenliğinde bozulmaya neden olur. Diyabette erken vazodilatasyon, artmış kan akımı, artmış kapiller permeabilite ile karakterizedir. AGE sayılan tüm bu değişiklere neden olur (90).

2.5. Diyabetes Mellitus ve Arteriyel Sertlik

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Bu yüzden son zamanlarda aortik stiffnes'teki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür. Aortik stiffnes'in artmış olması KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (64). Aortik stiffnes bu yüzden kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir.

Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir (91). Diyabetik hastalarda patogeneze arteriyel sertlik sorumlu tutulmuştur. Arteriyel sertlik koroner arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatoz hastalık gözlenmiştir (92). Diyabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler arteriyel kompliyans ve stiffnesi değiştirmektedir. Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre stiffneste artma bulmuşlardır (93). Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce bile yaygın arteriyel

sertlik vardır. Erken dönemde oluşan arteriyel stiffness diyabetik komplikasyonların öngörü belirtecidir (94).

Eren ve ark. (95) yaptığı çalışmada aort damar sertliği ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki yakın bağlantıyı göstermesine rağmen, nedensel bir ilişkinin olup olmadığı kesin değildir. Bu ilişkinin iki olası mekanizması bulunmaktadır. Birincisi hipertansiyon ve diyabetes mellitus nedeniyle kardiyak ve aort duvarında paralel değişimler meydana gelebilir. Yani diyabetin ve hipertansiyonun karakteristiği olan miyokart ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve aort damar sertliği oluşmuş olabilir. Diyabetli hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. İkinci olası mekanizma ise; sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açacak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde kalpten çıkan yükü “afterload” de arttırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol açan en önemli faktör artmış sistol sonu duvar basıncıdır. Bu sistol sonu basıncı yenmek üzere miyokardiyumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu çalışma koroner arter hastalığı dışlansa dahi hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda aort damar sertliğinde bir artış olduğunu bildirmiştir.

Arteriyel stiffnes ve kompiansın ölçümü

- 1. Direkt yöntemler:** Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrason ve venöz oklüzyon pletismografi.
- 2. İndirekt yöntemler:** Atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontur analizi, total kompians.

İn vivo olarak ölçülen en önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin ölçülmesidir. Nabız basıncının değişikliği birçok teknikle ölçülebilir. Bunların içinde sfingomanometre, kristal ultrasonografi, transformatörler, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi teknikler vardır. Bu tekniklerin dezavantajları arasında anestezi gerektirmeleri, damar duvar mekanik özelliklerini değiştirmesi ve zor bulunmaları bulunmaktadır (64).

Nabız dalga hızı (NDH) İndirekt ölçümde en sık kullanılan yöntemdir. NDH, nabız basınç dalgasının ayağa varış süresinden ve bu dalganın yol aldığı mesafeden saptanır. NDH arteriyel elastik özelliklerinin saptanmasında kullanılmaktadır. NDH ölçümünde nabız dalgasının hesaplanması doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde zorluk yaşanmaktadır. Bu zorluklardan dolayı daha pratik olan transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite sıklıkla bunların yerine kullanılmaktadır (96). Stefanadis C ve ark. (97) tarafından yapılan bir çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen aortun sistolik, diyastolik çapı, kan basıncı kullanılarak non invaziv elde edilen aortik stiffness, beta sertlik indeksi gibi arteriyel sertliğin göstergesi olan parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir. Stefanadis C ve ark. (98) tarafından yapılan başka bir çalışmada koroner aterosklerozlu hastalarda artmış aortik stiffness parametreleri saptanmıştır. Yalnız bu parametrelerin gösterdiği elastikiyetin, çıkan aortaya ait oluşu ve bu bölgenin koroner kan akımından etkilenmesi bazı durumlarda kısıtlama oluşturabilir.

Aortik sertliğin göstergesi olan aortik strain ve aortik distensibilite aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir. Aortik strain yüzde olarak ifade edilir ve aortik çap değişiminin aortun diyastolik çapına bölümünden elde edilir ve yüzde olarak ifade edilir. Aortik distensibilite ise aortik çap değişimi, aortik diyastolik çap ve nabız basıncından hesaplanır.

Nabız basıncı sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı farkıdır (64,97,98).

1. **Nabız Basıncı:** Sistolik kan basıncı –diyastolik kan basıncı
2. **Aortik Strain:** Aortik strain (%) = (aortun sistolik çapı –aortun diyastolik çapı)/(aortun diyastolik çapı) x 100
3. **Aortik Distensibilite** ($\text{cm}^2/\text{dyn} / 10^3$) = 2 x (aortik çap değişimi) / (aortun diyastolik çapı) x (sistolik kan basıncı –diyastolik kan basıncı).

Aortik çap değişimi: Aortun sistolik çapı –aortun diyastolik çapı

2.6. DM Komplikasyonlarının Önlenmesi Ve Tedavisi

Glisemik kontrol tedavi hedeflerinin belirlenmesi

Diyabetik komplikasyonlar glisemik kontrol ile ilişkili olduğundan, tedavide normoglisemi veya normoglisemiye yakın değerler hedeflenir. Ancak genellikle hastaların çoğunda ulaşılması güçtür. Hiperglisemi derecesinden bağımsız olarak, glisemik kontrolde iyileşme diyabetik komplikasyon riskini azaltacaktır.

Glisemik kontrol hedefi (HbA1c'nin yansıttığı) bireyselleştirilmelidir. Hekim bir dizi tıbbi, sosyal ve yaşam tarzı ile ilişkili konuları değerlendirdikten sonra, tedavinin hedeflerini hasta ile birlikte belirlemelidir. Değerlendirilmesi gereken önemli faktörler şunlardır; hastanın yaşı, karışık bir tedavi rejimini anlama, uygulama yeteneği, diyabetik komplikasyonların varlığı derecesi, hipoglisemik semptomların varlığı hipoglisemik semptomları anlayabilmesi, yaşam tarzı, aile ve arkadaşlarının destek derecesi olarak sıralanabilir.

ADA tavsiye ettiği glisemik hedefleri, glisemik kontrolün diyabetik komplikasyonların gelişmesini belirlemesi temeline göre oluşturmuştur. Genel olarak HbA1c hedefi $<7,0$ olmalıdır.

Yoğun diyabet tedavisi ADA tarafından “diyabetik hastalarda, öglisemi veya normale yakın glisemiye sağlamak amacı ile yapılan, bu amaçla mümkün olan bütün araçları kullanan tedavi tarzı” olarak tanımlanmaktadır. Bu araçlar sürekli hasta eğitimi ve plazma glukoz ölçümlerinin, hastanın yediklerinin, glukoz alımı ile çakışan değişken insülin rejimlerin ve insülin dozunun kapsamlı kaydını içerir.

Yoğun diyabet tedavisinin ve glisemik kontrolde iyileşmenin faydaları mikrovasküler komplikasyonlarda azalma ve makrovasküler komplikasyonlarda olası gecikme veya azalmadır.

Kapsamlı diyabet tedavisi uygulamaları

Diyabetik komplikasyonların morbidite ve mortalitesi zamanında ve uygun yapılan takip prosedürleri ile belirgin olarak azaltılabilir. Bu tarama prosedürleri bütün diyabetik hastalarda endikedir, fakat birçok çalışmada diyabetik hastaların çoğunda kapsamlı diyabet tedavisi uygulanmadığı gösterilmiştir. Diyabetik tüm hastalarda HbA1c, hasta eğitimi, beslenme, göz muayenesi, ayak muayenesi, diyabetik nefropati taraması, kan basıncı ölçümü yapılmalıdır (46).

Diyabetik hastalarda kapsamlı tıbbi takip önerileri

- Kendi kendine kan şekeri takibi (bireyselleştirilen sıklıkta)
- Hemogloblin A1c (3-6 ayda bir)
- Hasta eğitimi yılda bir
- Tıbbi beslenme tedavisi ve eğitimi (yılda bir)
- Göz muayenesi (yılda bir)
- Ayak muayenesi (hasta tarafından günlük, hekim tarafından yılda bir kez)
- Diyabetik nefropati taraması (yılda bir kez)
- Kan basıncı ölçümü (yılda 4 kez)
- Lipid profili (yılda bir kez)

Arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunun diyabetik komplikasyonlardan sorumlu olduğu daha önce anlatılmıştı. Son zamanlarda arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunun tedavisi ile diyabetik komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Haller MJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşları 10-18 arasında olan tip 1 DM'li 50 hastaya 12 hafta günlük 20 mg atorvastatin tedavisi verilmiş. Atorvastatin tedavisi ile arterial sertlikte ve endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğu saptanmıştır (99). Manolis AJ ve ark. (100) yaptıkları çalışmada anjiotensin konverting enzim inhibitörü ile arteriyel sertlikte azalma olduğu saptanmıştır. ACE tedavinin arteriyel sertlikte azalmaya ve sonuç olarak diyabetik komplikasyonları önlediği gösterilmiştir (100).

Sonuç olarak diyabetik komplikasyonların oluşumunda endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikteki artışın önemli rolü vardır (79,80). Glisemik kontrolün yanı sıra arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunun tedavisi ile diyabetin geç dönem komplikasyonları azaltılabilir (99,100).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Olgular

Bu araştırma prospektif çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Polikliniğinde tip 1 DM tanısı ile izlenen 42 hasta, diyabeti ve ek hastalığı olmayan yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) diyabetik hasta grubu ile uyumlu 42 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan hastalar, kontrol grubu ve ebeveynler bilgilendirilerek “bilgilendirilmiş onam belgesi” alındı ve tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren ve 2000 yılında gözden geçirilen Helsinki Deklarasyonu’na uyuldu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Diyabet grubu

En az 5 yıldır tip 1 DM tanısı ile izlenen, 7-18 yaş aralığında olan diyabetik komplikasyonları (nöropati, nefropati, retinopati, koroner arter hastalığı) olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Kontrol grubu

Çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeni ile başvuran diyabeti ve ek hastalığı olmayan yaş ve beden kitle İndeksi, diyabetik hasta grubuna benzer olan kardiyak hastalığı elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile dışlanan masum üfürümlü çocuklar alındı.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 7 yaş altı ve 18 yaş üstü olanlar
- Kalp hastalığı olanlar (konjenital kalp hastalığı, koroner arter hastalığı gibi)
- Diyabetik komplikasyonları olanlar (koroner arter hastalığı, retinopati, nefropati, nöropati)
- Hipertansiyonu olan hastalar (sistolik ve diyastolik KB değerleri %90 persentil üzerinde olanlar)
- Obesite (BKİ 30 ve üzerinde olanlar)
- İnsülin tedavisi dışında medikal tedavi alan hastalar
- Sigara kullanan hastalar
- Hiperkolesterolemisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınacak diyabetik hastalar diyabetik komplikasyonların varlığı açısından değerlendirildi.

- Nefropati açısından 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri (idrarda protein 30-300 mg/gün) bakıldı ve mikroalbuminüri olmayan,
- Nöropati açısından diyabetik hastalara elektromiyografi (EMG) yapıldı ve EMG de nöropati saptanmayan,
- Göz polikliniğinde retina muayenesi yapılan ve retinopatisi olmayan,
- EKG ve konvansiyonel ekokardiyografi ile kardiyak hastalığı dışlanan hastalar çalışmaya alındı.

Tüm grupların yaş, cins, boy, kilo, BKİ, nabız, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm olguların sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) muayene öncesi yatar pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakiyal arterden civalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri; ayakta durmakta iken 0,01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

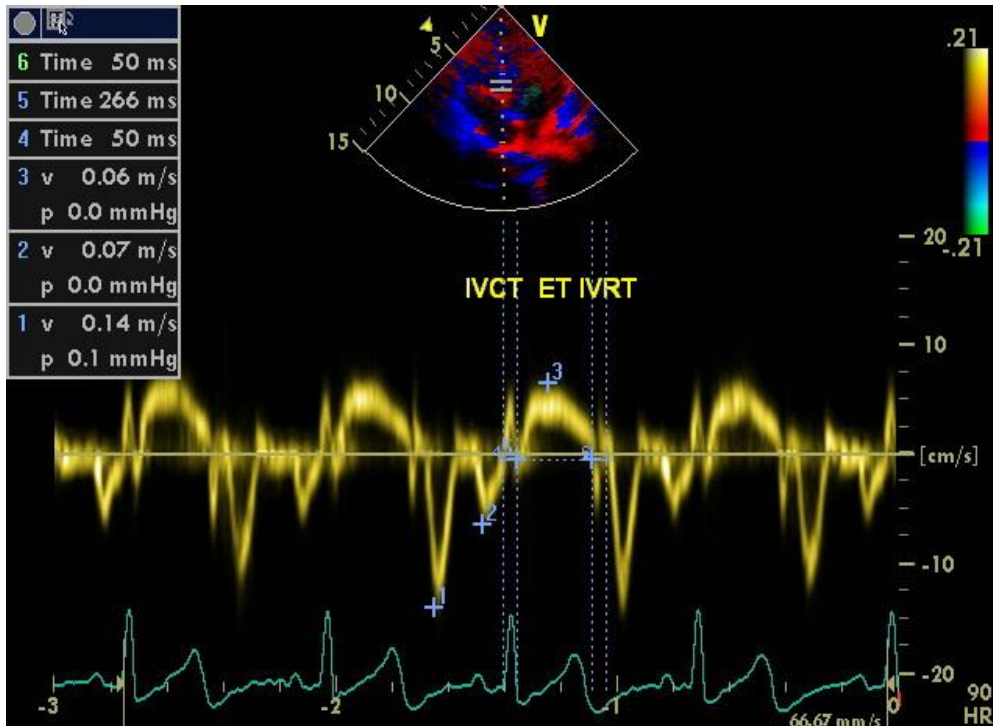
Diyabetik olguların kan örneklerinde; açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid ve HbA1C değerleri ölçüldü.

Elektrokardiyografi (EKG)

Tüm hastaların 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramları çekilerek kalp hızı, P ve QRS süresi, PR ve QT mesafeleri, P dalgası, QRS ve T dalgası amplitüd, P ve QRS aksına bakıldı. Tüm hastaların 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramları sağ ve sol ventriküler hipertrofi açısından değerlendirildi. EKG kayıtları Nihon-Kohden Cardiofax-gem 12 kanallı kayıt cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV amplitüd ile yapıldı. Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadar olan mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT süresi ölçüldü. Tüm hastaların EKG'leri kardiyak hastalık, iskemik bulgular açısından değerlendirildi. Kardiyak hastalık ve iskemik bulguları olmayanlar çalışmaya alındı.

Ekokardiyografi Kayıtları

Tüm hastalara M-Mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik görüntüler ve renkli Doppler kayıtları 3 MHz probe kullanılarak GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Sol ventrikül çapları, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümleri ve ejeksiyon fraksiyonları iki boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mode ile ölçüldü. M-mode ve iki boyutlu Transmitral pulsed wave Doppler hız kayıtları üç kardiyak siklus incelenerek yapıldı. E ve A hızları sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlandı. Doku Doppler kayıtları apikal uzun ekseninde mitral kapak düzeyinde lateral ve medyal segmentler, septum orta segment, sol ventrikül lateral duvarı segmentlerinden; sağ ventrikülde triküspit kapak medyal ve lateral segment ve sağ ventrikül serbest duvar segmenti alınarak yapıldı. Her segment için E, A ve S dalgaları ölçüldü. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), Sistol zamanı ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı.



IVCT: isovolumic contraction time İVRT: Isovolumic relaxation time ET: Ejection time

Şekil 3.1. Bir olgunun septal segmentten alınan doku Doppler görüntüsü.

Endotel Disfonksiyonunun Saptanması

İşlem öncesinde hastalar endotel fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinen kafein, sigara benzeri maddeleri tüketmemeleri konusunda uyarıldı. Hastalar aç durumda ve supin pozisyonda iken brakial arter antekübital çukurda tespit edilerek kalem ile cilt üzerinde işaretlendi. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakial arterin bazal çapı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan noktanın yukarısında tansiyon aletinin manşonu sarılarak sistolik KB'nın en az 30 fazlası olacak şekilde şişirildi ve bu konumda yaklaşık 3 dakika kadar bekletildi. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu indirildi. 60 saniye sonra brakial arter çap ölçümü tekrar yapıldı. Ölçülen bu çap max çap olarak kaydedildi. Alınan görüntüler dijital ortama kaydedildi. Damar çapı ölçümleri manüel olarak EKG dalgası ile senkron olacak şekilde R dalgası üzerinden yapıldı.

Hiperemi fazı görüntülerinde akım aracılı dilatasyon (FMD), arter çap değişikliği bölü bazal arter çapı (%) olarak hesaplandı.

Akım aracılı dilatasyon (FMD): Brakial arter maximum çapı-brakial arter bazal çap/bazal çapx100

Aortun Elastikiyet Özelliklerinin Saptanması

Tüm hastaların M- mod, 2-D görüntüleri ve renkli doppler kayıtları 3 MHz transdüserle GE Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar sol yan yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M-mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M-mode asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eşleşen yerden alındı.

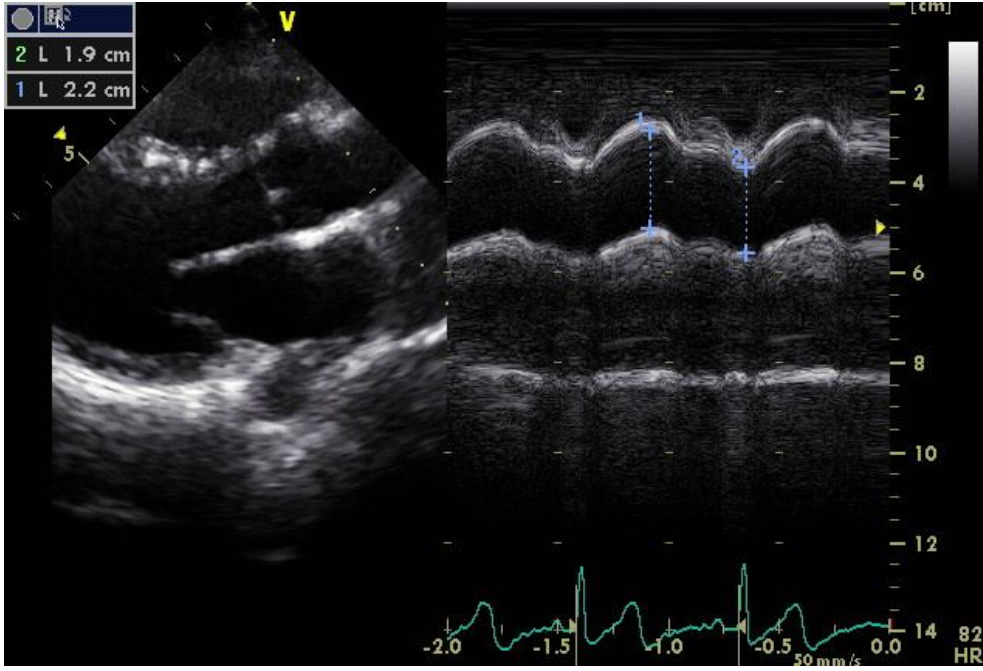
Aortun sistolik capı (AoS), Aortun diyastolik capı (AoD) ölçümü yapıldıktan sonra

Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı

Aortik strain (%) = 100. (AoS - AoD) / AoD

Distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2. (AoS - AoD) / AoD x nabız basıncı

formülleri kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3.2. Bir olguda aort sistolik çap ve aort diyastolik çap ölçümü.

Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri

Ultrasonografi görüntülemesine başlamadan önce hastalar 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri yapıldı. Ultrasonografik incelemede 12 MHz transdüserle Toshiba powervision 6000 ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Hastalar başı hafif ekstansiyona getirilmiş ve çalışılan karotid arterin zıt yönüne çevrilmiş şekilde supin pozisyonunda yatarken ölçümler yapıldı. Daha önceden belirlenmiş tarama pozisyonlarında sağ ve sol karotid arter görüntüleri alındı. Görüntü taranırken uzak duvara odaklandı. Alınan görüntüler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz yapıldı. Analiz edilirken proksimal duvar görüntüleri iyi olmadığından uzak duvardan ölçümler yapıldı. Üç ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 Windows programı ile yapıldı. Değişkenler ortalama±SS olarak belirtildi. Parametrik test varsayımları yerine geldiği durumlarda iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (student t-testi), parametrik test varsayımları yerine gelmediği durumlarda Mann-Witney-U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin anlamlılığını değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 42 tip 1 diyabet hastası ve 42 olgu da kontrol grubu olarak alındı. Gruplar; yaş dağılımı, BKİ, kolesterol düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından karşılaştırıldı. Bu değerler açısından diyabetik grup ve kontrol grubu ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubu olguların 22'si erkek, 20'si kız cinsiyettendi. Kontrol grubundaki olgularının da 22'si erkek, 20'si kız cinsiyettendi.

Yaş ortalaması diyabetik grupta $13,21\pm2.64$ yıl iken, kontrol grubunda $13,70\pm2.80$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Diyabetik grupta ortalama hastalık süresi 6.95 ± 1.79 olarak bulundu. Ortalama HbA1c değeri ise $9,00\pm1.40$ olarak bulundu.

Diyabetik hasta grubunda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit değerleri bakıldı (Tablo 4.1); total kolesterol 162.3 ± 17.86 , HDL kolesterol $51,47\pm13,49$, LDL kolesterol $87,97\pm15,81$, VLDL kolesterol $17,52\pm6,62$, trigliserit $88,42\pm32,89$ olarak bulundu. Diyabetik hasta grubunda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserit değerleri normal sınırdan olmayanlar çalışmaya alınmadı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri ve laboratuvar bulguları.

	Diabetes mellitus (n=42)		Kontrol grubu (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Yaş (yıl)	13.21	2.64	13,07	2.80	0,811
BKİ (kg/m ²)	19.95	2.26	20.00	2.03	0,920
DM süresi (yıl)	6.95	1.79	-	-	-
SKB (mmHg)	110	7.83	109	6.09	0,889
DKB (mmHg)	65	5.40	68	5.40	0,112
HbA1c	9.0	1.40	-	-	-
Total Kolesterol (mg/dl)	162.3	17.86	-	-	-
HDL Kolesterol (mg/dl)	51,47	13,49	-	-	-
LDL Kolesterol (mg/dl)	87,97	15,81	-	-	-
VLDL Kolesterol (mg/dl)	17,52	6,62	-	-	-
Trigliserit (mg/dl)	88,42	32,89	-	-	-

BKİ: Beden kitle indeksi DM: Diyabetes mellitus SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı HbA1c: Hemogloblin A1c HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein ORT: Ortalama, SS: Standart sapma.

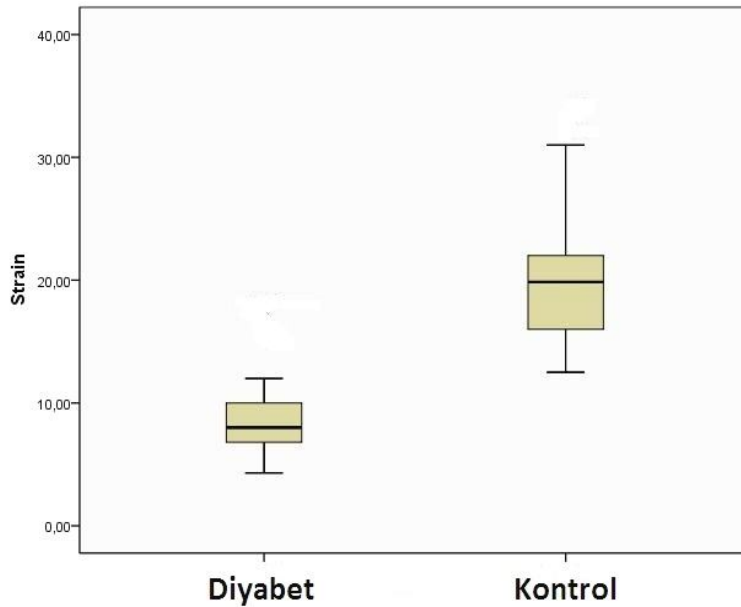
Hasta gruplarının kan basınçları ve aortik sertlik parametreleri

Diyabet ve kontrol grubu kan basınçları ve aortik sertlik parametreleri açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.2); Nabız basıncı ve aort sistolik çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok iken ($p>0.05$). Aort diyastolik çapı ($p<0.05$), aort çap değişimi, aortik strain ve aortik distensibilite değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

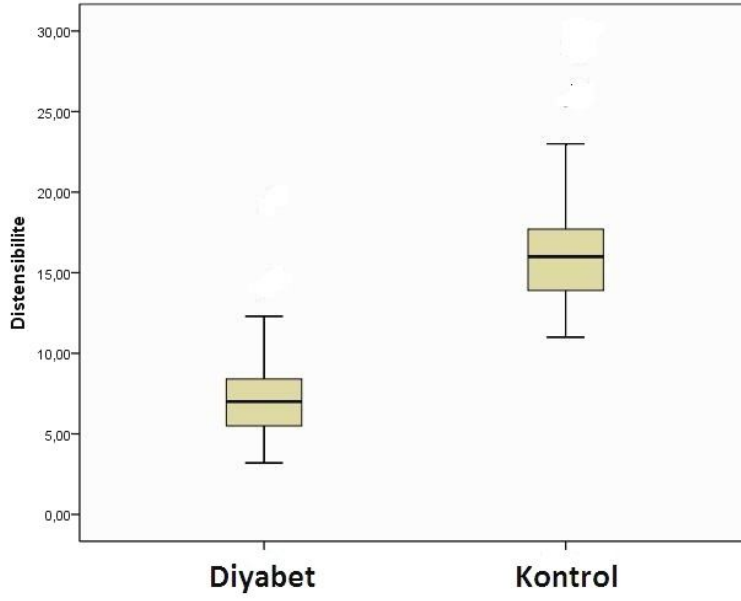
Tablo 4.2. Diyabet ve kontrol grubunda kan basınçları ve aortik sertlik parametreleri.

	Diabetes mellitus (n=42)		Kontrol grubu (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Nabız basıncı (mmHg)	43,40	5,36	41,54	4,37	0,086
Aort sistolik çap (cm)	2,20	0,25	2,26	0,25	0,332
Aort diastolik çap (cm)	2,02	0,24	1,88	0,24	0,007
Aort çap değişimi (cm)	0,17	0,05	0,37	0,08	<0,001
Aortik strain (%)	8,40	2,98	20,12	5,04	<0,001
Aortik distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	7,36	2,92	16,59	4,25	<0,001

Diyabetik hasta grubunda aortik strain değerinde ve aortik distensibilite değerinde azalma vardır. Diyabetik ve kontrol grubunda ortalama aortik strain değerleri Şekil 4.1’de, diyabetik ve kontrol grubunda ortalama aortik distensibilite değerleri Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama aortik strain değerleri.



Şekil 4.2. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama aortik distensibilite değerleri.

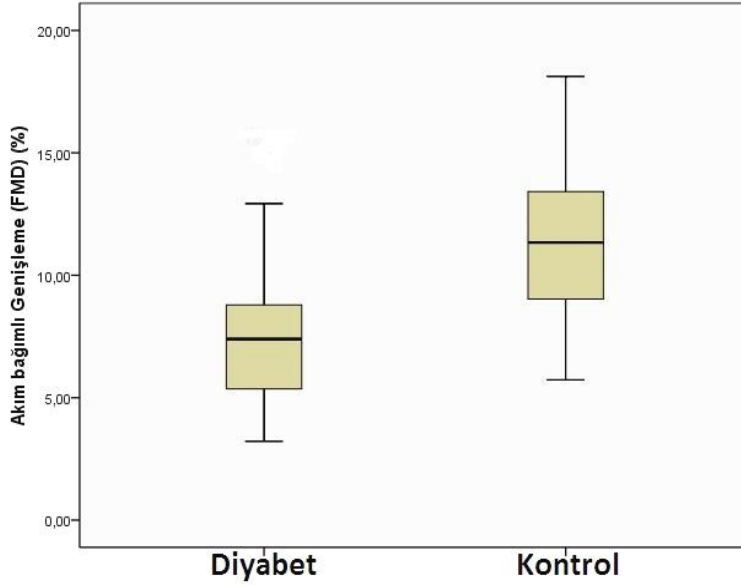
Brakiyal arter ölçüm sonuçları ve akım aracılı genişleme sonuçları

Diyabetik ve kontrol grubu brakiyal arter bazal çapı, brakiyal arter 1.dakika çapı, brakiyal arter çapı değişimi ve akım aracılı genişleme parametreleri açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.3); brakiyal arter bazal çapı, brakiyal arter 1.dakika çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Brakiyal arter çapı değişimi ve akım aracılı genişleme değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.3. Brakiyal arter ölçüm ve akım aracılı genişleme sonuçları.

	Diabetes mellitus (n=42)		Kontrol grubu (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Brakiyal Arter Bazal Çapı (mm)	3,04	0,38	3,06	0,41	0,846
Brakiyal Arter 1. Dakika Çapı (mm)	3,28	0,41	3,41	0,47	0,184
Brakiyal Arter Çapı Değişimi (mm)	0,23	0,08	0,34	0,09	<0,001
Akım Bağımlı Genişleme (FMD) (%)	7,70	2,83	11,33	2,85	<0,001

Diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre akım aracılı genişlemede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Diyabetik ve kontrol grubunda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan akım aracılı genişleme (FMD) değerleri Şekil 4.3’de verilmiştir.



Şekil 4.3. Diyabetik ve kontrol grubunda ortalama akım aracılı genişleme (FMD) değerleri.

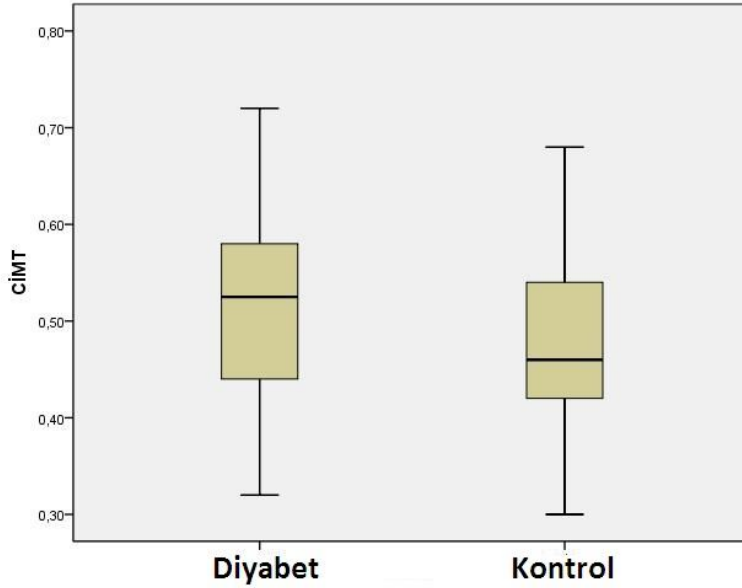
Karotis arter intima media kalınlığı

Diyabetik ve kontrol grubu karotis arter intima media kalınlığı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.4); diyabetik hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Karotis arter intima media kalınlığı ölçüm sonuçları.

	Diabetes mellitus (n=42)		Kontrol grubu (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (mm)	0,52	0,09	0,47	0,08	0,018

Diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre ateroskleroz riskinde artış saptanmıştır. Diyabetik ve kontrol grubunda ortalama karotis arter intima media kalınlığı değerleri Şekil 4.4’de verilmiştir.



Şekil 4.4. Diyabet ve kontrol grubunda ortalama karotis arter intima media kalınlığı değerleri.

Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri

Diyabetik ve kontrol grubu M-mode ekokardiyografi ile saptanan sistol ve diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs ve IVSd), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı (LVIDs ve LVIDd), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu arka duvar kalınlığı (LVPWs ve LVPWd) ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve % kısalma fraksiyonu (KF) ile PW Doppler parametreleri Mitral E dalgası zirve hızı, Mitral A dalgası zirve hızı, Mitral E/A oranı ve Mitral E deselerasyon zamanı açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Diyabetik grupta Mitral E deselerasyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p=0,001$), Mitral E/A oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$). Diğer sayılan parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri.

	Diabetes mellitus (n=42)		Kontrol grubu (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
M-mode parametreleri					
IVSd (mm)	8,61	1,76	8,66	1,60	0,938
LVIDd (mm)	43,07	4,16	42,19	5,57	0,415
LVPWd (mm))	7,35	1,57	7,42	2,08	0,860
IVSs (mm)	11,23	2,05	10,92	1,94	0,722
LVIDs (mm)	26,52	2,99	26,14	4,37	0,643
LVPWs (mm)	12,69	2,30	11,95	2,60	0,924
EF %	68,85	5,61	68,47	5,76	0,760
FS %	38,66	4,20	37,92	4,85	0,445
PW Doppler parametreleri					
Mit. E (cm/sn)	105,11	18,96	112,57	20,65	0,033
Mit. A (cm/sn)	64,47	12,64	54,97	12,42	0,001
Mit. E/A	1,65	0,29	2,11	0,47	<0,001
Mit. E DT (msn)	189,74	38,83	162,52	32,85	0,001

Mit. E: Mitral E dalgası, Mit. A: Mitral A dalgası, Mit. E/A: Mitral E dalgasının A dalgasına oranı, Mit DT: Mitral deselerasyon zamanı Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

Doku Doppler Bulguları

Sol ventrikül lateral duvar Doku Doppler bulguları (Tablo 4.6), diyabetik grupta sol ventrikül lateral E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,009$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,007$) olarak saptandı. Sol ventrikül lateral A' dalgası hızı, sol ventrikül lateral S' dalgası hızı ve sol ventrikül lateral IVCT değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sol ventrikül mitral lateral Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.6), diyabetik grupta sol ventrikül mitral lateral E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,002$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,038$) olarak saptandı. Sol ventrikül mitral lateral A' dalgası hızı, sol

ventrikül mitral lateral S' dalgası hızı ve sol ventrikül mitral lateral IVCT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sol ventrikül mitral mediyal Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.6), diyabetik grupta sol ventrikül mitral mediyal S' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,049$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$) olarak saptandı. Sol ventrikül mitral mediyal E' dalgası hızı, sol ventrikül mitral mediyal A' dalgası hızı ve IVCT değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sol ventrikül septum Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.6), diyabetik grupta sol ventrikül septum E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,002$) olarak saptandı. Sol ventrikül septum A' dalgası hızı, sol ventrikül septum S' dalgası hızı ve IVCT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Sol ventrikül Doku Doppler bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Diyabetik hastalar (n=42)		Normal kontroller (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Sol V. lat. E' (cm/sn)	14,92	3,45	16,66	4,09	0,009
A' (cm/sn)	7,45	1,68	7,02	1,49	0,203
S' (cm/sn)	9,71	2,69	10,26	2,36	0,194
IVCT(ms)	51,45	7,44	48,95	6,94	0,136
IVRT (ms)	51,93	9,66	40,83	8,22	<0,001
ST	274,79	17,42	284,78	15,39	0,007
MPI	0,37	0,05	0,31	0,03	<0,001
Mit. lat E' (cm/sn)	15,33	3,28	17,00	2,73	0,002
A' (cm/sn)	8,05	1,56	8,02	1,53	0,830
S' (cm/sn)	9,93	2,19	10,07	1,99	0,597
IVCT (ms)	49,69	6,55	47,80	6,89	0,264
IVRT(ms)	50,88	8,96	39,71	6,84	<0,001
ST	276,86	16,75	284,16	14,98	0,038
MPI	0,36	0,05	0,30	0,03	<0,001
Mit. Med E' (cm/sn)	15,31	2,41	16,14	2,90	0,133
A' (cm/sn)	7,69	1,35	7,71	1,33	0,871
S' (cm/sn)	9,26	1,57	9,95	2,16	0,049
IVCT (ms)	50,19	5,82	48,26	6,20	0,146
IVRT (ms)	53,26	7,38	41,35	8,02	<0,001
ST	272,50	12,70	283,11	13,35	<0,001
MPI	0,37	0,04	0,31	0,04	<0,001
Septum E' (cm/sn)	13,29	2,24	15,64	2,93	<0,001
A' (cm/sn)	7,19	0,94	7,81	1,53	0,093
S' (cm/sn)	8,83	1,59	9,24	2,00	0,464
IVCT (ms)	49,60	8,07	47,21	5,69	0,122
IVRT (ms)	53,43	8,37	41,21	8,36	<0,001
ST	271,40	14,67	281,78	15,25	0,002
MPI	0,37	0,05	0,30	0,04	<0,001

Sol V. Lat. E: Sol ventrikül lateral E dalgası, Sol V. Lat. A: Sol ventrikül lateral A dalgası, Sol V. Lat. S: Sol ventrikül lateral S dalgası Mit. Lat. E: Mitral lateral E dalgası, Mit. Lat. A: Mitral lateral A dalgası, Mit. Lat. S: Mitral lateral S dalgası, Mit. Med. E: Mitral medyal E dalgası, Mit. Med. A: Mitral medyal A dalgası Mit. Med. S: Mitral medyal S dalgası, Septum orta E: Septum orta E dalgası, Septum orta A: Septum orta A dalgası, Septum orta S: Septum orta S dalgası,

Sağ ventrikül triküspit mediyal Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.7), diyabetik grupta sağ ventrikül triküspit mediyal E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,005$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,004$) olarak saptandı. Sağ ventrikül triküspit mediyal A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve IVCT değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sağ ventrikül triküspit lateral Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.7), diyabetik grupta sağ ventrikül triküspit lateral E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,033$) olarak saptandı. Sağ ventrikül triküspit lateral A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve IVCT değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sağ ventrikül lateral duvar Doku Doppler bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.7), diyabetik grupta sağ ventrikül lateral duvar E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$), IVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,006$) olarak saptandı. Sağ ventrikül lateral duvar A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve IVCT sonuçlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Sağ ventrikül Doku Doppler bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Diyabetik hastalar (n=42)		Normal kontroller (n=42)		p değeri
	Ort	SS	Ort	SS	
Tr. Med E' (cm/sn)	14,21	2,17	15,30	2,46	0,005
A (cm/sn)	8,09	1,67	8,40	1,44	0,142
S (cm/sn)	9,40	1,98	9,78	1,53	0,137
IVCT(ms)	48,19	6,64	46,50	6,23	0,232
IVRT (ms)	54,64	6,29	40,88	7,14	<0,001
ST	272,90	15,44	280,85	23,33	0,004
MPI	0,37	0,04	0,30	0,03	<0,001
Tr. Lat E' (cm/sn)	14,10	1,98	15,79	2,59	<0,001
A (cm/sn)	8,48	1,81	8,26	1,46	0,576
S (cm/sn)	10,14	2,15	10,38	2,02	0,397
IVCT (ms)	48,19	6,07	47,50	7,85	0,654
IVRT(ms)	49,81	6,04	38,76	6,34	<0,001
ST	275,38	14,13	282,48	15,72	0,033
MPI	0,35	0,03	0,30	0,03	<0,001
Sağ.V.Lat. E' (cm/sn)	14,38	2,84	16,16	2,21	<0,001
A (cm/sn)	8,31	1,71	8,14	1,38	0,849
S (cm/sn)	10,60	2,18	10,88	1,53	0,428
IVCT (ms)	48,31	7,33	47,71	9,91	0,650
IVRT (ms)	50,14	7,43	39,76	7,89	<0,001
ST	271,62	14,58	281,14	16,35	0,006
MPI	0,35	0,04	0,30	0,05	<0,001

Tri. Med. E: Triküspit medyal E dalgası, Tri. Med. A: Triküspit medyal A dalgası, Tri. Med. S: Triküspit medyal S dalgası, Tri. Lat. E: Triküspit lateral E dalgası Tri. Lat. A: Triküspit lateral A dalgası Tri. Lat. S: Triküspit lateral S dalgası, Sağ V. Lat. E: Sağ ventrikül lateral E dalgası, Sağ V. Lat. A: Sağ ventrikül lateral A dalgası, Sağ V. Lat. S: Sağ ventrikül lateral S.

Korelasyon Değerlendirmesi

1. Diyabetes mellitus süresi ile KİMK (mm) ($r= 0,585$ $p<0,001$) IVCT (ms) ($r=0,356$ $p=0,02$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
2. Diyabetes mellitus süresi ile aortik strain ($r=-0,483$ $p=0,001$) ve aortik distensibilite ($r=-0,358$ $p=0,02$) arasında negatif korelasyon bulundu.
3. FMD(%) ile aortik strain ($r=0,496$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r= 0,523$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=0,322$ $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, FMD(%) ile IVRT (ms) ($r=-0,347$ $p=0,001$) ve MPI ($r=-0,264$ $p=0,015$) arasında negatif korelasyon saptandı.
4. Strain ile KİMK ($r=-0,323$ $p= 0,003$), IVRT (ms) ($r= -0,483$ $p<0,001$) ve MPI ($r=-0,535$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon bulunurken, Strain ile aortik distensibilite ($r=0,954$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=0,334$ $p=0,002$) ve ST ($r=0,416$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulundu.
5. Septum A' dalgası hızı (cm/sn) ile IVRT (ms) ($r=-0,294$ $p=0,007$) ve MPI ($r=-0,240$ $p=0,028$) arasında negatif korelasyon bulunurken, Septum A' dalgası hızı (cm/sn) ile aortik distensibilite ($r=0,247$ $p=0,024$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
6. Septum IVCT (ms) ile IVRT (ms) ($r=0,364$ $p=0,001$) ve MPI ($r=0,564$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
7. Septum IVRT (ms) ile IVCT (ms) ve MPI arasında pozitif korelasyon bulunurken FMD ($r=-0,347$ $p=0,001$), aortik strain ($r=-0,483$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r=-0,544$ $p=0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,551$ $p<0,001$), A' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,294$ $p=0,007$), S' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,324$ $p=0,003$) arasında negatif korelasyon saptandı.
8. Septum MPI ile IVRT (ms) ($r=0,897$ $p<0,001$) ve IVCT (ms) ($r=0,564$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulunurken FMD ($r=-0,264$ $p=0,015$), aortik strain ($r=-0,535$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r=-0,605$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,512$ $p<0,001$), A' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,240$ $p=0,028$), S' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,285$ $p= 0,009$), ST ($r=-0,455$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Tip 1 diabetes mellitus insülin eksikliği sonucunda meydana gelen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kendisine özgü akut ve kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır (1). İnsülin eksikliği sonucunda oluşan hiperglisemi endotel disfonksiyonu ve arteriyel sistemde sertliğe neden olur. Endotel disfonksiyonu ve arteriyel sistemde sertlik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Küçük çaptaki kan damarlarının hasar görmesi diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonların oluşumuna orta ve büyük çaptaki kan damarlarının hasar görmesi koroner arter hastalığına neden olur (2).

Diabetes mellitus gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin damarlar üzerine olan etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu risk faktörlerinin büyük damarlarda yaptıkları fonksiyonel ve yapısal değişiklikler sonucu bu damarların sertleştiği diğer bir tabirle "stiffness"e maruz kaldıkları saptanmıştır (3). Arteriyel sertlik aterosklerozun erken bulgusu olup koroner arter hastalığı ve diyabetin diğer komplikasyonları ortaya çıkmadan eko-kardiyografik olarak saptanabilmektedir (5). İntavasküler ultrason kullanılarak diyabetik hastalarda yapılan çalışmada karotis intima-media kalınlığı ile arteriyel sertlik parametreleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (6).

Shivalkar ve ark. (101) kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 1 DM'li (yaş ortalaması 46.6) 100 hasta ile yaşları uyumlu 75 sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya almış. Her iki grupta diyastolik disfonksiyon, brakial arter FMD ve KİMK araştırılmıştır. Diyabetik grupta FMD önemli derecede azalmış, KİMK önemli derecede artmış olarak bulunmuştur. Bozulmuş FMD ile DM süresi ve segmental doku Doppler diyastolik disfonksiyonu arasında önemli derecede korelasyon olduğu saptanmıştır. Ravikumar ve ark. (102) tip 1 DM nedeni ile takip edilen 50 hasta ile yaşları uyumlu 50 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gruplar FMD, KİMK ve arteriyel sertlik göstergesi olan augmentation indeksi (AI) açısından karşılaştırılmıştır. Diyabetik hastalarda FMD kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış, AI diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. FMD'deki azalma ile arteriyel sertlikteki artış ve KİMK'daki artış

arasında önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Asicioglu ve ark. (103) erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada tip 1 DM’li hastalarda dolaşımdaki endotel hücrelerin anlamlı derecede fazla olduğunu, diyabetik hastalarda brakiyal arter FMD’nin kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış olduğunu saptamışlardır. Jin ve ark. (104) yaşları 19-35 arasında değişen 48 tip 1 DM hastası ile 22 sağlıklı kontrol grubunda brakiyal arter FMD ve KİMK’yi karşılaştırmıştır. Diyabetik hastalarda FMD’nin azaldığı, KİMK’da artış olduğu saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu ve erken yapısal aterosklerotik değişiklikler tip 1 DM’li hastalarda sıklıkla vardır ve bu değişiklikler mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde önemli role sahiptir. Kawano ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada; OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrasında oluşan hiperglisemide ve DM’li hastalarda FMD’nin azaldığı dolayısı ile endotel fonksiyonlarında bozulma olduğu saptanmıştır. Literatürdeki bu çalışmaların çoğu erişkin diyabetik hastalarda yapılan çalışmalardır.

Çocukluk yaş dönemindeki diyabetik hastalarda yaptığımız çalışmada literatürdeki çoğu çalışmayı destekler şekilde tip 1 diyabetik hasta grubunda FMD değeri kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış olarak bulundu. Çalışmamızda noninvaziv FMD yöntemi ile tip 1 DM’li çocuk hastalarda endotel fonksiyonunda bozulma olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda FMD ile aortik strain, aortik distensibilite, septum E’ dalgası hızı (cm/sn) arasında pozitif korelasyon bulunurken, FMD ile İVRT (ms) ve MPI arasında negatif korelasyon saptandı.

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz için risk faktörüdür. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminin erken basamağında rol alır (106). Brakiyal arter gibi periferik arterlerde oluşan endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bağlantı saptanmıştır. Periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonu ile koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonu arasında korelasyon vardır. Anderson ve ark. (107) çalışmasında brakiyal arter endotel disfonksiyonu, koroner arter endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Tip 1 DM’li hastalarda koroner kalp hastalığına bağlı yüksek mortalite 1970’lerin sonlarına doğru saptanmıştır. Framingham Kalp Çalışması; DM’de periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, KAH, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta artışı ortaya koymuştur. Tip 1 DM koroner arter hastalığı gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olup genel popülasyona nazaran

diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı sıklığı artmıştır (46). Diyabette ateroskleroz daha erken yaşlarda gelişir. Bu yaşlarda normal popülasyonda KAH sık görülmez (57,58).

KİMK'da artış subklinik aterosklerozun göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda tip 1 DM'de KİMK'da artış olduğu saptanmıştır (60). İntravasküler USG kullanılarak yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetik hastalarda KİMK'da artış saptanmıştır (61). Ayrıca yüksek çözünürlüklü USG kullanılarak KİMK'nın ölçüldüğü çalışmalarda diyabetik hasta grubunda KİMK'da artış saptanmıştır (108-112). Başka bir çalışmada tip 1 DM'li hastalarda KİMK ve KİMK'nın mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi (nefropati, retinopati) değerlendirmiş, tip 1 DM'li hastalarda KİMK kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Mikrovasküler komplikasyonu olan grupta KİMK'daki artış daha fazla bulunmuştur (113).

Çalışmamızda tip 1 diyabetes mellitus'lu hastalarda kontrol grubuna göre KİMK anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda diyabet süresi ile KİMK arasında önemli derecede korelasyon saptanırken HbA1c ile KİMK arasında korelasyon saptanmadı.

Tip 1 DM'nin erken döneminde ortaya çıkan endotel disfonksiyonu arteriyel sertlikte artışa neden olur (79,80,114). Yüksek çözünürlüklü USG kullanarak yapılan bir çalışmada radial arter, karotid arter ve abdominal aorta distensibilitesi makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan tip 1 DM'li hastalarda araştırılmıştır. Mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda radial arter, karotid arter ve abdominal aorta distensibilitesi önemli derecede azalmış olarak bulunmuştur. Mikrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik hastalarda ise karotid arter distensibilitesinde değişiklik saptanmamış, ancak radial arter ve abdominal aorta distensibilitesi önemli derecede azalmış olarak bulunmuştur. Diyabet süresi ile radial arter, karotid arter ve abdominal aorta distensibilitesi arasında korelasyon saptanmıştır (115). Radial arter tonometrisi ve/veya nabız dalga analizi kullanılarak yapılan çalışmalarda artmış arteriyel sertliğin göstergesi olan augmentation indeksine bakılmış, diyabetik hastalarda augmentation indeksi yüksek olarak bulunmuştur (116-120).

Stakos ve ark. (121) tip 1 DM'li çocuklarda erken dönemde oluşabilecek kardiyovasküler anormallikleri araştırmıştır. Bu çalışmada çok sayıda

kardiyovasküler parametre bakılmıştır. Çalışmaya 14 tip 1 DM’li çocuk hasta (yaş ortalaması 13 ± 2) ve 14 cinsiyet ve yaş uyumlu sağlıklı çocuk alınmıştır. KİMK, karotis ve aortik (asendan ve abdominal aorta) distensibilite, aortik PWV (karotid ve femoral arter, Doppler ile), sol ventrikül çapları, kitlesi ve fonksiyonu bakılmıştır. Diyabetik çocuklarda KİMK kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Karotid arter distensibilitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur. Aortik PWV DM’li çocuklarda artmış, sol ventrikül m-mode ölçümleri, sol ventrikül kitlesi, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Tip 1 DM’li hastalarda sol ventrikül yapı ve fonksiyonları bozulmadan, karotid arter yapı ve fonksiyonu ile aortanın elastikiyet özelliklerinin bozulduğu gösterilmiştir.

Pediyatrik yaş grubundaki çalışmamızda tip 1 diyabetes mellitus’lu hasta grubunda aortik strain ve aortik distensibilite değerleri azalmış olarak bulundu. Çalışmamızda diyabetik hastalar ve kontrol grubu kan basıncı ve aortik sertlik parametreleri açısından karşılaştırıldığında, nabız basıncı ve aort sistolik çap bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aort diyastolik çapı, aort çap değişimi, aortik strain ve aortik distensibilite değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda aortik strain ve aortik distensibilite değerinde azalma saptandı. DM süresi ile aortik strain ve aortik distensibilite arasında negatif korelasyon bulundu. Strain ile KİMK, İVRT (ms) ve MPI arasında negatif korelasyon bulunurken, Strain ile aortik distensibilite, Septum E’ dalgası hızı (cm/sn) ve ST arasında pozitif korelasyon bulundu. Çalışmamızda arteriyel sertlik göstergesi olan aortik strain ile KİMK arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Arteriyel stiffness hem ateroskleroz hem de diyastolik kalp yetmezliğine neden olabilir. Yambe ve ark. (122) çalışmalarında arteriyel sertlik, KİMK ve diyastolik disfonksiyon (E/A oranı) arasında korelasyon saptamışlardır. Karamitsos ve ark. (123) çalışmalarında hipertansiyon ve KAH olmayan tip 1 DM’li hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon ve aort duvar sertliği arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan Em/Am oranı, İVRT ve transmitral olarak ölçülen E dalgası DT ile aortik sertlik indeksi arasında önemli korelasyon saptamıştır. Aortik sertlik indeksi ve İVRT Em/Am oranı için önemli bir gösterge olarak bulunmuştur. Bozulmuş aort duvar

elastikiyet özellikleri ile diyastolik disfonksiyon parametreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Gul ve ark. (124) çalışmalarında PW Doppler ve doku Doppler görüntüsü kullanarak tip 1 DM'li hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu araştırmıştır. Tip 1 DM'li 81 hasta (yaş ortalaması 27.70 ± 6.9) ve 51 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalaması 27.75 ± 6.9) çalışmaya alınmıştır. Diyabetik hasta grubunda sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı ve A dalga hızı önemli derecede artmış olarak saptanmıştır. Doku Doppler septal E' ve lateral E' hızları diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış olarak saptanmıştır. DM süresi ile doku Doppler septal E' ve lateral E' hızları arasında önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Sağlam ve ark. (125) çalışmalarında DM'li hastalarda doku Doppler ile MPI araştırmıştır. Tüm gruplara konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi uygulamışlardır. Diyabetik hastalarda mitral E, mitral E/A oranı önemli derecede azalmış, mitral A ve sol ventrikül septal duvar kalınlığı kontrol grubuna göre önemli derecede artmış olarak saptanmıştır. Diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre MPI önemli derecede yüksek bulunmuştur. MPI ile mitral E, mitral E/A oranı ve diyabet süresi arasında korelasyon saptanmıştır. Schannwell ve ark. (126) sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan tip 1 DM'li hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını araştırmıştır. Diyabetik hastalarda sol atriyal, sol ventrikül çapları ve sistolik fonksiyonlar normal olarak bulunmuştur. Mitral E ve mitral E/A oranında önemli derecede azalma, İVRT ve DT'de önemli derecede artış saptanmıştır.

Çalışmamızda, sol ventrikül lateral E' dalga hızı diyabetik hastalarda azalmış, İVRT ve MPI artmış, sol ventrikül lateral A' dalga hızı, S' dalga hızı ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Sol ventrikül mitral lateral E' dalga hızı ve ST diyabetik hastalarda azalmış, İVRT ve MPI diyabetik hastalarda artmıştır. Sol ventrikül mitral lateral A' dalga hızı, S' dalga hızı ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda Sol ventrikül mediyal S' dalga hızı ve ST azalmış, İVRT ve MPI artmış olarak saptanmıştır. Sol ventrikül mitral mediyal E' dalga hızı, A' dalga hızı ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Sol ventrikül septum E' dalga hızı ve ST diyabetik hastalarda azalmış, İVRT ve MPI diyabetik

hastalarda artmış, Sol ventrikül septum A' dalga hızı, S' dalga hızı ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur.

Elshahed ve ark. (127) koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olmayan 10 yaşından büyük ve en az 5 yıldır diyabeti olan, sistolik fonksiyonları korunmuş 30 diyabetik hastada konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını araştırmıştır. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile mitral E ve A dalgası, triküspit E ve A dalgası ile E/A oranına bakılmıştır. Bu çalışmada mitral ve triküspit Doppler parametreleri (E, A, E/A oranı) bakımından fark saptanmamıştır. Sol ventrikül doku Doppler parametreleri ST diyabetik hastalarda azalmış, E' dalga hızı, A' dalga hızı, E'/A' oranı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Sağ ventrikül doku Doppler parametrelerinden E' dalga hızı ve ST iki grup arasında benzer olarak bulunurken diyabetik hastalarda A' dalga hızı ve E'/A' oranı artmış olarak bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olmayan diyabetik hastalarda sol ventrikül ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Karamitsos ve ark. (128) erişkin yaş grubunda 66 diyabetes mellitus'lu hastada yaptıkları çalışmada sol ve sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonu araştırmıştır. Diyabetik hastalarda mitral A dalga hızı artmış olarak mitral E/A oranı, triküspit E/A oranı ve mitral annüler doku Doppler E'/A' oranı azalmış olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda sistolik fonksiyonlar bozulmadan relaksasyon mekanizmasında bozulma, sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.

Çocuk yaştaki diyabet hastalarda yaptığımız çalışmamızda diyabetik hastalarda sağ ventrikül triküspit mediyal E' zirve dalga hızı ve ST azalmış, İVRT ve MPI artmış olarak saptandı. Sağ ventrikül triküspit mediyal A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulundu. Diyabetik hastalarda sağ ventrikül triküspit lateral E' zirve dalgası ve ST azalmış, İVRT ve MPI artmış olarak saptandı. Diyabetik hastalarda sağ ventrikül triküspit lateral A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve İVCT kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Sağ ventrikül lateral duvar E' zirve dalgası ve ST diyabetik hastalarda azalmış, İVRT ve MPI diyabetik hastalarda artmış olarak saptandı. Sağ ventrikül lateral duvar A' zirve dalgası, S' zirve dalgası ve İVCT diyabetik hastalarda kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda diyabetik grupta MPI kontrol

grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sistolik fonksiyonlarda bozulma olmadan sağ ve sol ventrikülde diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda DM’li hastalarda aortun elastisite özelliklerinin azalması ile kardiyak diyastolik fonksiyon bozukluğunun birlikteliği gösterilmiştir. Aortun elastisite özelliklerinin azalması afterload artışına ve sonuçta sol ventrikül duvar gerilimi artışı yaratarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişmesinde nedensel rol oynayabilir. Non-invaziv metod ile ölçülen aortik elastisite parametreleri hastalığın erken döneminde kardiyovasküler riski tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 1 diyabetes mellitus nedeni ile en az 5 yıldır izlenen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olmayan çocuk hastalarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinde (KİMK, arteriyel sertlik ve diyastolik disfonksiyon) bozulma saptandı. Diyabetik komplikasyonları henüz oluşmamış, sistolik fonksiyonları korunmuş tip 1 DM’li hastalarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinde bozulma gelecekte oluşabilecek komplikasyonlar ve ateroskleroz için öngörü belirteçidir. Yoğun diyabet tedavisi ve glisemik kontrolde iyileşme ile endotel fonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinin korunması ve/veya endotel disfonksiyonunun erken dönemde tedavisi ile diyabetik hastalarda oluşabilecek diyabetik komplikasyonlar engellenebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada tip 1 diyabetes mellitus nedeni ile az 5 yıldır izlenen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olmayan çocuk hastalarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özellikleri araştırıldı. Çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Diyabetik grupta ortalama hastalık süresi 6.95 ± 1.79 olarak bulundu. Ortalama HbA1c değeri ise 9 ± 1.40 olarak bulundu.
2. Diyabetik hasta grubunda aortik strain ve aortik distensibilite değerinde azalma saptandı.
3. Diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre akım aracılı genişlemede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$).
4. Diyabetik hasta grubunda KİMK'da istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p < 0.05$).
5. Diyabetik grupta Mitral E deselerasyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p = 0,001$), Mitral E/A oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0,001$).
6. Diyabetik grupta sol ventrikül lateral E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p = 0,009$), İVRT ve MPİ kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış (sırası ile $p < 0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p = 0,007$) olarak bulundu.
7. Diyabetik grupta sol ventrikül mitral lateral E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p = 0,002$), İVRT ve MPİ kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış (sırası ile $p < 0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p = 0,038$) olarak saptandı.
8. Diyabetik grupta sol ventrikül septum E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p < 0,001$), İVRT ve MPİ kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış (sırası ile $p < 0,001$) olarak saptandı.

9. Diyabetik grupta sağ ventrikül triküspit mediyal E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,005$), İVRT ve MPI kontrol grubuna göre diyabetik grupta istatistiksel olarak önemli derecede artmış (sırası ile $p<0,001$ olarak saptandı).
10. Diyabetik grupta sağ ventrikül lateral duvar E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$), IVRT istatistiksel olarak önemli derecede artmış ($p<0,001$), ST kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p=0,006$) olarak saptandı.
11. Diyabetes mellitus süresi ile KİMK ($r= 0,585$ $p<0,001$) ve İVCT (ms) ($r= 0,356$ $p= 0,02$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
12. Diyabetes mellitus süresi ile aortik strain ($r=-0,483$ $p=0,001$) ve aortik distensibilite ($r=-0,358$ $p=0,02$) arasında negatif korelasyon bulundu.
13. FMD(%) ile aortik strain ($r=0,496$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r= 0,523$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=0,322$ $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, FMD(%) ile İVRT (ms) ($r=-0,347$ $p=0,001$) ve MPI ($r=-0,264$ $p=0,015$) arasında negatif korelasyon saptandı.
14. Strain ile KİMK ($r=-0,323$ $p=0,003$), İVRT (ms) ($r= -0,483$ $p<0,001$) ve MPI ($r=-0,535$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon bulunurken, Strain ile aortik distensibilite ($r=0,954$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r= 0,334$ $p=0,002$) ve ST ($r= 0,416$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulundu.
15. Septum MPI ile İVRT (ms) ($r=0,897$ $p<0,001$) ve İVCT (ms) ($r=0,564$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulunurken FMD ($r=-0,264$ $p=0,015$), aortik strain ($r= -0,535$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r=-0,605$ $p<0,001$), Septum E' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,512$ $p<0,001$), A' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,240$ $p=0,028$), S' dalgası hızı (cm/sn) ($r=-0,285$ $p=0,009$) ve ST ($r=-0,455$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon saptandı.

7. ÖZET

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ARTERİYEL ELASTİKİYET ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tip 1 diyabetes mellitus sık görülen bir hastalık olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklığı giderek artmaktadır. Erken ve geç dönem komplikasyonları vardır. Geç dönem komplikasyonları nefropati, retinopati, nöropati ve koroner arter hastalığıdır. Bu komplikasyonların oluşumunda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliğinin bozulması önemli rol oynar. Bu nedenle pratik uygulamada endotel disfonksiyonunu ve bozulmuş arteriyel elastikiyetin ortaya çıkarılması diyabetik komplikasyonların önlenmesi açısından son derecede önemlidir.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji ve Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde izlenen 42 tip 1 diyabetes mellituslu hasta ve 42 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır. En az 5 yıldır tip 1 DM tanısı ile izlenen, 7-18 yaş aralığında olan diyabetik komplikasyonları (nöropati, nefropati, retinopati, koroner arter hastalığı) saptanmayan hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmada tip 1 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, karotis intima media kalınlığı, kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonları araştırıldı.

Yaş ortalaması diyabetik grupta $13,21 \pm 2.64$ yıl iken, kontrol grubunda $13,70 \pm 2.80$ yıl olarak bulundu. Diyabetik grupta ortalama hastalık süresi 6.95 ± 1.79 , ortalama HbA1c değeri 9.00 ± 1.40 olarak bulundu. Diyabetik hastalarda aortik strain ve aortik distensibilite değerleri azalmış olarak bulundu ($p < 0,001$). Brakiyal arter bazal çapı, brakiyal arter 1.dakika çapı değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Diyabetik hastalarda FMD azalmış ($p < 0,001$), KİMK artmış olarak saptandı ($p < 0.05$).

Doku doppler incelemesinde diyabetik grupta sol ventrikül lateral E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p = 0,009$), İVRT ve MPI önemli derecede artmış ($p < 0,001$) olarak bulundu. Diyabetik grupta sol ventrikül septum E' dalgası hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p < 0,001$), İVRT önemli derecede artmış ($p < 0,001$) olarak

saptandı. Diyabetik grupta sağ ventrikül lateral duvar E' zirve dalgası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$) İVRT ve MPI önemli derecede artmış ($p<0,001$) olarak saptandı.

Korelasyon incelemesinde DM süresi ile KİMK ($r=0,585$ $p<0,001$) ve İVCT (ms) ($r=0,356$ $p=0,02$) arasında pozitif, DM süresi ile aortik strain ($r=-0,483$ $p=0,001$) ve aortik distensibilite ($r=-0,358$ $p=0,02$) arasında negatif korelasyon bulundu. FMD(%) ile aortik strain ($r=0,496$ $p<0,001$), aortik distensibilite ($r=0,523$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, FMD (%) ile İVRT (ms) ($r=-0,347$ $p=0,001$) ve MPI ($r=-0,264$ $p=0,015$) arasında negatif korelasyon saptandı. Strain ile KİMK ($r=-0,323$ $p=0,003$), İVRT (ms) ($r=-0,483$ $p<0,001$) ve MPI ($r=-0,535$ $p<0,001$) arasında negatif korelasyon bulunurken, Strain ile aortik distensibilite ($r=0,954$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda diyabetik komplikasyonları henüz oluşmamış tip 1 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinde (KİMK, arteriyel sertlik ve diyastolik disfonksiyon) bozulma saptandı. Diyabetik komplikasyonları henüz oluşmamış, sistolik fonksiyonları korunmuş tip 1 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu ve arteriyel elastikiyet özelliklerinde bozulma gelecekte oluşabilecek komplikasyonlar ve ateroskleroz için öngörü belirteçidir. Yoğun diyabet tedavisi ve glisemik kontrolde iyileşme ile endotel fonksiyonu ve arteriyel elastikiyetin korunması ve/veya endotel disfonksiyonunun erken dönemde tedavisi ile diyabetik hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar engellenebilir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, karotis intima media kalınlığı, diyastolik disfonksiyon, çocuk.

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARTERIAL ELASTICITY FEATURES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Type 1 diabetes mellitus is a common disease with significant morbidity and mortality. The frequency is increasing. There are early and late complications. Late complications are nephropathy, retinopathy, neuropathy and coronary artery disease. Endothelial dysfunction and the impairment of arterial elasticity may play an important role in these complications. Therefore, in practice, the detection of endothelial dysfunction and impaired arterial elasticity is extremely important in terms of prevention of diabetic complications.

This study was conducted in Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Department of Pediatric Cardiology and Department of Pediatric Endocrinology. The patient group consisted of 42 patients with type 1 diabetes mellitus and a control group 42 healthy individuals. Patients, who were diagnosed with Type 1 diabetes for at least five years, with an age range between 7 and 18 years and without any diabetic complications (neuropathy, nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease), were included in the study. In this study, endothelial dysfunction, arterial stiffness, carotid intima-media thickness, cardiac systolic and diastolic functions were investigated on patients with type 1 diabetes.

In the patient group, the mean age was 13.21 ± 2.64 years, while the control group had a mean age of 13.70 ± 2.80 years. In the diabetic group, the mean disease duration was 6.95 ± 1.79 years, and the mean HbA1c value was found to be 9.00 ± 1.40 . In diabetic patients, the aortic strain and the aortic distensibility were decreased ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in terms of the baseline brachial artery diameter and the brachial artery diameter in the first minute ($p > 0.05$). In the diabetic patients FMD was decreased ($p < 0.001$), whereas CIMT was higher ($p < 0.05$).

In the diabetic group, the Doppler examination revealed a statistically significantly decreased lateral left ventricular E' wave velocity, compared to the control group ($p = 0.009$) and the IVRT and the MPI were increased significantly

($p<0.001$). As compared to the control group, in the diabetic group, the left ventricular septum E' wave velocity was statistically significantly decreased ($p<0.001$) and the IVRT was significantly increased ($p<0.001$). In the diabetic group, the E-wave peak at the lateral wall of the right ventricular was statistically significantly decreased compared to the control group ($p<0.001$), the IVRT and the MPI were increased significantly ($p<0.001$).

There was a positive correlation between the duration of DM and CIMT examination ($r=0.585$, $p<0.001$) and IVCT (ms) ($r=0.356$, $p=0.02$); and a negative correlation between the duration of DM and aortic strain ($r=-0.483$, $p=0.001$) and aortic distensibility ($r=-0.358$, $p=0.02$). A positive correlation was found between the FMD (%) and aortic strain ($r=0.496$ $p<0.001$) and aortic distensibility ($r=0.523$ $p<0.001$); whereas there was a negative correlation between FMD (%) and IVRT (ms) ($r=-0.347$, $p=0.001$) and MPI ($r=-0.264$, $p=0.015$). Strain was negatively correlated with CIMT ($r=-0.323$, $p=0.003$) and IVRT (ms) ($r=-0.483$ $p<0.001$) and MPI ($r=-0.535$ $p<0.001$); and positively correlated with aortic distensibility ($r=0.954$ $p<0.001$).

In conclusion, in diabetic patients, who have not yet developed diabetic complications, an impairment of the endothelial dysfunction and the arterial elasticity (CIMT, arterial stiffness and diastolic dysfunction) was determined. The deterioration of the endothelial dysfunction and the arterial elasticity is a predictive marker for atherosclerosis and for possible complications, in type 1 diabetic patients, who have not yet developed diabetic complications and have preserved systolic functions. With an intensive treatment of diabetes and the improvement of glycemic control, the protection of endothelial function and arterial elasticity, and / or the early treatment of the endothelial dysfunction, the possible diabetic complications can be prevented.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, arterial stiffness, carotid intima media thickness, diastolic dysfunction, child.

9. KAYNAKLAR

1. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78.
2. Fröhlich-Reiterer EE, Borkenstein MH. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 414-8.
3. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, Daniels SR, Dabelea D; SEARCH Study Group. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2010; 33: 881-6.
4. Hink U, Tsilimingas N, Wendt M, Münzel T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus: therapeutic implications. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 293-304.
5. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, Tillmann V. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 168-73.
6. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637-41.
7. Westerbacka J, Uosukainen A, Mäkimattila S, Schlenzka A, Yki-Järvinen H. Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 2000; 35: 1043-8.
8. Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 677-82.
9. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74.
10. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88: 14-22.
11. Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, Theriaque D, Samyn MM, Pepine C, Silverstein JH. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): a pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 65-8.
12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.

13. 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: 539-53.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: 4-19.
15. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 391-410.
16. Rytkönen M, Ranta J, Tuomilehto J, Karvonen M. Bayesian analysis of geographical variation in the incidence of Type I diabetes in Finland. *Diabetologia* 2001; 44: 37-44.
17. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 356: 873-6.
18. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003; 415-55.
19. 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 Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 645-7.
20. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2004; 1947-72.
21. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44: B3-8.
22. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992; 304:1020-2.
23. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78.
24. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 69-89.
25. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 101-7.
26. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, Winter W, Muir A, Derovanesian D, Shah S. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994; 93: 2403-7.
27. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, Bornemisza B, Illyés G, Halmos T, Baranyi E, Blatniczky L, Mészáros J, Kerényi Z, Geró L, Tamás G, Hosszúfalusi N,

- Horváth L, Madácsy L, Romics L. Detection of antibodies against pancreatic islet cells in clinical practice. *Orv Hetil* 1999; 140: 2695-701.
28. Rortt I. Autoimmunity and autoimmune Disease. Roitt I, Brosstoff I, Male D (ed). *Immunology* 5th ed. Mosby 1998; 28: 367-80
29. Çelmeli F. Tip 1 diabetli Türk çocuklarında CTLA-4 gen polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Ü Tıp F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.
30. William E. Autoimmune Endocrinopathies. Stiehm RE, Ochs DH, Winkelstein AJ. *Immunologic Disorders in infants and Children* 5th ed. Elsevier Saunders 2004; 37: 1179-95.
31. Crow MK. Costimulatory molecules and T-cell-B-cell interactions. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 175-91.
32. McCoy KD, Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. *Immunol Cell Biol* 1999; 77: 1-10.
33. Norris WA, Wolfsdorf JL. Diabetes Mellitus; In: Brook' s Clinical pediatric Endocrinology, 6th ed, Blackwell Science Ltd, Paris 2009; 458-504.
34. Sadeharju K, Hämäläinen AM, Knip M, Lönnrot M, Koskela P, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Hyöty H. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 271-7.
35. Blomqvist M, Juhela S, Erkkilä S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, Vaarala O, Simell O, Knip M, Ilonen J. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 511-5.
36. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: E112.
37. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. *Diabetes* 1988; 37: 1625-32.
38. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 288-95.
39. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
40. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20: 721-4.

41. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 101-6.
42. Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-30.
43. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 182-7.
44. Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E. The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 165-7.
45. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-6.
46. Powers A.C. Diabetes Mellitus. In: Jameson J.L. *Harrison Endokrinoloji*. 16.Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul: Nobel Matbaacılık 2009; 283-333.
47. Zhao Z, Liu J, Shi B, He S, Yao X, Willcox MD. Advanced glycation end product (AGE) modified proteins in tears of diabetic patients. *Mol Vis* 2010; 16: 1576-84.
48. Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1205-23.
49. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55: 498-510.
50. Arslanian S, Becker D, Drash A. Diabetes Mellitus in the Child and Adolescent In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). *Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence* (4th ed). Springfield: Charles C. Thomas Publisher 1994; 1003-113.
51. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 270-3.
52. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1084: 250-66.
53. Kardelen F, Akçurin G, Ertuğ H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 45-50.
54. Couper JJ, Clarke CF, Byrne GC, Jones TW, Donaghue KC, Nairn J, Boyce D, Russell M, Stephens M, Raymond J, Bates DJ, McCaul K. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 766-71.
55. Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 1997; 14: 1012-25.
56. Urban AD, Grey M. Type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am* 2006; 41: 513-30.

57. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 493-8.
58. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-5.
59. Williams G, Pickup John C. Macrovascular disease in diabetes *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell 2004; 185-95.
60. Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, Aguilar-Salinas CA, Wachter NH. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2599-602.
61. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637-41.
62. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJ. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 436-60.
63. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2528-38.
64. Karakaş M. Tip 2 diyabetik hastalarda sıkı glisemik ve metabolik kontrolün aortik sertlik üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2006.
65. Lopes-Virella MF, Virella G. Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41(2): 86-91.
66. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-74.
67. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553-79.
68. Şahin İ. Koroner arter hastalarında postprandiyal glisemi ile gensini skoru ile bakılan koroner arter hastalığı ciddiyetinin ilişkisi. Uzmanlık tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi. İstanbul 2006.
69. Orchard TJ, Virella G, Forrest KYZ, Evans RW, Becker DJ, Lopes-Virella MF. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type 1 diabetes: a nested case-control study from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1999; 48: 1454-8.
70. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes. The Eurodiab Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 370-8.

71. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1665–6.
72. Çiftçi S. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda Scd 146 düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasındaki korelasyon ve bunun sağlıklı bireylerle kıyaslanması. Uzmanlık tezi, TC Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2008.
73. Pettersson-Fernholm K, Forsblom C, Hudson BI, Perola M, Grant PJ, Groop PH, the Finn-Diane Study Group: The functional –374 T/A RAGE gene polymorphism is associated with proteinuria and cardiovascular disease in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 891–94.
74. Boright AP, Paterson AD, Mirea L, Bull SB, Mowjoodi A, Scherer SW, Zinman B, the DCCT/EDIC Research Group: Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes* 2005; 54: 1238–44.
75. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750-5.
76. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-7.
77. Altun G. Tip 1 diabetes mellitus tanılı çocuklarda damar fonksiyon bozukluklarının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, T.C İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul 2008.
78. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-9.
79. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-74.
80. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008; 45: 1-16.
81. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc* 2000; 100: 621-34.
82. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55: 498-510.
83. Park JY, Ha SW, King GL. The role of protein kinase C activation in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Perit Dial Int* 1999; 19 Suppl 2: 222-7.

84. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 170-8.
85. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 12222-6.
86. Ruderman NB, Williamson JR, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 1992; 6: 2905-14.
87. Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 1736-42.
88. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; 53: 131-42.
89. Özbek MN, Tip 1 diabetli çocuk ve adölesan hastalarda serum sistain-C düzeyinin kemik metabolizması ile ilişkisi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi, TC Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana* 2009.
90. Van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2010; 10: 1-15.
91. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lüscher TF, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26: 327-31.
92. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah VS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 659-68.
93. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986; 314: 403-8.
94. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 987-94.
95. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004; 90: 37-43.
96. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13: 1040-5.

97. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
98. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-4.
99. Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, Theriaque D, Samyn MM, Pepine C, Silverstein JH. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): a pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 65-8.
100. Manolis AJ, Iraklianos S, Pittaras A, Zaris M, Tsioufis K, Psaltiras G, Psomali D, Foussas S, Gavras I, Gavras H. Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin-converting enzyme inhibition therapy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 18-22.
101. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, Vrints C. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77-82.
102. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol* 2002; 90: 702-7.
103. Ascioglu E, Gogas Yavuz D, Koc M, Ozben B, Yazici D, Deyneli O, Akalin S. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 711-7.
104. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, Kim YY, Yun YS. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 77-82.
105. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 146-54.
106. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E, Cortigiani L, Bevilacqua M, Milazzo L, Cusi D, Barlassina C, Sarzi-Puttini P, Turiel M. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 830-4.
107. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangue D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41.

108. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 493-8.
109. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, Tillmann V. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 168-73.
110. Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, Aguilar-Salinas CA, Wachter NH. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2599-602.
111. Abdelghaffar S, El Amir M, El Hadidi A, El Mougi F. Carotid intima-media thickness: an index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 39-45.
112. Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, Krebs K, Schorb E, Hallermann K, Superti-Furga A, Zieger B, März W, Schmidt-Trucksäss A, Winkler K. Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes: role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 541-8.
113. Gül K, Ustün I, Aydın Y, Berker D, Erol K, Unal M, Barazi AO, Delibaşı T, Güler S. Carotid intima-media thickness and its relations with the complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 52-8.
114. Farkas K, Jermendy G, Herold M, Ruzicska E, Sasvári M, Somogyi A. Impairment of the NO/cGMP pathway in the fasting and postprandial state in type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 258-63.
115. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 987-94.
116. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, Atkinson M, Shuster JJ, Pierce GL, Silverstein JH. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911-7.
117. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1722-7.
118. Ahlgren AR, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Länne T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 1999; 16: 291-7.
119. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, Hamman RF, Dabelea D. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010; 156: 731-7.

120. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, Daniels SR, Dabelea D; SEARCH Study Group. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2010; 33: 881-6.
121. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H. Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology* 2005; 56: 311-7.
122. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, Motobe K, Yamashina A. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2004; 27: 625-31.
123. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Kachrimanidou MK, Selvanayagam JB, Parharidis GE. Aortic elastic properties are related to left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiology* 2008; 109: 99-104.
124. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 841-6.
125. Saglam H, Seyfeli E, Gul I, Duru M, Gokce C. Index of myocardial performance in patients with type 2 diabetes without hypertension and its relationship with clinical and echocardiographic parameters. *J Diabetes* 2009; 1: 50-6.
126. Schannwell CM, Schoebel FC, Heggen S, Marx R, Perings C, Leschke M, Strauer BE. Early decrease in diastolic function in young type I diabetic patients as an initial manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Z Cardiol* 1999; 88: 338-46.
127. Elshahed GS, Ahmed MI, El-Beblawy NS, Kamal HM, Ismaiel MF. Evaluation of Right and Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with Type I Diabetes Using Echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *Suez Canal Univ Med J* 2008; 11: 65-74.
128. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulos CE, Didangellos TP, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol* 2007; 114: 218-23.