

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 1 DİYABETLİ 3-18 YAŞ ARASI HASTALARDA**  
**ADİPONEKTİN ve LEPTİN DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Grv. Dr. Özlem GÜRAKSIN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN**

**AFYONKARAHİSAR 2011**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı:** Tip 1 diyabetli 3-18 yaş arası hastalarda adiponektin ve leptin düzeylerinin değerlendirilmesi

**Tezi Hazırlayan:** Arş. Grv. Dr. Özlem GÜRAKSIN

**Tez Danışmanı:** Yrd. Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN

**Tez Savunma Tarihi:**

İşbu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:**

**ÜYE:**

**ÜYE:**

**ONAY**

**DEKAN**

## TEŐEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca ilgi ve bilimsel katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN'e, ayrıca asisitanlık sürem boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Faruk ALPAY, Prof. Dr. Gülay DEMİRCİN, Yrd. Doç. Dr. Meltem UĞRAŐ, Yrd. Doç. Dr. Ayőegül BÜKÜLMEZ, Yrd. Doç. Dr. Tefvik DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Reőit KÖKEN ve Yrd. Doç. Dr. Hamide MELEK'e saygı ve teőekkürlerimi sunarım. Tez çalıőmam esnasında verdikleri destekten dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalına teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca asistanlığım süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eőime ve aileme sonsuz teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	4
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TİP 1 DİABETES MELLİTUS	4
2.1.1. DİABETES MELLİTUSUN ETYOLOJİK SINIFLAMASI	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3. ETYOPATOGENEZ	7
2.1.3.1. GENETİK FAKTÖRLER	7
2.1.3.2. OTOİMMÜNİTE	8
2.1.3.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	9
2.1.3.4. BESLENME	9
2.1.3.5. VİRAL ENFEKSİYONLAR	10
2.1.3.6. ÇEVRESEL MARUZİYET	11
2.1.4. PATOFİZYOLOJİ	11
2.1.5. TİP 1 DİABETİN KLİNİK DÖNEMLERİ	12
2.1.5.1. PREKLİNİK DÖNEM	13
2.1.5.2. ERKEN KLİNİK DÖNEM	13
2.1.5.3. REMİSYON DÖNEMİ	13
2.1.5.4. KLİNİK DÖNEM	14
2.1.5.5. İLERİ KLİNİK KOMPLİKASYONLU DÖNEM	14
2.1.6. TANI	14
2.1.7. AKUT KOMPLİKASYONLAR	15
2.1.7.1. DİYABETİK KETOASİDOZ	15
2.1.7.2. BEYİN ÖDEMİ	17
2.1.7.3. HIPOGLİSEMİ	17
2.1.8. KRONİK KOMPLİKASYONLAR	18
2.1.8.1. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	18
2.1.8.2. MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	23
2.1.8.3. ENFEKSİYON	24
2.1.8.4. DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR	24

2.1.8.5. BÜYÜME ve GELİŞME PROBLEMLERİ	24
2.1.8.6. HİPERLİPİDEMİ	25
2.2. ADİPOZ DOKU	25
2.2.1. LEPTİN	26
2.2.1.1. TARİHÇE	26
2.2.1.2. LEPTİNİN YAPISI ve RESEPTÖRLERİ	27
2.2.1.3. LEPTİN SEKRESYONU	28
2.2.1.4. LEPTİNİN İNSAN ve MEMELİLERDE	29
FONKSİYONLARI	
2.2.1.5. FETUS ve YENİDOĞANDA LEPTİN	30
2.2.1.6. ÇOCUK ve ADOLESANDA LEPTİN	30
2.2.1.7. LEPTİN ve DİYABET	31
2.2.2. ADİPONEKTİN	31
2.2.2.1. ADİPONEKTİN ve DİYABET	32
2.2.2.2. ADİPONEKTİN ve OBEZİTE	33
III-GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	35
3.2. ARAÇ-GEREÇLER ve LABORATUAR YÖNTEMLERİ	35
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	37
3.4. ETİK DEĞERLENDİRME	37
IV-BULGULAR	38
V.TARTIŞMA	47
VI.SONUÇ	59
VII.ÖZET	62
VIII.SUMMARY	63
IX.KAYNAKLAR	64

## TABLULAR

Tablo I. Diabetes mellitusta tanı kriterleri .....	15
Tablo II: Diyabetik nefropatide morfolojik değişiklikler .....	21
Tablo III: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler .....	29
Tablo IV. Katılanların bazı sosyodemografik özellikleri .....	38
Tablo V. Anne ve babada DM varlığı .....	39
Tablo VI. Çocuklar ve ebeveynlerinin VKİ'leri .....	39
Tablo VII. Katılımcıların leptin ve adiponektin düzeyleri .....	39
Tablo VIII. Vaka ve kontrol gruplarında leptin ve adiponektin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı .....	41
Tablo IX. Vaka ve kontrollerde puberte durumuna göre leptin ve adiponektin düzeyleri .....	41
Tablo X. Vaka ve kontrollerde cinsiyet ve puberte durumuna göre leptin ve adiponektin düzeyleri .....	41
Tablo XI. Hastalarda puberte durumuna göre bazı parametreler .....	42
Tablo XII. Hastalarda diyabet süresine göre bazı parametreler.....	42
Tablo XIII. Hastalarda mikroalbuminüri düzeyine göre bazı parametreler.....	43
Tablo XIV. Vakalarda anne eğitim düzeyine göre HbA1c düzeyi .....	43
Tablo XV. Vakalarda aile gelir düzeyine göre HbA1c düzeyi .....	43
Tablo XVI. Vakalarda VKİ'leri ile HbA1c – leptin – adiponektin arasındaki korelasyonlar .....	44
Tablo XVII. Kontrollerde VKİ'leri ile leptin – adiponektin arasındaki korelasyonlar .....	44
Tablo XVIII. Vakalarda HbA1c, leptin, adiponektin, 24 saatlik idrarda albumin düzeyi ve günlük insülin düzeyi arasındaki korelasyonlar .....	45

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Çocukluk çağı tip1 diyabetin dünyanın çeşitli bölgelerindeki yıllık insidansı .....	6
Şekil 2: Diyabetik nefropati patogeneğinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin ilişkisi .....	20
Şekil 3: Adipoz dokudan salgılanan adipoşitokinler .....	26
Şekil 4. Vaka ve kontrollerde leptin düzeyleri .....	40
Şekil 5. Vaka ve kontrollerde adiponektin düzeyleri .....	40
Şekil 6. Vakalarda VKİ ve leptin korelasyonu .....	45

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACRP</b>	: Adipocyte Complement-Related Protein
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksinin
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>ICA</b>	: Adacık Hücre Antikorları
<b>GAD65A</b>	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
<b>IAA</b>	: İnsulin Otoantikoru
<b>IA-2AA</b>	: Protein Tirozin Fosfataz Antikoru
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>PG</b>	: Plazma Glukozu
<b>AGE</b>	: Glikolize Proteinler
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:Transforming Growth Faktör
<b>VEGF</b>	:Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>DR</b>	: Diyabetik Retinopati
<b>NPDR</b>	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PDR</b>	: Proliferatif Diyabetik Retinopati



## I.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülinin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve enerji metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin- metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi akut komplikasyonlarını oluştururken uzun dönem izleminde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonlar diyabetin başlangıcından 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Diyabette yaşam süresinin artması beraberinde mikrovasküler, makrovasküler hastalıklar ve diğer komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmuştur. Bu nedenle diyabetli hastaların uzun dönem izlemi gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve önlemler alınarak yaşam kalitelerinin artırılması açısından önem taşımaktadır (1,2, 3, 4).

Leptin, Latince leptos kelimesinden türetilmiş zayıflatıcı anlamında, yağ hücresinde ve diğer birçok dokuda ob-gen tarafından üretilen ve plazmaya salınan 16 kDa ağırlığında bir hormondur. Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığıyla kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcanmasını artırarak etkisini gösterir. Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiyogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde etkilerinin olduğu belirtilmiştir.

Erişkin ve ergenlik dönemlerinde, kadınlarda leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kadınların daha fazla vücut yağ dokusu kitlesine sahip olmaları ile açıklanmıştır. Post menopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha düşük leptin düzeyleri saptanması leptin metabolizmasının östrojen ve/ya da progesteron ile ilgili olduğunu akla getirmiştir. Hipogonadizmlerle erkeklerde benzer vücut kitle indeksi'ne (VKİ) sahip erkeklere göre 3 kat daha yüksek leptin düzeyleri ölçülmüştür. Aynı erkeklere testosteron verildiğinde leptin düzeyleri normale dönmüş; bu da androjenlerin leptin sentezi üzerine baskılayıcı olduğunu akla getirmiştir.

İnvivo ve invitro olarak yapılan deneysel çalışmalarda insülinin leptin sentezini uyardığı gösterilmiştir. İnsülinin leptin metabolizması üzerine olan etkisinin uzun

sürede ortaya çıktığı ve bu etkinin de leptinin yağ dokusu hücrelerine olan trofik etkisi ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Yine leptinin insülinin bazı fonksiyonlarını antagonize ederek şişmanlarda insülin direncine neden olduğu ileri sürülmüştür (5,6,7,8). Yine yeni tanı alan tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisi alan grup ve sağlıklı kontrol grubuna göre leptin düzeyleri düşük bulunmuştur. Hastalarda diyabet süresi, HbA1c, ve insülin dozlarıyla leptin arasında ilişki saptanmamıştır. Erkeklerde leptin düzeyleri ile puberte arasında ilişki bulunmamıştır. İnsülin eksikliği sonucu oluşan artmış lipolizle ilişkili azalmış vücut yağ kitlesi bu hastalarda azalmış leptin düzeyiyle sonuçlanmıştır. Başka bir çalışmada tip 2 diyabette leptin düzeyleri tip 1 diyabet ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak bu değerlerin tip 1 ve tip 2 diyabet ayırımında ek belirteç olarak fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (9,10).

Adiponektin yağ hücrelerinden salgılanan lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen protein yapıda bir hormondur. 'Adipocyte complement-related protein' (ACRP) olarak ta isimlendirilir. 28 kDa ağırlığında olup 244 aminoasit içerir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), kollajen VIII, X ve komplemen C1q ile benzerlik gösterir. Antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri mevcuttur. İskelet kasına glukoz geri alımını sağlayarak insülin duyarlılığını artırır. Bununla ilişkili olarak serum adiponektin düzeyleri insülin direnci ve tip 2 diyabetli hastalarda düşük bulunmuştur. Tip 2 diyabetten farklı olarak tip 1 diyabette adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu artış artmış intramyoselüler lipid içeriği ve nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Obezlerde serum adiponektin konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalar yağlı diyetin adiponektin düzeylerini azalttığı, kalori kısıtlamasının da artırdığı gösterilmiş (11,12,13). Bayanlarda düzeyi yüksektir. Plazma konsantrasyonları adolesan dönemde ve pediatrik obezitede azalır. Kilo ve yağ oranının artmasıyla azalma gösterir. Adolesan ve pediatrik çalışmalar hipoadiponektineminin insulin rezistansıyla güçlü korelasyon içinde olduğunu göstermiştir. Tip 1 DM adolesan hastalarda, kontrol ve Tip 2 DM grubuna göre adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Adiponektin yüksekliği Tip 1 DM de insulin eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir. Adiponektin serum kreatinin ve kreatinin klirensiyle ters korelasyon gösterir. Tip 1 diyabetik nefropati ve retinopatili hastalarda düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulurken, diğer bir çalışmada mikroalbuminürisi olan pubertal kız

hastalarda, komplikasyonsuz diyabet grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak insulin rezistansı dışında yaş, cinsiyet ve puberte faktörlerinin de adiponektin üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (14,15,16,17).

Bu çalışmada Tip 1 diyabetli hastaların tanısında, izleminde ve komplikasyonların gelişiminde adiponektin ve leptin düzeylerinin erken dönemde prognostik değer açısından önemini ortaya çıkarmak amaçlandı. Adiponektin ve leptinin diyabet süresi, HbA1c, VKİ, serum lipidleri, cinsiyet ve puberteyle korelasyonu ve ayrıca mikrovasküler komplikasyon gelişen hastalarda bu komplikasyonların leptin ve adiponektin düzeyleriyle ilişkisi araştırıldı.

## II.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tanım: Tip 1 Diabetes mellitus, insülin yetersizliği veya yokluğu ve buna bağlı ortaya çıkan metabolik bozukluklarla kendini gösteren heterojen bir hastalıktır. CD4+ ve CD8+ hücreleri ve makrofajların, pankreasın beta hücrelerini infiltrasyonu ve otoimmün harabiyetiyle sonuçlanan bir süreçtir. Bunun sonucunda insülin yetersizliği ve hiperglisemi gelişir ve bu hastaların hayat boyu ekzojen insülin almaları gerekir. Çocukluk çağında ortaya çıkan diyabet olgularının %80-95'i tip 1 diabetir (2).

#### 2.1.1. DİABETES MELLİTUSUN ETYOLOJİK SINIFLAMASI (18)

Tip 1 diyabet

Tip 2 diyabet

Diğer spesifik tipler

İnsulin etkisinde genetik defektler

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopati

İlaç veya kimyasal maddelere bağlı

Enfeksiyonlar

İmmun aracılı diyabetin nadir formları

Diyabetle bazen ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

Gestasyonel DM

Neonatal DM

#### 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Spesifik bölgelerde tip 1 DM insidansı giderek artmaktadır ve başlangıç yaşı erkene kaymaktadır. Tip 1 DM insidansı değişik gruplar arasında çok değişkenlik göstermektedir. Tip 1 DM un yaşa göre düzenlenmiş genel insidansı Pakistan da 0.7/100.000 den Finlandiyada yaklaşık 40/100.000 e kadar değişmektedir. Bu oranlar yaklaşık analiz edilen 100 populasyon arasında 400 kattan daha fazla

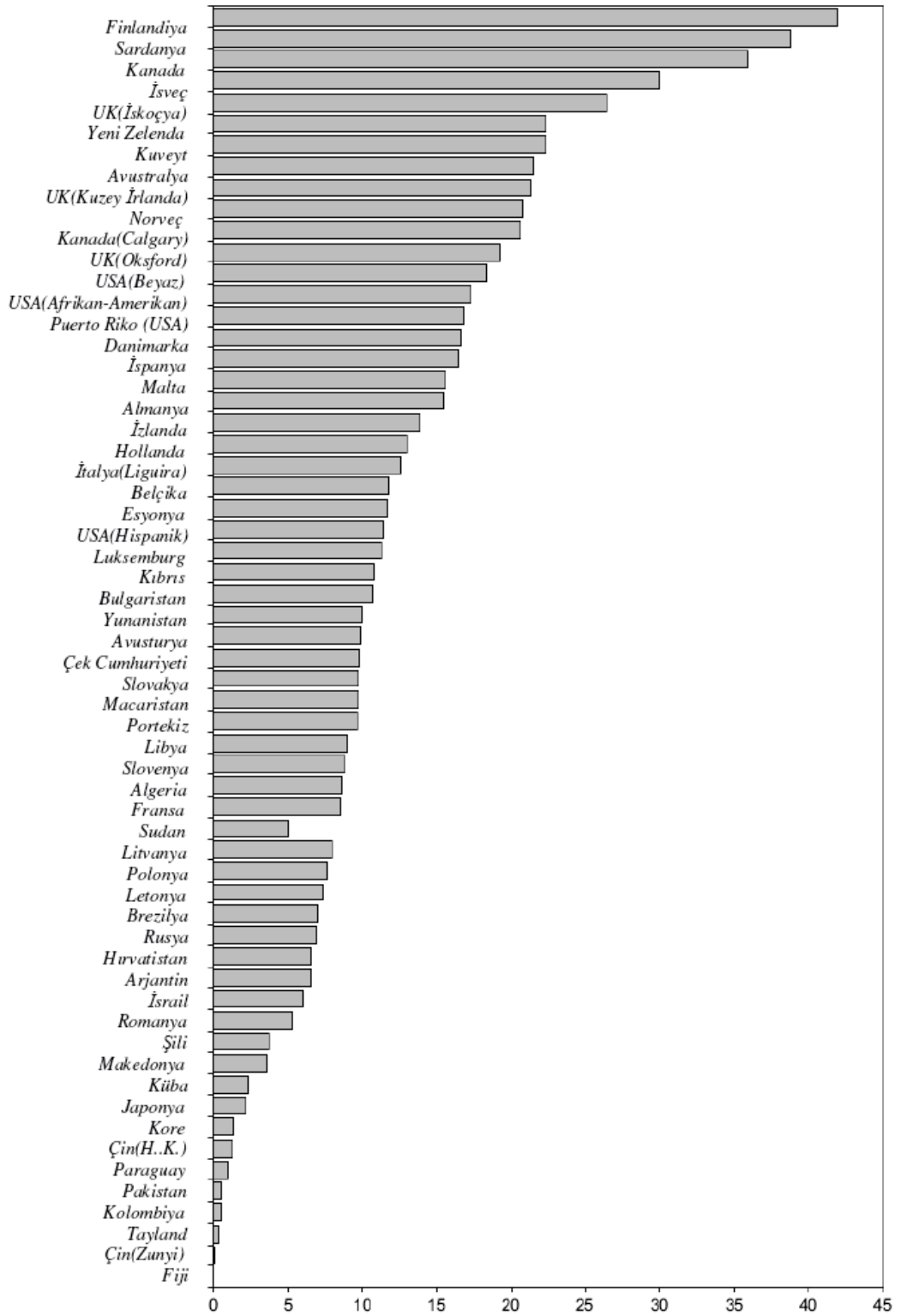
varyasyon olduğunu göstermektedir (18,19). İnsidansla belirgin bölgelerarası farklılıklar görünmektedir. Finlandiyadaki çocuğun hastalığa yakalanma oranı Venezuelada yaşayan çocuğa göre 400 kat daha fazladır. Doğu Avrupa ülkelerinde Batı Avrupaya göre daha hızlı artış gözlenmektedir. Çevrenin hastalıktan sorumlu genler üzerindeki etkisinin epidemiyolojinin bu şekilde gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (20).

Dünya Sağlık Örgütünün 1990 yılında başlattığı çocukluk diyabetiyle ilgili çokuluslu bir çalışmada ve EURODIAB ACE çalışmasında 14 yaş altı tip 1 DM insidansı kaydedilmiştir. Çin ve Venezuelada yıllık insidans 0,1/100.000 iken Sardunya ve Finlandiyada bu oran 36,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Türkiyede 1996 da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl bulunmuştur (1).

Daha önceden otoimmün diyabet insidansı düşük olan populasyonlarda insidansın arttığı görülmektedir (18, 19). Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir. Tip 1 DM un toplam insidansının 2010 yılında 1998 yılındaki insidansın %40 daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (1, 19, 20).

Yaş, cins, etnik köken, ailede diyabet varlığı, mevsimsel başlangıç, beslenme ve fiziksel etkenler gibi çevresel değişkenler tip 1 diyabet insidansında belirleyici faktörler olarak görünmektedir. Tip 1 diyabet insidansında yılda %3 civarında olduğu ön görülen artış hemen okul öncesi dönemde dikkati çeker, daha sonra puberte sırasında pik rakamlara ulaşır. İlk zirve okula başlama ile birlikte enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına, pubertede artış ise cins steroidleri, büyüme hormonu artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır. 20 yaşından sonra ise insidans sabit bir biçimde azalmaya başlar. Ancak tip 1 DM insidansı giderek 5 yaşın altındaki çocuklarda da artış göstermektedir. Bunlarda başlangıç daha hızlı ve immun göstergeler daha az belirgin olmaktadır (1,21).

Birçok toplumda yapılan çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İnsidans yaş gruplarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. 0-4 yaş ve 10 yaş üstü gruplarda erkeklerde tip 1 diyabet insidansı daha yüksektir. Buna karşılık puberteye doğru görülen pik artış kızlarda daha erken dikkati çeker. Bu durum hormonal ve metabolik özellikler ile açıklanabilir.



Şekil 1: Çocukluk çağı tip1 diyabetin dünyanın çeşitli bölgelerindeki yıllık insidansı

Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar olmaktadır ve sonbahar ve kış aylarında en fazla görülmektedir. Kış aylarında yeni tip 1 diyabet vakalarının artması bu aylarda viral enfeksiyonların sıklığı ile ilişkilendirilmektedir. Bu mevsimsel ilişki hemen tüm yaş gruplarında fark edilmekle birlikte, hastalığın küçük yaş gruplarında her mevsimde görülebileceği göz ardı edilmemelidir.

40 yaşından sonra doğum yapan kadınların çocuklarında tip 1 diyabet riski 20'li yaşlarda doğum yapan kadınların çocuklarına göre 3 kat daha yüksektir. Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik bulunamamıştır, ancak göçmenlerin, göç ettikleri ülkelerin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir. Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Viruslar, diyabet etyolojisinde tetik çekici mekanizmada, direkt ve indirekt olarak rol oynarlar (21, 22, 23, 24).

### 2.1.3. ETYOPATOGENEZ

Tip I diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olup pankreasta gelişen inflamasyon sonucunda ilerleyici bir beta hücre harabiyeti ve bunun sonucunda total insülin yetersizliği ile karakterizedir. Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan bu faktörler: genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler olmak üzere üç ana grupta toplanır (24).

#### 2.1.3.1. GENETİK FAKTÖRLER

Tip 1 diyabetin ailesel yatkınlığı saptanmasına karşın spesifik bir genetik geçiş şekli tespit edilememiştir. Diyabetlilerin kardeşlerinde tip 1 diyabet genel popülasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görülür. Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet oranı daha yüksektir. Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabet olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Tip 1 diyabet konkordans oranı dizigot ikizlere karşın monozigot ikizlerde daha yüksektir.

Diğer organ spesifik otoimmün hastalıklarda olduğu gibi tip 1 diyabetin de insan lökosit antijen (HLA) ilişkileri vardır. Genetik çalışmalarda hastalık 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki "major histokompatibilite

kompleksinin” (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile yakın ilişkili bulunmuştur ve tip 1 diyabette ailesel temelin yaklaşık yarısına katkıda bulunmaktadır. HLA genlerinden DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 birlikteliği tip 1 diyabetli çocukların %90’ında mevcuttur. DR3 ve DR4 antijenlerinin birlikteliğinin olduğu çocuklarda hastalık hayatın erken yaşlarında gelişir. Üçüncü bir haplotip olan DR15-DQ6 ise normal populasyonda %20 oranında bulunurken, tip 1 DM’lu hastaların %1 inde bulunmakta ve koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Tip 1 diyabetle ilişkili 20 farklı HLA dışı kromozomal bölge tanımlanmıştır. Fakat bunlardan sadece iki tanesinin görevi bilinmektedir. IDDM2 gen sembolü ile gösterilen kromozom 11 üzerindeki insulin geni (INS) VNTR belirtecinin insulin gen transkripsiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülse de tip 1 diyabette nasıl rol aldığı tam bilinmemektedir. Henüz tam olarak kanıtlanmamasına karşın IDDM2 T hücre fonksiyonu düzenleyicisi olan CTLA4 lokusudur (2, 19, 20, 21, 25, 26).

#### 2.1.3.2. OTOİMMÜNİTE

Tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerinin otoimmün destruksiyonu sonucu gelişir. Bazı yazarlarca tip 1A olarak ta isimlendirilmektedir. Tip 1B diyabet nadir görülmekle birlikte B hücre otoimmunitesine yönelik immunolojik bulgu yoktur. Tip 1 diyabet uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle B hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destruksiyon ve enflamatuar olaylar sonucu gelişir.

Pankreatik B hücrelerin otoimmün destruksiyonu T hücre aracılı gelişen bir süreçtir. B hücre antijenlerine karşı gelişen otoantikolar tip 1 diyabetli hastaların serumlarında tanımlanmıştır. Bu maddeler glutamik asit dekarboksilaz, tirozin fosfataz, insulinoma ilişkili protein-2 ye karşı olduğu gibi adacık hücrelerine karşı gelişen antikordur. Bu antikolar diyabet gelişmeden aylar yıllar önce kanda tespit edilir. B hücrelerine karşı selüler ve humoral immünite gelişir. Adacık hücre otoantikoları yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastaların % 70-80’ inde tespit edilir. Bu antikoları adacık hücre antikoları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD65A), insulin otoantikoru (IAA) ve protein tirozin fosfataz antikoru (IA-2AA) oluşturur. Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 diyabetin



hipotiroidi, Graves hastalığı, Addison hastalığı ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir.

Tip 1 diyabetin ortaya çıkışı çeşitli evreler halinde gösterilebilir. Genetik yatkınlık dönemi HLA tiplerinin tayini ile belirlenebilir. Herhangi bir zamanda çevresel tetikleyici etmenler otoimmün olayı başlatır ve pankreas B hücrelerinin otoimmün harabiyeti (insulitis) gelişir. İnsulitis periferik kanda otoantikörlerin görülmesi ile saptanabilir. Zamanla intravenöz glukoz tolerans testine insuli yanıtı azalır, bunu izleyerek oral glukoz tolerans testine (OGTT) yanıtlar bozulur. Bu dönemde açlık glukozu yükselir fakat klinik diyabet düzeyine henüz gelmemiştir. B hücre kütlelerinin % 80 kaybıyla klinik diyabet gelişir(1, 21, 24, 27- 30).

#### 2.1.3.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Tip 1 diyabette otoimmün patogeneizde çevresel faktörlerin rolünü araştırmak üzere monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar, bir kardeşinde tip 1 diyabet olan çocuğun aynı genetik yapıya sahip diğer kardeşinde diyabet görülme oranının %30-50 olduğunu göstermiştir. Bu oran sadece genetik zeminin yeterli olmadığı, otoimmün aktivasyonu tetikleyecek çevresel faktörlerin varlığının da çok önemli olduğunu göstermektedir (21). Tip 1 diyabette çevresel faktörler beslenme, viral enfeksiyonlar, oksidatif stres, nitratlı içecekler ve diğer faktörleri içermektedir (26).

#### 2.1.3.4. BESLENME

Yapılan çalışmalar, yüksek karbonhidrat ve lif alımıyla yeterli beta hücre uyarısının sağlandığını, kalori kısıtlanarak sağlanan oksidatif stresin azalmasının, antioksidan desteğinin ve uzun zincirli doymamış esansiyel yağ asitlerinin çevresel faktörlere karşı beta hücre uyarısında azalma sağladığını göstermiştir (26).

Tip 1 diyabetli hastalarda daha fazla glutene duyarlı enteropati saptanması ve birçoğunda transglutaminaz antikörlerinin gösterilmesi buğdayın patogeneizde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Erken bebeklik döneminde inek sütünün tüketilmemesinin tip 1 diyabetten koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmalar tip 1 diyabet

insidansının 1,5 kat fazla olduğunu göstermiştir. İnek sütü albumininin 17 aminoasidi (ABBOS) ICA 69 ile molekuler benzerlik gösterdiğinden otoimmunitiyi tetikleyici olabileceği öne sürülmektedir.

Yine anne sütünün enterik enfeksiyonların immun etkilerine yönelik koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

D vitamininin immunomodilatör etkisine birçok çalışmada değinilmiştir. Çok uluslu yapılan çalışmalarda süt çocukluğu döneminde alınan D vitamininin sonraki çocukluk döneminde tip 1 diyabet gelişimini önleyeceği belirtilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar D vitamini verilmesinin tip 1 diyabet için koruyucu olduğunu desteklemektedir. Bir çalışmada hamilelerde D vitamini alımıyla tip 1 diyabet otoantikörlerinde azalma olduğu görülmüştür. E vitamininin tip 1 diyabete karşı koruyucu özelliğinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2, 26).

#### 2.1.3.5. VİRAL ENFEKSİYONLAR

Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemiyolojisinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (18, 31, 32). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmun sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması nedeniyle diyabet ile ilgili semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (31, 33).

Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür. Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (32-34). Enterovirüs ailesinden olan Coxsackie B3 ve Coxsackie B4'ün, Citomegalovirus, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilirse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etiyolojik rolü halen bilinmemektedir (18, 29).

Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteinin de ICA'nın gelişiminde önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (18, 29, 33, 34).

Viral ajanların otoimmunitiyi tetiklemesinin yanı sıra viral ajanların direkt olarak pankreasın beta hücrelerini harapladığı da öne sürülmüştür (33). Difteri-boğmaca-tetanoz ve Hemophilus influenzae aşılmasının tip 1 DM insidansını artırdığı da rapor edilmiştir (18, 32).

#### 2.1.3.6. ÇEVRESEL MARUZİYET

Yapılan çalışmalar ev içme sularında bulunan çinko ve magnezyumun tip 1 diyabete karşı koruyucu etkisinin olduğunu öne sürmüştür. Diyabete eğimli deneysel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin tip 1 diyabet riskini artırdığı belirtilmiştir (26).

Nitrozamin türevleri ve içme suyundaki nitritlerin otoimmün diyabeti başlatan faktörler olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (21).

Aloksan, streptozotosin, vacor (fare zehiri) gibi çeşitli kimyasal ajanların beta hücrelerinde hasara neden olarak diyabet gelişimine neden olduğu bilinmektedir (26).

#### 2.1.4. PATOFİZYOLOJİ

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik kontrolün sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 diyabette hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki süregelen kayba bağlı olarak gelişen insülinopeni sonucu, yağ ve kas dokularının glukozu enerji ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. insülinopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenezis artarak açlık kan şekerlerinin yükselmesine neden olmaktadır (29).

Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olarak, osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır (34). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır.

Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerinin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması durumunda ketoasidoza neden olmaktadır (29).

DKA'da, sistemik asidoza katkısı olan bir diğer faktör laktik asidin fazla sentezidir. DKA'da hipovolemi ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin düşük olması, doku perfüzyon ve oksijenasyonunu bozar, laktik asidin birikimi ve böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açar.

Asidoz, dolaşım bozukluğuna yol açar ve miyokarda zarar verir. Metabolik asidozda hücre dışına çıkan potasyum, osmotik diürez ve keton cisimleriyle birlikte idrar yoluyla kaybedilir. Bunun sonucunda hipopotasemi gelişerek mide dilatasyonu ve ileusa neden olabilir. Zaman ilerledikçe oluşan hipovolemi nedeniyle, böbrek perfüzyonunun bozulması sonucunda, potasyum idrarla atılamayarak kanda yükselir. Ancak vücut total potasyum düzeyi düşüktür (24).

#### 2.1.5. TİP 1 DİYABETİN KLİNİK DÖNEMLERİ

Çocuklarda klasik diyabet öyküsü; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve ağırlık kaybı şeklindedir. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Genelde bu süre 1 aydan kısadır. Bazen ilk dikkati çeken bulgu idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir. Başlangıçta belirtiler hafif olup bazen aile tarafından fark edilmeyebilir. Daha sonra metabolik bozukluk hızla ilerleyerek hasta kusma, kusssmaul solunumu, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı,

dehidratasyon, Şuur bulanıklığı ve sonuĉta koma tablosuyla gelebilir. Bazen genĉ kızlarda monilyal vajinit ve piyojenik cilt enfeksiyonu ilk bulgu olabilir. Abdominal ağrı ve rijidite, apandisit ve pankreatiti taklit edebilir (1, 18, 24).

#### 2.1.5.1. PREKLİNİK DÖNEM

Genetik olarak yatkın bireylerde, ĉevresel faktörlerin beta hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden, klinik semptomlar ortaya ĉıkıncaya kadar geĉen süre prelinik dönem olarak alınır. Bu dönem asemptomatiktir.

Prelinik dönemde tanı kriteri için en önemli triad genetik risk, humoral otoimmünite belirteĉleri ve erken faz insülin salgısı bozukluğudur. Adacık hücre otoantikörleri tip 1 diyabetin asemptomatik olduğu prelinik dönemde saptanabilirler. Humoral immün belirteĉlerden en önemlileri GAD65, insülin, ICA512'dir. Tip 1 diyabet geliŐecek hastaların yaklaşık %80'inde bu hücre otoantikörlerinden en az ikisi saptanır. Prelinik dönem ĉocukluk ĉađında ĉok kısa iken, ileri yaşlarda aylarca hatta yıllarca sürebilir (21, 35, 36).

#### 2.1.5.2. ERKEN KLİNİK DÖNEM

Tip 1 diyabette hiperglisemi ve klinik semptomların başladığı, ama henüz beta hücre rezervinin olduğu dönemdir. En sık görülen major semptomlar noktüri, susama, poliüri, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve polifajidir. Tanı ve tedavisi gecikmiş hastalarda bulantı, kusma, aseton kokusu, Şuur bulanıklığı, abdominal ağrı gibi ketoz ya da ketoasidoz göstergesi semptomlar ortaya ĉıkabilir. Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri, hiperglisemi ve glukozürinin varlığıdır. 8 saat aĉlıktan sonra alınan venöz kan örneğinde plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile gliseminin 126 mg/dl'nin üzerinde olması diyabet tanısı için gerekli değerlerdir. İdrarda glukoz varlığı tanıyı güçlendirir. Bu dönemde beta hücre rezervi azalmıştır. Fakat tam anlamıyla tükenmemiŐtir. Aĉlık C-peptid değerı 0,5 ng/ml'nin üzerindedir (21).

#### 2.1.5.3. REMİSYON DÖNEMİ

Tip 1 diyabetin başlangıcından kısa bir süre sonra hastaların %10-30'unda görülen, ekzojen insülin gereksiniminin azalması, insüline ihtiyaĉ duymadan

hastanın endojen insülin ile glisemi regülasyonunu sağladığı süreç (honeymoon period) olarak isimlendirilir. Otoimmün destrüksiyondan arta kalan sağlam hücrelerin rejenerasyon sonucu çoğalması ve endojen insülin salgısının artışı ile karakterizedir. Bu dönem 2 haftadan 1 yıla kadar uzayabilir. Bu periyot yeni bir otoimmün atak sonucu yeni bir destrüksiyon süreciyle sonlanır (21). Balayı dönemi tanıyı izleyen ilk yıl içinde ortaya çıktığından daha sonraki yıllarda görülebilecek bir remisyon inceleme gerektirir. Bu tür geç remisyonun en sık nedeni hipotiroidi gibi endokrin bir bozukluk olabilir (1).

#### 2.1.5.4. KLİNİK DÖNEM

Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok düşük olduğu dönemdir (C-peptid < 0,1ng/ml). Bu dönemde otoantikör titreleri azalmıştır. Hastalar ekzojen insülin gereksinimi gösterirler ve glisemi ayarı güçtür. Bu dönemde ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır. Kronik komplikasyonların başladığı ama henüz asemptomatik olduğu süreçtir (21).

#### 2.1.5.5. İLERİ KLİNİK KOMPLİKASYONLU DÖNEM

Endojen C-peptid düzeylerinin çok azaldığı ve kronik mikroanjiyopati ve makroanjiyopati komplikasyonlarının ortaya çıktığı dönemdir. Bu süreçte glisemi regülasyonu çok güçtür. Gün içinde çok sık hipoglisemik ve hiperglisemik ataklar görülür. Glisemi regülasyonu için intensif insülin tedavisi koşuldur. Mikroanjiyopati komplikasyonları çok sıktır. Ölümün yaklaşık %50'si diyabetik nefropati nedeniyle oluşur (21).

#### 2.1.6. TANI

1997 de Amerikan diyabet derneği ve 1999 da dünya sağlık örgütünün kriterlerine göre normal açlık plazma glukozu (PG) 110mg\dl altındadır. Açlık (8 saatlik) PG 110-126 mg\dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, OGTT'de (75 g glukoz ile) 2. saatte PG u 140-200 mg\dl arasında ise glukoz intoleransı olarak tanımlanır. PG değerinin açlıkta  $\geq 200$ mg\dl olması ise diyabet olarak kabul edilir.

Diğer yandan poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi DM semptomları yanında rastgele bakılan PG değerinin 200mg\dl üzerinde olması DM tanısını koydurur.

Çoğu kez OGTT tanı için gerekli değildir. OGTT, açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal değer üst sınırında bulunan asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Plazma açlık glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması da tanı koydurur. Bazen travma ve enfeksiyonla ilişkili hafif hiperglisemili glukozüriler görülebilir. Bu vakalar akut hastalık geçtikten haftalar sonra OGTT ile DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda otoantikörlerin tayini de faydalıdır (1).

Tablo I. Diabetes mellitusta tanı kriterleri

Tanımlama	Plazma Glukozu
<b>Açlık Değeri</b>	
Normal	<110 mg/dl
Bozulmuş Açlık Glukoz	110-125 mg/dl
Diyabet	>126 mg/dl
<b>OGTT(2.saat)</b>	
Normal	<140 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı	140-199 mg/dl
Diyabet	>200 mg/dl
<b>Rastgele Değer (Diyabet Semptomları ile Birlikte)</b>	
Diyabet	>200 mg/dl

## 2.1.7. AKUT KOMPLİKASYONLAR

### 2.1.7.1. DİYABETİK KETOASİDOZ

DKA, insülin eksikliğinin ve stres hormonlarının artışı sonucu gelişen karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu olup acil insülin ve intravenöz sıvı tedavisi gerektiren, ciddi kontrolsüz bir diyabet durumudur. Hiperglisemi, hiperketonemi ve metabolik asidozla karakterizedir. Birçok tip 1 diyabetli vakada ilk başvuru DKA tablosuyla olur. Avrupa ve Kuzey Amerika'da

vakaların %15-70'i DKA ile başvurmaktadır. Beş yaş altı ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde sıklık daha fazladır (1, 2, 37).

DKA öncelikle diğer asidoz yapan nedenlerden (hipoglisemi, üremi, laktik asidoz, salisilat zehirlenmesi, kafa içi lezyonlar, gastroenterit vb.) ayırt edilmelidir. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi tipik diyabet semptomlara yorgunluk ve letarji eşlik edebilir. Başlangıçta belirtiler ailenin fark edemeyeceği kadar hafif olabilir. Daha sonra metabolik bozukluk hızla ilerler ve hasta kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, kussmaul solunum, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, şuur bulanıklığı ve komaya kadar giden tabloyla başvurabilir. Ateş eşlik eden enfeksiyona bağlı görülebilir.

Klinik bulgularla birlikte;

Hiperglisemi: >300 mg/dl

Ketonemi

Asidoz: Ph < 7,3

Düşük bikarbonat düzeyi: <15 meq/L

Glukozüri ve ketonüri varlığı DKA tanısı koydurur.

Serum sodyum ve potasyum düzeyleri düşük, normal veya yüksek bulunabilir. Hiperglisemi serum sodyum düzeyinin azalmasına yol açacağından (kan glukozunda 100 mg/dl' lik artış serum sodyumunu 1,6 meq/L azaltır) değerlendirmede bu durum dikakate alınmalıdır. Tedaviyle serum potasyum düzeylerinin düşmesi beklendiğinden yakın izlenmelidir. DKA' da başlıca artan keton cismi beta- hidroksibütirattır. İdrarda keton cisimlerinin ölçümünde kullanılan nitroprussid sadece asetasetatla reaksiyona girer.  $\beta$  -OHB/ asetoasetat oranı 3/1 bazen 8/1 gibi yüksek olduğu ve tedaviyle  $\beta$  -OHB asetoasetata dönüştüğü için klinik düzelmeye karşın keton cisimlerinde artış görülür. Bu bulgu tedaviyi yanlış yorumlandırmamalıdır. Bu nedenle kanda  $\beta$  -OHB düzeylerinin ölçümü tedavinin takibinde daha yararlıdır. Yine DKA'da lökosit sayısı 20.000-30.000/ mm<sup>3</sup> 'e çıkabilir. Ancak eşlik edebilecek enfeksiyon varlığı açısından araştırılmalıdır. Ayrıca hastalarda non-spesifik amilaz yüksekliği görülebilir (1, 38-40).



### 2.1.7.2. BEYİN ÖDEMI

Beyin ödemi DKA'un en ciddi komplikasyonudur. DKA ataklarının %1-2'sinde görülür, morbidite ve mortalitesi yüksektir. Ortaya çıkış zamanı genellikle tedavinin başlatılmasından sonraki 4-12 saat arasındadır. Hastada uyarıcı belirtiler olarak baş ağrısı, letarji, inkontinans, nöbetler, pupilla değişiklikleri, kalp hızının azalması ve kan basıncının artması görülür (1, 2, 39). Retrospektif çalışmalar, beyin ödeminin >4 l/m<sup>2</sup>/24 saat veya tedavinin ilk 4 saati içerisinde >50 ml/kg miktarında sıvı uygulanmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yakın bir zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada DKA ile ilişkili beyin ödeme sahip çocukların kontrol gruplarına göre daha düşük başlangıç PCO<sub>2</sub> değerlerine ve daha yüksek serum üre konsantrasyonlarına sahip olduklarını göstermiştir. Bikarbonat bolus uygulaması da beyin ödemiyle ilişkili bulunmuş ve bu da DKA'lu çocuklarda bikarbonat tedavisinin, çoğu zaman, kontrendike olduğunu ortaya koymuştur. Beyin ödemi gelişiminin fizyopatolojik temeli tam olarak anlaşılmamıştır. Bu komplikasyon DKA tedavi kılavuzlarına titizlikle uyulmasına rağmen bile oluşabilmektedir. Hastalarda tedavi başlatılmadan önce de beyin ödemi gelişebilmektedir. Beyin tomografisi çoğu DKA'lu hastanın artmış kafa içi basıncı belirtilerine sahip olduğunu düşündürmektedir (39).

### 2.1.7.3. HIPOGLİSEMİ

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Diyabetin geç komplikasyonlarını önlemek amacıyla günümüzde optimal glukoz kontrolünün sağlanmaya çalışılması Tip 1 DM'de hipoglisemi riskini artırmıştır. Başlıca hipoglisemi nedenleri insülin enjeksiyon hataları, beslenme ya da egzersizle ilgili düzensizliklerdir. Bazı hastalarda gelişen insülin antikoru insüline bağlanır ve insülin rezervuarı gibi hareket ederek geç postprandial saatlerde hipoglisemiye neden olabilir. Başlıca semptom ve bulguları nöroglükopenik (halsizlik, baş ağrısı, davranış değişikliği, uyuklama, konsantrasyon güçlüğü, konvulziyon ve koma) ve otonom aktivasyon (açlık, solukluk, terleme, tremor, görme bulanıklığı, çarpıntı vb.) sonucu oluşur. Diyabetli çocuklarda kan glukozunda ani düşmeler sağlıklı kişiler için hipoglisemi kriteri olan 60 mg/dl altına inmeden de belirti verebilir (1).

## 2.1.8. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Diyabetin uzun dönem takibinde kötü metabolik kontrole bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Otoimmün disregülasyona, tedavi rejimine ve hiperglisemi durumuna bağlı olarak endokrin ve endokrin dışı patolojilerin de görülme sıklığı artar.

Diyabetin izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybına, sakatlık ve erken ölüm gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastaların uzun dönem izleminde gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması bu hastaların yaşam kalitelerinin artırılması açısından önem taşımaktadır (3, 32).

### 2.1.8.1. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Tip 1 DM'de uzun dönem sonunda görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturur. Prepubertal dönemde görülme sıklığı pubertal döneme göre daha düşüktür. Ayrıca tanıdan 5 yıl sonra metabolik kontrole bağlı olarak görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 5 yaşından önce diyabet tanısı alanların mikroalbuminüri ve retinopatisiz geçirdikleri süre 5 yaşından sonra tanı alanlara göre daha uzun bulunmuştur (3).

Son yıllarda uygulanan yoğun insülin tedavisiyle konvansiyonel insülin tedavisine göre komplikasyonlarda belirgin azalma görülmüştür.

Komplikasyonların gelişiminde temel patoloji hiperglisemidir. Buna bağlı birçok kimyasal yolakta aktivasyon gelişerek komplikasyonlar oluşur. Glisemik kontrol dışında diyabet süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon komplikasyonların gelişiminde diğer önemli faktörlerdir (3, 32, 41).

#### 2.1.8.1.1. DİYABETİK NEFROPATİ

Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedenlerinden biridir (3, 42-44). Tanıdan 25 yıl sonra görülme oranı %30-40 olarak rapor edilmiştir (3). Diyabetik nefropati albuminüri, hipertansiyon ve progresif böbrek fonksiyon kaybıyla karakterizedir. Glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi diyabet başlangıcından sonra ilk yıllarda ortaya çıkar ve glomerüler filtrasyon hızında

artış ile karakterizedir. Tip 1 DM'de hastaların %40'ında 5-10 yıl sonra idrarda albumin atılımı artmaya başlar (mikroalbuminüri). Diyabetik nefropatinin en erken klinik göstergesi mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri insidansı yaşla birlikte artar. 10-19 yaş arası erkeklerde yaklaşık %30 kızlarda %40 mikroalbuminüri epizodu görülmüştür. Erkeklerde kadınlara göre 1,7 kat daha fazla görülmektedir. Mikroalbuminüri her zaman ağır nefropatiye ilerlemez. Beraberinde hipertansiyon olması sadece mikroalbuminüriye göre daha kötü prognostik faktördür. Mikroalbuminürinin 6 yılda spontan ilerlemesi %50 olarak bildirilmiştir. Gerilemesinde etkili olan faktörler mikroalbuminüri süresinin kısa olması, HbA1c düzeyi düşüklüğü, hipertansiyon yokluğu, lipid düzeylerinin düşük olmasıdır. Sigaranın nefropati gelişiminde kolaylaştırıcı rol oynadığı bildirilmiştir. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda  $\geq 30\text{mg/gün}$  ( $\geq 20\text{mcg/dk}$ ), makroalbuminüri 24 saatlik idrarda  $\geq 300\text{mg/gün}$  ( $\geq 200\text{mcg/dk}$ ) olarak tanımlanmıştır (3, 4, 32, 41).

Diyabetik nefropati için risk faktörleri:

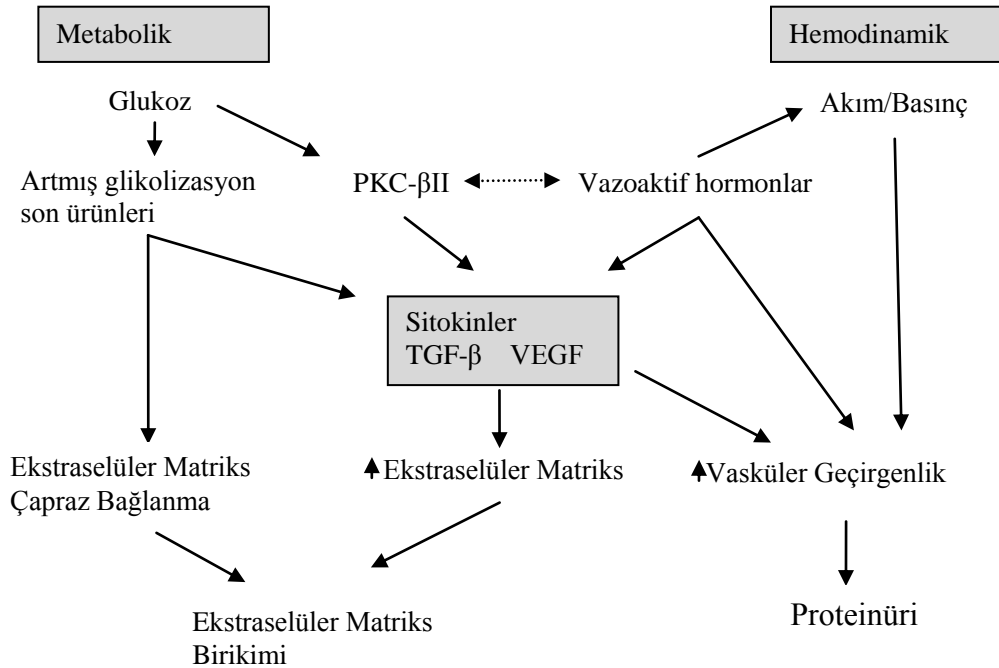
- Albuminüri
- Genetik yatkınlık
  - o Etnik köken
  - o ACE geni
  - o Aile öyküsü
- Tanı yaşı ve diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Kan basıncı kontrolü
- Dislipidemi
- Sigara
- Diyetteki protein miktarı

#### 2.1.8.1.1.1. DİYABETİK NEFROPATİ PATOGENEZİ

Diyabette renal mikrosirkülasyonda metabolik ve hemodinamik yollar arasında etkileşim vardır. Bu yolların inhibitörleri patojenik yolların anlaşılması ve diyabetik nefropatinin tedavisinde yeni yaklaşımların gelişmesini sağlamıştır. Diyabet kronik hiperglisemi durumudur ve glikoz bağımlı olaylar diyabetik

nefropatiyle ilişkilidir. Glukozun doku hasarındaki kronik etkisi glikolize proteinlerin (AGE) artmasıyla oluşur. AGE böbrekte birikir ve fonksiyonlarını bozar. AGE'lerin proteinlere çapraz bağlandığı, glomeruler disfonksiyona katkıda bulunduğu, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstraselüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. AGE birikimi glisemi düzeyiyle ve azalmış glomeruler filtrasyon hızıyla koreledir (2).

Diğer glukoz bağımlı yol poliol yoludur. İntraselüler glukoz miktarı artınca bir bölümü aldoz redüktaz tarafından sorbitole dönüştürülür. Yüksek sorbitol konsantrasyonu hücresel disfonksiyona neden olabilir. Bu teori insan ve hayvan çalışmalarında enzim inhibitörü kullanılarak test edilmiş fakat bağdaşmayan sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir hipotezde protein kinaz C enzim aktivasyonunun glomerul gibi çeşitli diyabetik dokularda artmasıyla ilişkilidir. LY333531 protein kinaz C inhibitörü olup diyabetik farelerde uygulanarak hiperfiltrasyon ve albuminüriyi önlediği görülmüştür (2, 42).



Şekil 2: Diyabetik nefropati patogenezinde metabolik ve hemodinamik faktörlerin ilişkisi

Diyabetik nefropati sadece renal fonksiyon anormalliklerinden oluşmaz, patolojik değişiklikler de gelişir (ekstraseluler matriks birikimi gibi). Prosklerotik sitokin olan transforming growth faktör (TGF- $\beta$ ) glukoz, AGE ve vazoaaktif hormonlar tarafından uyarılarak diyabetik nefropati gelişiminde asıl rolü oynar. Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) gibi diğer sitokinlerin de diyabetik nefropatideki rolü halen araştırma konusudur (42). Yapılan epidemiyolojik ve ailesel çalışmalarda ailesel nefropati kümelenmesinin olduğu bir grup hasta gösterilmiştir (44).

#### 2.1.8.1.1.2. DİYABETİK NEFROPATİDE MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Diyabetik nefropatideki yapısal değişiklikler tüm böbrek bölümlerini etkileyebilir. Bu değişiklikler spesifik veya nonspesifik olabilir. Bu morfolojik değişiklikler Tablo-II'de verilmiştir (21).

Tablo II: Diyabetik nefropatide morfolojik değişiklikler

Glomeruler lezyonlar
Kapiller bazal membran kalınlaşmaları
Diffuz glomeruloskleroz
Noduler glomeruloskleroz
Renal vasküler lezyonlar
Renal ateroskleroz ve arteriyoskleroz
Pyelonefrit
Akut ve kronik pyelonefrit
Nekrotizan papillit

#### 2.1.8.1.1.3. DİYABETİK NEFROPATİ İZLEMİ

Mikroalbuminürinin tanımlanması ve taranması diyabetik nefropatinin tanımlanması ve seyrinde önemli bir basamaktır. Persistan albuminüri diyebilme için 3-6 aylık periyot içerisinde birbirini izleyen 3 idrar tetkikinde albuminüri (300mg\24sa. veya >20 mcg\dk ) saptanması gerekir. Tarama testlerinde geniş

toplum taramalarında sabah ilk idrar örneğinde albumin\kreatinin oranının ölçümü daha kullanışlıdır. Ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon gibi diğer mikroalbuminüri nedenlerinin dışlanması gereklidir.

Çocuklarda mikroalbuminüri taranmasında önerilen;

Prepubertal başlangıç gösteren diyabet; başlangıçtan 5 yıl sonra veya 11 yaşında veya pubertede ve daha sonra yılda 1 kez

Pubertal başlangıç gösteren diyabet; başlangıçtan 2 yıl sonra ve daha sonra yılda 1 kez şeklindedir. Yapılan çalışmalarda ısrar eden mikroalbuminürinin kaybolabileceği gösterilmesi nedeniyle anormal tarama testleri yinelenmelidir (2, 21).

#### 2.1.8.1.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetiklerin yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle diyabetik retinopatiye (DR) bağlı görme kayıpları körlük nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. DR tip 1 DM de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Normal popülasyona göre diyabetiklerde kör kalma riski 29 kat daha fazladır. Diyabet süresi 30 yılı aşanların % 12' sinde retinopatiye bağlı körlük görülmektedir. Tip 1 DM lilerde çoğunlukla hastalığın ilk 5 yılında ve puberteden önce görülmez. Puberte DR gelişiminde başlıca rolü oynamaktadır. Pubertesi gelişmiş çocukta DR görülme sıklığı puberte öncesi çocuğa göre 4,8 kat daha fazladır. Körlük ilerleyici retinopati ve anlamlı maküler ödemin sonucu olarak görülür. Metabolik kontrol retinopatinin başlamasını geciktirmekte veya başlamış olan ilerleyişi durdurmaktadır (1, 2, 3).

DR proliferatif ve non-proliferatif olarak iki evreye ayrılır. Nonproliferatif DR (NPDR) hastalığın geç 1. dekadında ortaya çıkar. Retinal vasküler anevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak eksuda ile karakterizedir. Retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilitede artış ve retinal kan akımında değişiklikler patofizyolojik mekanizmaları oluşturur. NPDR evresindeki lezyonlar retina içine sınırlıyken Proliferatif DR (PDR) evresindeki lezyonlar retinayı aşmış vitreus içine doğru da gelişir. NPDR evresindeki lezyonlara ek olarak neovaskülarizasyon, fibröz doku proliferasyonu, retina önü ve vitreus kanamaları,

retinal traksiyonlar, retina dekolmanı ve neovasküler glokom görülür. PDR' si olan olgularda görme kaybı riski yüksektir (2,3).

#### 2.1.8.1.2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ İZLEMİ

Diyabetli hastalar tanı anında görme şikayeti olmasa bile göz muayenesine gönderilmeli ve periyodik olarak yılda bir kez göz dibi muayenesi tekrarlanmalıdır. Puberte ve sonrasında 4-6 ayda bir bakılmalıdır (2).

#### 2.1.8.1.3. DİYABETİK NÖROPATİ

Çocukluk ve adolesan yaş grubunda görülmesi nadirdir. Metabolik kontrolü kötü olanlarda bulguların daha çok genç erişkin dönemde görülebileceği bildirilmektedir. Türkiyede diyabetik nöropati prevalansı için yapılan çalışmalardan Efe B. ve arkadaşları nöropati sıklığını %62 olarak bulmuşlardır. Oşar Z. ve arkadaşları yaptığı çalışmada 1073 diyabetli vaka incelenmiş ve nöropati sıklığını %58 olarak bulmuşlardır (3, 45).

Diyabetik nöropati patogeneğinde esas faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir. Periferik sinirlerde ısrarlı hiperglisemi, metabolik ve vasküler bozukluklara neden olmakta ve sinir fibrili bozukluğu görülmektedir (45).

Diyabetik nöropati tüm periferik sinirleri etkiler: ağrı lifleri, motor nöronlar, otonom sinirler. Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati şeklinde görülebilir (46). Semptomlar yavaş gelişmekle birlikte etkilenen sinire göre değişkenlik gösterir.

Elektromiyelografiyi de içeren elektrofizyolojik çalışmalar sinir fonksiyonlarının ölçümünde daha sensitif ve güvenilir yöntemlerdir. Bulgular genellikle sinir biyopsilerindeki morfolojik bulgular ile uyumludur (2).

#### 2.1.8.2. MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Çocukluk yaş grubunda özellikle 30 yaş altında görülmesi nadirdir. En sık görülen vasküler hastalıklar koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Sigara, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı

komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir (3, 41).

#### 2.1.8.3. ENFEKSİYON

Diyabetik hastalar hipergliseminin granülosit ve t-hücre fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olarak bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkındırlar. En sık kutanöz olmayan fungal enfeksiyonlar ve tipik olarak alt ekstremitte vasküler yetmezliği ve diyabetik nöropati ile alevlenen bakteriyel ayak enfeksiyonları görülür (2).

#### 2.1.8.4. DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

##### 2.1.8.4.1. LİPOATROFİ

İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize bir lezyondur. Hastaların %3 ünde görülmektedir. Tekrarlanan insülin enjeksiyon bölgelerinde ve aynı iğne ucunun uzun süre değiştirilmemesi sonucu görülür. Rekombinant teknolojiyle üretilen insülinlerin kullanımı ile sıklığı azalmıştır. Ancak yeni kuşak analoglar ile de geliştiği bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgelerinin düzenli rotasyonu ile lezyonlar birkaç yıl içinde düzelmektedir (1-3).

##### 2.1.8.4.2. LİPOHİPERTROFİ

Tekrarlanan enjeksiyon travmalarına ikincil gelişen ve enjeksiyon bölgelerinde görülen cilt altı yağ dokusunun hipertrofisi ile karakterize lokal reaksiyondur. Enjeksiyon bölgerinin yeterli rotasyonu yapılmaması sonucu oluşur. Bu bölgeler kozmetik problemlerin yanı sıra, kan şekeri kontrolünü de güçleştirmektedir (3).

##### 2.1.8.5. BÜYÜME ve GELİŞME PROBLEMLERİ

Diyabetlilerde yaşam süresinin artmasıyla birlikte diyabetli çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar bildirilmiştir. Ancak yeni insülin analoglarının tedaviye girmesiyle Mauriac Sendromu gibi ağır büyüme geriliği, hepatomegali, pubertede gecikme ile seyreden vakalar bugün nadir görülmektedir. Bununla birlikte iyi



metabolik kontrollü vakalarda bile pubertede gecikme ve büyüme geriliği bildirilmiştir.

Diyabetik çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberte öncesi hastalık süresi ile ilişkili olduğu ve pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir.

Yine patogenez ile ilgili olarak diyabette görülen çölyak hastalığı ve hipotiroidi üzerinde durulmuş, büyüme hormonu ve büyüme faktörleriyle ilgili bozukluklar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1).

#### 2.1.8.6. HİPERLİPİDEMİ

Diyabetlilerde kalitatif ve kantitatif lipoprotein anormallikleri ve lipoprotein metabolizmasında bozukluk vardır. İnsülin eksikliği sonucu lipoliz ve plazmada serbest yağ asitleri artar. Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalması sonucu VLDL ve şilomikronların plazmadan temizlenmesi güçleşir. En sık rastlanan dislipidemi örneği, hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğüdür. Erişkin hastaların her yıl, 2 yaşın üzerinde tanı alan olguların tanı anında lipid profilleri normal ise her 5 yılda bir rutin taranması önerilmektedir (1, 2, 21, 24).

#### 2.2. ADİPOZ DOKU

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanıma sahiptir.

Yağ dokusunun;

Enerji depolama

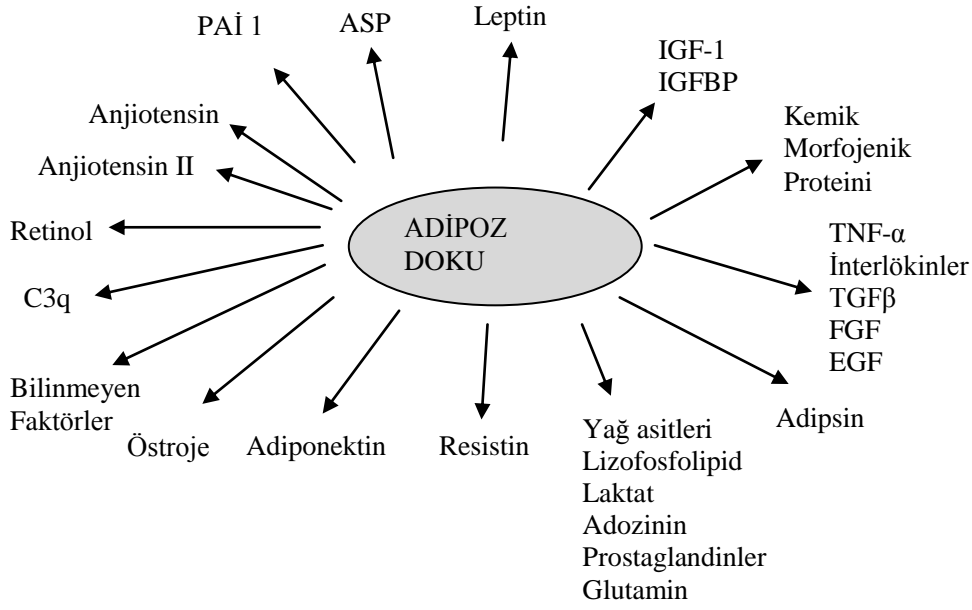
Yağda eriyen vitaminleri depolama

Fiziksel koruma

Isı üretimi

fonksiyonlarına ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir.

Adipositokinler içerisinde TNF- $\alpha$ , adiponektin, leptin, resistin, adipsin, kompleman faktör C3Q ve faktör B, interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HBEGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer alır (24, 47).



Şekil 3: Adipoz dokudan salgılanan adipositokinler

### 2.2.1. LEPTİN

Leptin, Latince leptos kelimesinden türetilmiş zayıflatıcı anlamına gelen, yağ hücresinde ve diğer birçok dokuda ob-gen tarafından üretilip plazmaya salınan bir hormondur. Bu hormon ilk olarak farelerde ağır obeziteye neden olan ob gen mutasyon ürünü olarak 1994 yılında tanımlanmıştır. Ob-gen ürünü olduğu için fizyologlar tarafından ob protein de denmiştir (5, 48).

Leptinin antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemdeki başlıca etkileri geniş olarak gösterilmiştir. Bu karmaşık biyolojik etkilerini çeşitli reseptörleri aracılığıyla düzenlemektedir (6).

#### 2.2.1.1. TARİHÇE

1953 yılında GC Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusu tarafından üretilen bir hormonun

olduğunu ilk defa belirtti. 1958 yılında GR Harvey vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonu ve bu hormonun yağ dokusundan salgılandığını ilk kez deneylerle göstermeye çalıştı. Yapılan hayvan deneyleri kanla taşınan bir hormonun varlığını ve sinyal molekülü olabileceğini gösteriyordu fakat bu madde henüz bulunamamıştı. 1959'da FX Hausberger genetik olarak obez farenin normal farenin kanındaki bir madde ile zayıfladığını gösterdi. 1994 yılında J Fridman ve Y Zhang yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-gen'i izole ettiler. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi. Aynı yıl J Flier tarafından hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bulundu. 1996'da J Caro aşırı kilolularda kan leptin düzeyinin leptin reseptör mutasyonu nedeniyle yüksek olduğunu gösterdi. Aynı yıl leptinin hipotalamusa uygulanmasının besin alımını baskılayan NPY salgılanmasını azalttığı M Schwarts tarafından bulundu (5).

#### 2.2.1.2. LEPTİNİN YAPISI ve RESEPTÖRLERİ

Leptin 167 amino asit içeren, 16 kDa molekül ağırlığında yağ hücresi ve birçok dokudan salgılandığı saptanan, kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptittir. İnsanda leptin geni 7q31.3 bölgesinde bulunur. Ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak yağ hücresinde üretilir. Leptinin deri altı yağ dokusu hücrelerinde mRNA miktarı visceral yağ dokusuna göre iki kat daha fazladır.

Salgılanması B3 adrenerjik reseptörler aracılığıyla olur. Leptin plazmada ve diğer dokularda RIA yöntemiyle ölçülebilir. Normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeylerindedir (1, 5).

Leptinin özellikle beyaz, daha az olmak üzere kahverengi yağ dokusu hücrelerinde sentezlendiği saptanmıştır. Vücut yağ dokusu kitlesinin, vücudun alt-üst bölgelerinde ya da visceral yağ dokusu olarak dağılmasının serum leptin düzeylerini etkilemediği, leptinin total vücut yağ dokusu kitlesini yansıttığı saptanmıştır (7).

Leptin etkisini özel reseptörleri aracılığıyla gösterir. Reseptörleri hem periferde hem merkezi sinir sisteminde bulunur. Leptin reseptörleri sınıf 1 sitokin reseptör superfamilyasındandır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemindeki gibi,

hematopoetik ve immun sistemler de dahil olmak üzere periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Leptin reseptörlerinin en az 5 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörünün hücre içi kısa ve hücre dışı uzun olmak üzere iki kısmı vardır. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Leptinin santral etkilerinin yanında bu reseptörlerin dokulardaki varlığı leptinin bu hücreler ve dokular üzerinde direkt etkisinin de olduğunu göstermektedir (5, 6).

İki ayrı formda leptin reseptörü izole edilmiştir. Uzun formdaki reseptörlerin yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve bu reseptörün birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Uzun reseptör izoformu büyük bir ekstrasellüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran kısım ve oldukça kısa bir intra sellüler kısım olmak üzere üç farklı yapıya sahiptir. Uzun reseptör formu insanlarda da vardır ve henüz önemi anlaşılamayan polimorfizimlere sahiptir. Kısa reseptör izoformunda reseptörün hidrofobik transmembran kısmı yoktur. Bu izoform muhtemelen leptin reseptörünün çözülebilir bir formudur. Kısa formdaki reseptörlerin beynin koroid pleksus, leptomeninks gibi alanlarında yerleştiği ve leptinin taşınmasında rol aldığı gösterilmiştir (49).

### 2.2.1.3. LEPTİN SEKRESYONU

Leptin pulsatil ve sirkadian ritm ile salgılanır. Öğleden sonra en düşük seviyede olup gece yarısından sonra pik yapar. Leptin salgılanmasında sirkadian ritmi kontrol eden faktörler uyku, uykuya bağlı artmış glukoz, insülin ve büyüme hormonu konsantrasyonlarıdır. Artmış yağ dokusu leptin salgılanmasındaki gece gündüz değişikliklerini azaltır. Salgılanmadaki bu değişiklikler erkeklerde bayanlardan daha fazladır. Sirkadian ritm vücut ısısının ve hedef dokularda leptin sensitivitesinin kontrolünü sağlar (3).

Leptin ekspresyonu sadece adipoz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır. Diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleiotropik etkiler yapar. Leptinin yarı ömrü insanda yaklaşık 25 dakika, sıçanda 3 ile 10 dakika arası, farelerde ise 1-3 saat arasındadır. Rodent ve insanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar

tarafından itrah edilir. Leptinin kan konsantrasyonunun vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu biliniyor. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir (6).

Normal hayvanlarda plazma leptin düzeyi rejim yapmakla, açlık halinde, soğuk havada, adrenalin enjeksiyonu ile azalır. Tekrar besin verme, glukokortikoidler ve insülin ise leptin düzeyini artırır. İnsanda rejimli zayıflama leptin düzeyini düşürür. Başlangıçtaki zayıflamadan sonra vücut ağırlığı stabilize olunca bazı kimselerde leptin düzeylerinin tekrar arttığı kaydedilmiştir. İnsanda total açlık halinde 12. saatte leptin düzeyi düşerek 36. saatte en düşük değere iner. İnsanda insülin verilmesi kısa sürede leptin düzeyini etkilemez ancak günlerce süren bir hiperinsulinemi leptin salınımını uyarır (50).

İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör leptin düzeylerini artırırken beta 3-adrenerjik agonistler veya cAMP azaltır. Sigara adrenerjik aktivasyona bağlı leptin düzeyini düşürürken hiperadrenerjik durum olan hipertiroidizm insanlarda leptin düzeyini etkilemez (49).

Yağ dokusunda leptin üretimini artıran ve azaltan faktörler Tablo-III'de verilmiştir (5):

Tablo III: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk
İnsülin	Egzersiz
Glukokortikoid	Noradrenalin
Deksametazon	Testesteron
$\alpha$ -MPT (Metil-P-Tirozin)	Tiyazolidin
TNF- $\alpha$	

#### 2.2.1.4. LEPTİNİN İNSAN ve MEMELİLERDE FONKSİYONLARI

Leptinin insan ve memelilerdeki fonksiyonlarını aşağıdaki gibi maddeler halinde sıralayabiliriz (5):

- 1.Beslenme davranışını düzenler
- 2.Metabolizma hızını ayarlar
- 3.Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar
- 4.Anjiyogenezi sitimule eder
- 5.Termoregulasyonda rol alır
- 6.Büyüme ve gelişmede rolü vardır
- 7.Üreme ve hematopoeziste etkilidir.
- 8.Sempatik aktivitede artışa neden olur.

#### 2.2.1.5. FETUS ve YENİDOĞANDA LEPTİN

Leptin fetusta plasenta ve fetal dokularda üretilir. 18. gestasyonel haftada kord kanında saptanır. Dramatik yükseliş gösterdiği 34. gestasyonel haftaya kadar çok düşük düzeyde seyrederek. Bu artış yağ dokusu ve vücut ağırlığındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Yaşa göre düşük doğum ağırlığı olan ve intrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde leptin düzeyleri düşüktür. Aynı vücut ağırlığındaki kız ve erkek bebeklerde leptin düzeyleri eşittir. Leptinin intrauterin görevi açlık olmamakla birlikte yağ dokusu ve vücut ağırlığındaki artışı düzenlemek, hemopoez ve lenfopoezi uyarmaktır (3).

#### 2.2.1.6. ÇOCUK ve ADOLESANDA LEPTİN

Uzun verilere dayanarak leptin erkeklerde puberte öncesi yükselir ve pubertenin başlamasıyla azalır. Prepubertal ve pubertenin bütün evrelerinde leptin seviyeleri kızlarda erkeklerden daha yüksektir. Leptin düzeyleri kızlarda erkeklerden farklı olarak puberte boyunca artış gösterir.

Androjenler leptin sekresyonu ve leptin mRNA üretimini inhibe eder. GnRH agonisti ile serum testosteronunun baskılanması serum leptin konsantrasyonlarını artırır. Gecikmiş pubertede testosteron tedavisi serum leptin düzeylerinde azaltmayla orantılı olarak vücut yağını azaltır.

Östrojen leptin üretimini uyarır. Overleri alınmış farelerin düşük kan leptin düzeyleri, subkutanöz ve retroperitoneal yağ dokularında azalmış ob gen ekspresyonu vardır.

Menstruel siklusun luteal fazında folikuler faza göre serum östradiol ve leptin düzeyleri yüksektir. FSH ile östradiol salınımında artış kan leptin düzeylerini artırır.

Cinsiyet hormon konsantrasyonları leptin düzeylerinde cinsiyet farkını kısmen açıklarken prepubertal dönemde kızlarda yüksek olduğunun nedenini açıklayamaz. Leptin adipositlerden salgılanır ve sayı ve boyut olarak artmış adipositler serum leptin konsantrasyonunu da artırır. Kızlar erkeklerden daha büyük oranda yağ kitlesine sahiptir. Leptin mRNA ekspresyonu ve üretimi yağ kitlesi oranıyla doğrudan ilişkilidir (3).

#### 2.2.1.7. LEPTİN ve DİYABET

İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülerek doygunluk hormonu olarak kabul edilmiştir. Ancak insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonu üzerine akut etkisinin olmadığı gösterilmiştir (6).

Uzun süreli hiperinsülinemide plazma leptin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Leptin yokluğunda hayvanlarda ve insanlarda obezite ve tip 2 diyabet geliştiği bilinmektedir. Leptinin tip 2 diyabette insüline direnç gelişiminde rolü vardır.

Leptinin insülinin bazı fonksiyonlarını antagonize ederek ve şişmanlarda insülin direncine neden olarak diyabet gelişmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (7).

#### 2.2.2. ADİPONEKTİN

Adiponektin lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen, adipositlerden salgılanan protein yapıda bir hormondur. 1995 yılında ACRP olarak isimlendirilmiştir. (GBP28, adipoQ ya da ACRP30 olarak da bilinir). 244 aminoasitli protein olup moleküler ağırlığı 30 kDA'dur. Adiponektin 'most abundant gene transcript-1' olarak adlandırılan ve kromozom 3q27 bölgesinde yer alan gen tarafından kodlanır. TNF- $\alpha$ , kollajen VIII, X ve kompleman C1q ile yüksek yapısal benzerlik gösterir (11,12,51,52).

Adiponektin yapısı N-terminalde sinyal peptid, kısa değişken bölge, kollajenöz bölge ve C1q benzeri C-terminal globüler bölge olmak üzere 4

bölgeden oluşur. Başlıca yüksek, orta ve düşük molekül ağırlıklı olmak üzere 3 izomerden oluşur. yüksek moleküler ağırlıklı, intraselüler adiponektinin başlıca komponentini oluştururken dolaşan adiponektin düşük moleküler ağırlıklıdır.

Adiponektin reseptörlerinin yapısı yakın bir zamanda ortaya çıkarılmıştır ve iki izoformu tanımlanmıştır. AdipoR2 esas olarak karaciğerden salınırken AdipoR1 esas olarak çizgili kaslardan salınmaktadır. Her iki AdipoR1 ve AdipoR2'de G-proteini çift reseptörleriyle benzerlik gösteren yedi transmembran bölgesi bulunmaktadır (11, 53, 54).

#### 2.2.2.1. ADİPONEKTİN ve DİYABET

Adiponektin adipoz dokudan salgılanan potansiyel insülin sensitizasyonu özelliği olan sekretuar bir proteindir (55). İskelet kasında glukoz uptake'ini artırarak insülin duyarlılığı sağlar. Bu etki karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda artış glukoz üretiminde inhibisyonla devam eder. Glikoliz ve glikojen sentezi ise etkilenmez. Sonuç olarak adiponektin düzeyleri insülin rezistansında ve tip 2 diyabette düşük bulunur.

Yapılan bazı çalışmalarda tip 1 diyabetli çocuklarda adiponektin düzeyi kontrol grubu ve tip 2 diyabet grubuna göre yüksek bulunmuş. Bu da tip 1 diyabetli hastalarda insülinin adiponektin sentez ve sekresyonu üzerindeki etkisine bağlanmış. İnsülinin adiponektin sentezini baskıladığını gösteren invitro çalışmalar olmakla birlikte uzun süreli insülin tedavisi sonrası adiponektin düzeylerinde değişikliğin olmadığını gösteren çalışmalarında olduğu belirtilmiş.

Barnes ve arkadaşlarının demografik olarak benzer 440 tip 1 diyabetli ve kontrol grubunu karşılaştırarak yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyleri kontrol grubunda yüksek bulunmuş (56). Yine Leth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetlilerde adiponektin yüksekliğinin biyoaktif form olan yüksek molekül ağırlıklı subgrubun artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu subgrubun cinsiyet ve diyabetik nefropatiden etkilenmediğine değinilmiştir (57).

Son çalışmalarda insülin direnci ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyleri tip 1 diyabetli hastalarda yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabetli hastalarda bu yüksekliğin nedeni henüz aydınlatılamamıştır (24).



#### 2.2.2.2. ADİPONEKTİN ve OBEZİTE

Plazma adiponektin düzeyleri obezlerde düşük bulunmuştur. Farelerle yapılan çalışmalarda yağlı diyetin adiponektin düzeylerini azalttığı, kalori kısıtlamasının da arttırdığı gösterilmiştir. Adiponektin artışının adipoz dokunun dışardan enerji alımına verdiği adaptif cevap sonucu olduğu belirtilmiştir. Endüstriyel batı toplumlarında görülen kronik yüksek yağ oranlı diyetle plazma adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Yine kaynaklarda parsiyel gastrik cerrahi geçiren obez vakalarda kilo kaybıyla birlikte adiponektin düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (11).

Metabolik sendromda adiponektinin patofizyolojik rolü çok iyi açıklanmıştır. Obez ve tip 2 diyabetli Pima yerlileri ve Kafkaslarda plazma adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. Hipoadiponektineminin derecesi glukoz intoleransı ve obeziteden ziyade insülin direncinin ve hiperinsülineminin derecesiyle ilişkilidir (58).

Hipoadiponektinemi yapan durumlar (24):

- Adiponektin geninde genetik varyasyon
- Obezite
- İnsülin rezistansı
- Tip 2 diyabet
- Metabolik sendrom
- Dislipidemi
- Kardiyovasküler hastalık
- Hipertansiyon
- Seks hormonları (androjen, testesteron)
- Oksidatif stres
- Karbonhidrattan zengin diyet

Adiponektin artışı yapan durumlar:

- İlaçlar
- TZDs
- Anjiyotensin-II reseptör blokeri
- Anjiyotensin converting enzim inhibitörü
- kalp yetmezliği

- Böbrek yetmezliği
- Kilo kaybı
- Beslenme
- Soya proteini
- Yağlar

### III. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde takip edilen 41 tip 1 diyabetli hasta alındı. Kontrol grubu polikliniğimize başvuran tamamen sağlıklı 40 çocuktan oluşturuldu. Tip 1 diyabetli hastaların 21'i (%51,2) kız, 20'si (%48,8) erkekti. Kontrol grubunun 23'ü (%57,5) kız, 17'si (%42,5) erkekti. Hasta grubunun ortalama yaşı  $13,0 \pm 3,8$  iken kontrol grubunun ortalama yaşı  $13,0 \pm 3,7$  idi.

Vaka ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri kaydedilerek karşılaştırmalar yapıldı. Tip 1 diyabetli hastalar kendi aralarında 5 yıl ve altında tanı ve 5 yıl üstünde tanı olarak gruplandırıldı. Vakaların 29'u (%70,7) 5 yıl ve altında tanı olup 12'sinin (%29,3) 5 yıl üstünde tanısı mevcuttu. Vaka ve kontrol grubu kendi aralarında puberte öncesi ve puberte dönemi olarak iki gruba ayrıldı. Vaka grubunda 6'sı (%14,6) puberte öncesi iken, 35'i (%85,4) puberte dönemindeydi. Kontrollerin 8'i (%20,0) puberte öncesi iken, 32'si (%80) puberte dönemindeydi.

#### 3.2. ARAÇ-GEREÇLER ve LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Hastaların cinsiyet ve puberte durumları kaydedildi. Diyabet süreleri ve VKİ leri hesaplandı. Hasta ve kontrollerin VKİ ve puberte durumlarına göre etkilenim açısından adipoz dokudan salınan faktörlerin düzeylerinin ölçülmesi planlandı. 5 yıldan fazla süreli tanı hastaların daha az süreli tanı hastalarla metabolik kontrol ve komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırılması planlandı. Hasta ve kontrollerin değerlendirilmeleri yapılmadan önce velilere çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları (EK-1 de sunulmuştur) dolduruldu, imzaları alındı.

Çalışmaya alınan tüm olguların;

-Cinsiyet, yaş, ağırlık, boy ölçüldü.

-VKİ = ağırlık(kg) / boy (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı.

-Puberte değerlendirilmesi Tanner evrelemesine göre yapıldı.

-Bazı sosyodemografik özellikleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan vakaların;

-Diyabet süreleri not edildi.

-Arteriyel tansiyonları civalı manometre ile ölçüldü.

-Hastalardan kan lipid parametreleri ve HbA1c düzeyleri için 4 ml kan sabah aç karnına 3 ay aralarla 3 kez alınarak aynı anda biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Alınan sonuçların ortalama değerleri hesaplandı

-Total kolesterol: Enzimatik endpoint kolesterol oksidaz-peroksidaz metodu ile ölçüldü.

-Trigliserid: Enzimatik- kolorimetrik gliserol 3 fosfat oksidaz-peroksidaz metodu ile ölçüldü.

-HDL: Çöktürmesiz enzimatik kolorimetrik metod ile ölçüldü.

-LDL: Friedwald formülü ile hesaplandı.

-HbA1c: Kromatografik/fotometrik metod ile ölçüldü.

.

-Hastaların 24 saatlik idrar örnekleri 3 ay aralarla 3 kez alınarak Roche Diagnostic Moduler DPP otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle mikroalbumin düzeyleri ölçüldü. Üriner albumin atılım hızları mcg/dk cinsinden hesaplanarak gruplara ayrıldı. 20mcg/dk altındaki değerler normal grup olarak değerlendirildi. 20-200 mcg/dk olanlar mikroalbuminürik, 200mcg/dk üzerinde çıkan değerler makroalbuminürik grup olarak değerlendirildi.

-Retinopati açısından tüm vakaların göz hastalıkları hekimi tarafından 90 dioptri Volk lensiyle indirekt fundus muayeneleri yapıldı. Sonuca göre retinopatinin varlığı veya yokluğu belirtildi.

-Çalışmaya alınan tüm olguların kanları sabah 08.00- 09.00 saatlerinde açken 2 ml alınarak serumları santrifüj ile ayrıldı. Serumlar adiponektin ve leptin ölçümleri yapılana kadar -80°C' de saklandı.

-Adiponektin, "BioVendor Research and Diagnostic products" marka insan adiponektin ELİZA kit ile ELİZA yöntemiyle -80°C' de saklanan serumların eritilmesiyle aynı anda ölçüldü.

-Leptin, "DIAsource" marka insan leptin ELİZA kit ile ELİZA yöntemiyle -80°C' de saklanan serumların eritilmesiyle aynı anda ölçüldü.

### 3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmanın veri analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney-U testi kullanılarak gerçekleştirildi. İkili korelasyonlar için Pearson Korelasyon yöntemi uygulandı. P değerinin 0.05'ten düşük olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi.

### 3.4. ETİK DEĞERLENDİRME

Araştırmanın etik izni Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır. (Tıbbi etik kurul kararı EK-2 de sunulmuştur.)

#### IV.BULGULAR

Katılanların, hasta ve kontrol gruplarına göre sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo-IV’de sunulmuştur.

Tablo IV. Katılanların bazı sosyodemografik özellikleri

Özellikler	Vaka (n=41)		Kontrol (n=40)		Toplam (N=81)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	20	48,8	17	42,5	37	45,7
Kadın	21	51,2	23	57,5	44	54,3
<b>Eğitim düzeyi</b>						
Anaokulu	-	-	2	5	2	2,5
İlköğretim	23	56,1	22	55	45	55,6
Lise	16	39,0	9	22,5	25	30,9
Hiçbiri	2	4,9	7	17,5	9	11,1
<b>Annenin eğitim düzeyi</b>						
Okuryazar değil	1	2,4	5	12,5	6	7,4
İlköğretim	33	80,5	32	80,0	65	80,2
Lise	5	12,2	3	7,5	8	9,9
Yüksekokul	2	4,9	-	-	2	2,5
<b>Annenin gelir getiren işte çalışma durumu</b>						
Var	4	9,8	-	-	4	4,9
Yok	37	90,2	40	100,0	77	95,1
<b>Ailenin aylık geliri</b>						
Düşük	4	9,8	4	10,0	8	9,9
Orta	36	87,8	36	90,0	72	88,9
Yüksek	1	2,4	-	-	1	1,2

Katılanların %54,3’ü kız, %55,6’sı ilköğretim mezunudur. Annelerin %80,2’si ilköğretim mezunudur ve %95,1’i gelir getiren bir işte çalışmamaktadır. Ailelerin %88,9’u aylık gelir düzeylerini orta olarak belirtmişlerdir. Vaka ve kontroller arasında sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (*tüm değişkenler için  $p>0,05$* ).

Anne ve babada DM varlığı Tablo-V, çocuk ve ebeveynlerin VKİ’leri Tablo-VI’da verilmiştir.

Tablo V. Anne ve babada DM varlığı

Özellikler	Vaka (n=41)		Kontrol (n=40)		Toplam (N=81)	
	n	%	n	%	n	%
Annede tip 1 DM	-	-	1	2,5	1	1,2
Babada Tip 1 DM	-	-	-	-	-	-
Annede Tip 2 DM	2	4,9	3	7,5	5	6,2
Babada Tip 2 DM	-	-	2	5,0	2	2,5

Vakalarda annelerin ikisinde, kontrollerin annesinin üçünde tip 2 dm bulunduğu bildirilmiştir.

Tablo VI. Çocuklar ve ebeveynlerinin VKİ'leri

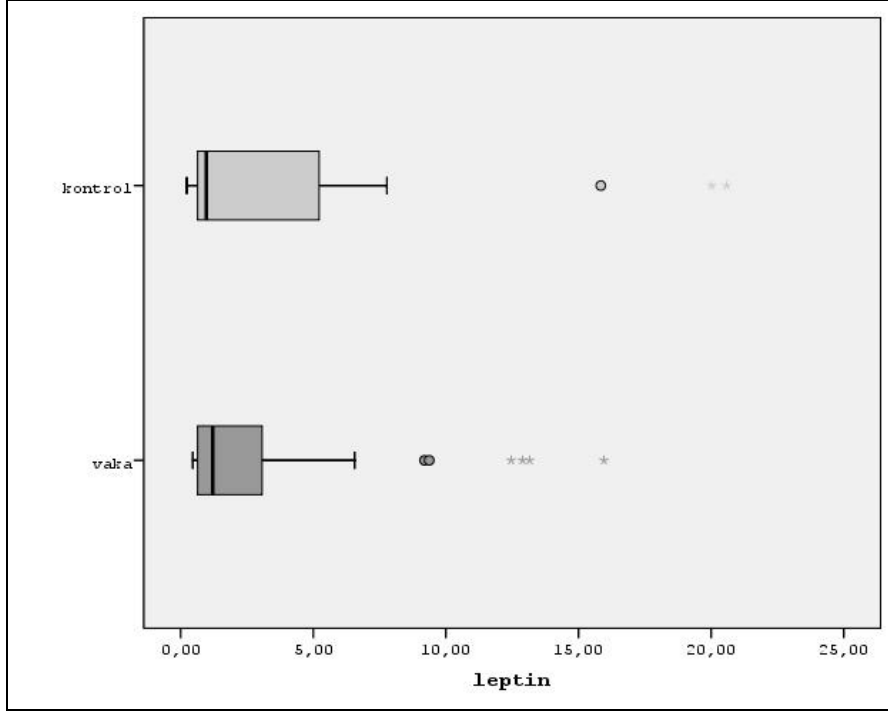
	VKİ (Ort ±ss)		
	Vaka	Kontrol	P
Çocuk	20,3 ± 4.2	20,3 ± 4.4	0,966
Anne	28,6 ± 5.2	29,3 ± 6.6	0,568
Baba	26,9 ± 4.2	28,6 ± 4.5	0,101

Her iki çalışma grubunda da çocuk ve ebeveynlerin VKİ'leri arasında anlamlı fark yoktur.

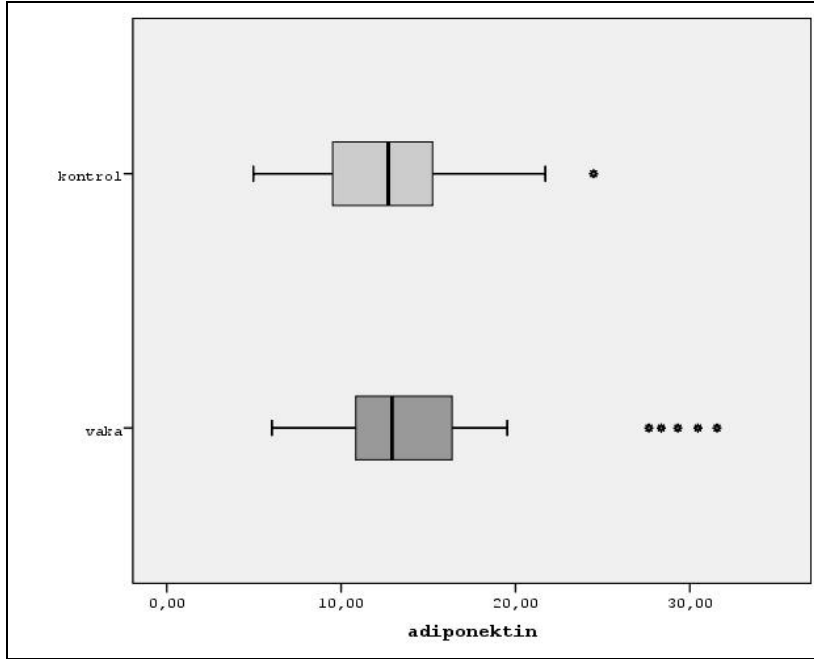
Tablo VII. Katılımcıların leptin ve adiponektin düzeyleri

	Leptin		Adiponektin	
	Ort ± ss	Min-mak	Ort ± ss	Min-mak
Vaka	3,3 ± 4,1	0,4 – 15,9	14,9 ± 6,3	6,0 – 31,5
Kontrol	3,5 ± 4,9	0,2 – 20,5	13,0 ± 4,4	4,9 – 24,4
P	0,610		0,120	

Vaka ve kontroller arasında leptin ve adiponektin düzeyleri farklı değildir. Çalışma gruplarındaki leptin ve adiponektin düzeyleri Şekil-4 ve 5'de ayrıca sunulmuştur.



Şekil 4. Vaka ve kontrollerde leptin düzeyleri



Şekil 5. Vaka ve kontrollerde adiponektin düzeyleri

Cinsiyete göre leptin ve adiponektin düzeyleri Tablo-VIII'de verilmiştir.



Tablo VIII. Vaka ve kontrol gruplarında leptin ve adiponektin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

	Vaka			Kontrol		
	Erkek	Kız	P	Erkek	Kız	P
Leptin	1,4±2,0	4,5±4,9	0,000	1,4±1,8	5,1±5,9	0,017
Adiponektin	13,6±4,9	16,2±7,3	0,375	12,8±5,4	13,1±3,7	0,594

Leptin düzeyleri hem vaka hem de kontrol grubunda kızlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır. Adiponektin düzeyleri ile cinsiyet arasında her iki grupta da fark yoktur.

Puberte durumuna göre leptin ve adiponektin düzeyleri Tablo-IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX. Vaka ve kontrollerde puberte durumuna göre leptin ve adiponektin düzeyleri

	Vaka			Kontrol		
	Puberte öncesi	Puberte	P	Puberte öncesi	Puberte	P
Leptin	0,8±0,3	3,4±4,3	0,083	1,5±2,2	4,0±5,3	0,035*
Adiponektin	16,9±8,1	14,6±6,0	0,439	14,1±4,0	12,7±4,5	0,361

Vaka grubunda leptin ve adiponektin düzeyleri ile pubertal durum arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, kontrol grubunda leptin düzeyleri pubertal dönemdeki çocuklarda prepubertal döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo X. Vaka ve kontrollerde cinsiyet ve puberte durumuna göre leptin ve adiponektin düzeyleri

		Vaka			Kontrol		
		Puberte öncesi	Puberte	P	Puberte öncesi	Puberte	P
Leptin	Erkek	0,6±0,2	1,7±2,3	0,290	2,2±2,7	1,1±1,3	0,721
	Kız	1,3±0,2	4,9±5,1	0,400	0,5±0,3	5,8±6,1	0,026*
Adiponektin	Erkek	15,2±3,9	13,2±5,2	0,385	13,4±4,9	12,6±5,8	0,799
	Kız	20,5±15,7	15,8±6,7	0,857	15,4±1,9	12,8±3,8	0,268

Vaka grubunda leptin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, kontrol grubunda leptin düzeyleri pubertal dönemdeki kız çocuklarında prepubertal döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte vaka ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında anlamlı bir fark yoktur.

Vakalarda bazı parametrelerin puberte durumuna göre değerleri Tablo XI’de sunulmuştur.

Tablo XI. Hastalarda puberte durumuna göre bazı parametreler

	Vaka (ort±ss)		P
	Puberte öncesi	Puberte	
Total kolesterol	165,1±30,3	162,6±35,3	0,685
HDL	55,2±26,1	53,8±15,0	0,825
LDL	80,3±31,2	90,1±31,4	0,618
Trigliserit	124,3±68,9	84,8±41,3	0,155
Sistolik TA	98,3±7,5	105,7±8,8	0,061
Diastolik TA	60,0±0,0	66,2±9,1	0,041
HbA1c	7,8±1,7	8,7±1,8	0,319

Vakalarda kan lipit parametreleri puberte durumuna göre değişmemektedir. Hemogloblin A1c düzeyleri de puberte durumundan etkilenmemektedir.

Vakalarda diyabet süresine göre bazı kan parametrelerinin düzeyi Tablo XII’de özetlenmiştir.

Tablo XII. Hastalarda diyabet süresine göre bazı parametreler

	Vaka (ort±ss)		P
	5 yıldan az	5 ve daha fazla	
Total kolesterol	166,2±34,5	155,1±33,8	0,398
HDL	56,0±18,2	49,3±11,4	0,234
LDL	90,3±32,9	84,6±27,6	0,557
Trigliserit	86,2±46,5	101,2±49,8	0,246
Sistolik TA	105,1±9,1	103,3±8,8	0,665
Diastolik TA	65,8±9,8	64,1±5,1	0,847
HbA1c	8,9±1,9	7,9±1,4	0,091
Leptin	2,9±4,0	3,1±4,5	0,841
Adiponektin	15,0±5,9	14,7±7,4	0,528

İncelenen tüm parametrelerin diyabet süresi ile anlamlı ilişkisi yoktur.

Bazı parametrelerin hastalardaki mikroalbuminüri düzeyine göre dağılımı Tablo-XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Hastalarda mikroalbuminüri düzeyine göre bazı parametreler

	Vaka (ort±ss)			P
	<20	20 – 200	>200	
Sistolik TA	103,9±8,8	120	110,0±0,0	0,120
Diastolik TA	64,7±8,6	70,0	75,0±7,0	0,097
HbA1c	8,3±1,5	11,8	12,6±1,8	0,020*
Leptin	3,1±4,2	3,2	0,4±0,0	0,053
Adiponektin	14,6±6,2	11,1	22,8±6,7	0,186

Hemoglobin A1c düzeyleri her üç grupta da yüksek olmakla birlikte, 24 saatlik idrardaki albumin düzeyi 200 mikrogramın üzerinde olduğu vakalarda anlamlı şekilde yüksek olarak belirlenmiştir.

Anne eğitimi ve aile gelir düzeyine göre HbA1c düzeyleri Tablo-XIV ve XV'de verilmiştir.

Tablo XIV. Vakalarda anne eğitim düzeyine göre HbA1c düzeyi

	Vaka		P
	İlköğretim ve altı	Lise ve üzeri	
HbA1c	8,8±1,8	7,6±1,7	0,096

Tablo XV. Vakalarda aile gelir düzeyine göre HbA1c düzeyi

	Vaka		P
	Düşük	Orta ve yüksek	
HbA1c	10,1±0,9	8,4±1,8	0,051

Anne öğrenim düzeyinin HbA1c düzeyine etkisi yoktur, aile gelir düzeyi düşük olanlarda orta ve yüksek olanlara göre HbA1c düzeyi anlamlıya yakın düzeyde yüksektir.

Anne, baba ve çocuk VKİ'leri ile leptin, adiponektin ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo-XVI ve XVII'de verilmiştir.

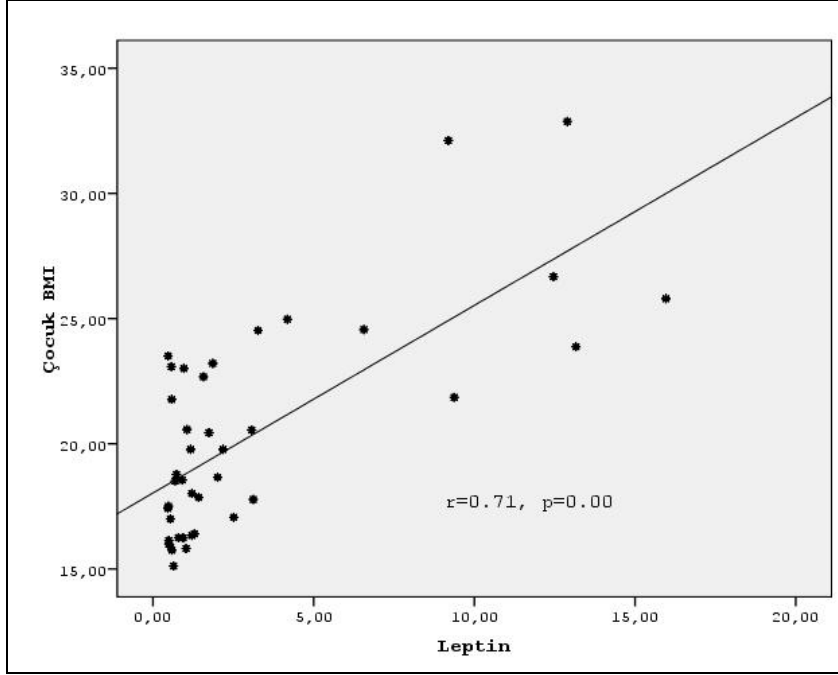
Tablo XVI. Vakalarda VKİ'leri ile HbA1c – leptin – adiponektin arasındaki korelasyonlar

	Anne VKİ	Baba VKİ	VKİ	HbA1c	Leptin	Adiponektin
Anne VKİ	r	0,12	<b>0,51</b>	0,13	<b>0,33</b>	-0,04
	P	0,43	<b>0,00</b>	0,41	<b>0,03</b>	0,77
Baba VKİ	r		0,21	-0,00	0,11	0,15
	P		0,17	0,97	0,49	0,32
Çocuk VKİ	r			-0,03	<b>0,71</b>	<b>-0,32</b>
	P			0,81	<b>0,00</b>	<b>0,03</b>
HbA1c	r				0,09	0,24
	P				0,55	0,11
Leptin	r					-0,23
	P					0,14
Adiponektin	r					
	P					

Tablo XVII. Kontrollerde VKİ'leri ile leptin – adiponektin arasındaki korelasyonlar

	Anne VKİ	Baba VKİ	VKİ	Leptin	Adiponektin	
Anne VKİ	r		<b>0,48</b>	<b>0,51</b>	<b>0,38</b>	<b>-0,30</b>
	P		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	<b>0,05</b>
Baba VKİ	r		<b>0,40</b>	<b>0,49</b>		-0,12
	P		<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		0,43
Çocuk VKİ	r			<b>0,71</b>		<b>-0,43</b>
	P			<b>0,00</b>		<b>0,00</b>
Leptin	r					<b>-0,31</b>
	P					<b>0,04</b>
Adiponektin	r					
	P					

Hastalarda, anne VKİ ile çocuk VKİ'leri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca anne ve çocuk VKİ'leri arttıkça hastalardaki leptin düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Bunun yanında hasta VKİ'leri ile adiponektin düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon vardır. Vakalarda VKİ ile leptin düzeylerinin korelasyonu Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Vakalarda VKİ ve leptin korelasyonu

Tablo XVIII. Vakalarda HbA1c, leptin, adiponektin, 24 saatlik idrarda albumin düzeyi ve günlük insülin düzeyi arasındaki korelasyonlar

		HbA1c	Leptin	Adiponektin	24 saatlik idrarda albumin düzeyi	Günlük insülin dozu (ü/kg)
HbA1c	r		0,09	0,24	<b>0,47</b>	0,24
	p		0,55	0,11	<b>0,00</b>	0,13
Leptin	r			-0,23	-0,13	0,17
	p			0,14	0,39	0,28
Adiponektin	r				<b>0,30</b>	-0,06
	p				<b>0,05</b>	0,68
24 saatlik idrarda albumin düzeyi	r					0,13
	p					0,42
Günlük insülin dozu (ü/kg)	r					
	p					

Kontrol grubunda anne, baba ve çocuk VKİ'leri arttıkça leptin düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Adiponektin düzeyleri baba

VKİ'nin değişiminden etkilenmezken anne ve çocuk VKİ'leri ile negatif yönlü ve anlamlı olarak değiştii belirlenmiştir.

Hastalarda HbA1c düzeyi ve 24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon vardır. Adiponektin düzeyleri ve 24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı sınırdaki korelasyon vardır.

## V. TARTIŞMA

Tip I diyabetli çocuklarda leptin ve adiponektin düzeyleri ile ilgili olarak son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda farklı bulguların elde edildiğini gözledik. Bu farklı bulguları kliniğimizdeki tip 1 diyabetli olgularla karşılaştırmak, bu olguların izleminde leptin ve adiponektinin yarar sağlayıp sağlamayacağını görmek için çalışmamızı planladık.

Leptinle vücut kitle indeksi ilişkisi iyi bilinmektedir. Çalışmamızda her iki çalışma grubunda çocuklar ve ebeveynlerinin VKİ'leri arasında anlamlı bir fark yok iken (Tablo-VI), hastalarda, anne VKİ'leri ile çocuk VKİ'leri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca anne ve çocuklarda VKİ'leri arttıkça hastalardaki leptin düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı gözlenirken (Tablo-XVI, Şekil-6), sağlıklı kontrol grubunda da VKİ'leri ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo-XVII). Genetik olarak leptin eksikliği bulunan obez farelere leptin verildiği zaman yiyecek alımlarının azaldığı, fizik aktivitelerinin arttığı, kilo kaybettikleri, glukoz intoleransının kaybolduğu ve diyabetlerinin düzeldiği saptanmıştır. Ancak obez insanlarda farelerin tersine leptin düzeylerinin yüksek saptanması obezlerde leptin etkisinin yetersiz olduğu ya da direncin olabileceğini akla getirmiştir. Böylece obez insanlarda yağ dokusu arttıkça leptin sentezi artmakta ancak doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yağ dokusu artışı devam etmektedir (7).

Taşcı'nın yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubunun VKİ'leri açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Aynı çalışmada leptin ile VKİ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir (24). Bu çalışma sonuçları ile çalışma sonuçlarımız paralellik göstermektedir. Verrotti ve arkadaşları çalışmalarında tip 1 diyabetli hastaları obez ve obez olmayan olarak 2 gruba ayırmış. Prepubertal ve pubertal obez olan diyabetli çocuklarda leptin düzeyleri obez olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunda da benzer farklılıklar saptanmış olup sonuç olarak obezitede literatürlerle de uyumlu olarak hiperleptinemi görüldüğü belirtilmiştir (59). Kamoda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin düzeyleri obez çocuklarda

yağsız ve insülin bağımlı diyabetli çocuklara göre belirgin yüksek bulunmuş ve yine tüm gruplarda leptin düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (60). Elde ettiğimiz sonuçlar obezlerde bulunan leptin etkisindeki yetersizlik ve leptine karşı gelişen dirence bağlı olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontroller arasında leptin düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Tablo-VII, Şekil-4). Diyabetli hastalarda leptin düzeyini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Uçkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda leptin düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (61). Karagüzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin düzeylerinde tip 1 diyabet ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır (62). Taşcı'nın yaptığı çalışmada da hastalar ve kontrol grubu arasında leptin düzeyi açısından farklılık gösterilememiştir (24). Luna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli kız ve erkeklerde normal sağlıklı popülasyona göre leptin düzeyleri yüksek bulunmuş olup bu farklılığın metabolik düzensizlik veya kronik hiperinsülinemiyle ilgili olabileceği belirtilmiş (63). Bideci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama leptin düzeyleri tip1 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin nedeni insülin tedavisine bağlanmıştır (64). Morales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip I diyabetli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum leptin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (9). Matarese ve arkadaşları obez olmayan diyabetik farelere leptin enjeksiyonunun insülin üreten beta hücrelerinin destrüksiyonuna yol açtığını ve otoimmün harabiyeti hızlandığını göstermişlerdir (65). Roden ve arkadaşları leptin düzeylerini tip 1 ve tip 2 diyabet vakalarında kontrol grubuna göre düşük olarak saptamışlardır. Diyabette uzun süreli fizyolojik insülin sekresyon kaybı bu düşüklüğün nedeni olarak gösterilmiştir (66). Çalışmamızla benzer ve farklı sonuçların olması leptinin diyabet üzerindeki etkisinin belirsizliğini ve bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Erişkin ve ergenlik dönemlerinde kadınlarda leptin düzeylerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kadınların daha fazla yağ dokusuna sahip olmaları ile açıklanmıştır. Postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre daha düşük leptin düzeyleri saptanması, leptin



metabolizmasının östrojen ve progesteron ile ilgili olduğunu akla getirmiştir. Ancak postmenopozal kadınlarda yağ dokusu kitleleri aynı olan erkeklerden daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır. Hipogonadizimli erkeklerde benzer VKİ ne sahip erkeklere göre 3 kat daha yüksek leptin düzeyleri ölçülmüştür. Aynı erkeklere testosteron verildiğinde leptin düzeylerinin normale dönmesi androjenlerin leptin sentezi üzerine baskılayıcı etkilerini akla getirmiştir (24). Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri hem vaka hem de kontrol grubunda kızlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo-VIII). Bu sonuç kızların erkeklerden fazla yağ dokusuna sahip olmaları ve androjenlerin leptin sentezi üzerine baskılayıcı etkisiyle açıklanabilir. Taşcı'nın yaptığı çalışmada da leptin düzeyi kızlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca leptin ile kız cinsiyet arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (24). Kiess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ eşleştirildiğinde leptin değerleri kızlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur. Puberteden sonra artan leptin değerleri kızlarda artmış VKİ ve artmış yağ dokusu ile ilişkili iken, erkeklerdeki bu artışın artan kas dokusu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (10). Rudberg ve arkadaşları kızlarda adipoz dokudan bağımsız leptin düzeylerinin erkeklerden yüksek olduğuna değinmişlerdir. Kız üreme hormonları bu durumu açıklamazken testosteronun izole adipositlerde leptin üretimini inhibe ettiği belirtilmiştir. Benzer vücut yağ yüzdesine sahip olmalarına rağmen erkeklerde testosteronun negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yine hiperandrojenizimli kızlarda leptin düzeyleri yüksek bulunmamıştır (67).

Bu çalışmada vaka grubunda leptin düzeyleri ile pubertal durum arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, kontrol grubunda leptin düzeyleri pubertal dönemdeki çocuklarda prepubertal döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo-IX). Taşcı'nın yaptığı çalışmada leptin düzeyi pubertal dönemde prepubertal döneme oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada leptin ile puberte arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla puberteden önce leptin düzeylerinin yükselip ve pubertenin başlangıcında pik yaptığı belirtilmiştir (24). Yine çalışmamızda vakalardaki leptin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubunda leptin düzeyleri pubertal

dönemdeki kız çocuklarında prepubertal döneme göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo-X). Blum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı çocuklarda tanner evre 2 'den sonra leptin düzeylerinin kızlarda artış gösterirken erkeklerde düştüğü belirtilmiştir. Erkeklerdeki leptin düzeyindeki düşüklüğün nedeni androjenlerin baskılayıcı etkisi ile açıklanmıştır (68). Ahmed ve arkadaşlarının sağlıklı çocuklarla yaptığı çalışmada leptin düzeyleri puberte öncesi kız ve erkeklerde benzer saptanmış ve her iki cinsiyette yaşla birlikte artış gösterdiği belirtilmiştir. Puberte sonrası leptin düzeyleri kızlarda artış gösterirken erkeklerde azaldığı saptanmıştır (69). Garcia-Mayor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prepubertal dönemdeki kız ve erkeklerde leptin düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir. Yine erkeklerde leptin düzeylerinin 10 yaşına kadar arttığı, testosteron salgılanmasının artması ile birlikte azaldığı gösterilmiştir (70). Uzun verilere dayanarak leptin erkeklerde puberte öncesi yükselir ve pubertenin başlamasıyla azalır. Prepubertal ve pubertenin bütün evrelerinde leptin seviyeleri kızlarda erkeklerden daha yüksektir. Leptin düzeyleri kızlarda erkeklerden farklı olarak puberte boyunca artış gösterir (3). Çalışmamızda pubertal evre içinde erkeklerin olmasına rağmen leptin düzeylerinin yüksek saptanması erken pubertal dönemdeki düşük androjen düzeylerinin etkisi ile ve pubertede pik yapmış vücut yağ kitlesi ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda kan lipit parametreleri ve HbA1c düzeyleri puberte durumundan etkilenmemiştir. Bunun nedeni çalışma grubunun sayıca az olması ve pubertal evrelemeye göre karşılaştırmaların istatistiksel anlamda yeterli yapılamaması ile ilgili olabilir. Diastolik tansiyon düzeyi pubertal dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo-XI). Taşcı'nın yaptığı çalışmada hastalarda HbA1c ve trigliserit düzeyi pubertal dönemde prepubertal döneme göre yüksek, HDL düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca sistolik ve diastolik tansiyon düzeyi pubertal dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (24).

Kiess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada leptin düzeyleri ile diyabet süresi ve ortalama HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamış (10). Yine Kamoda ve arkadaşları da serum leptin düzeyi ile diyabet süresi ve HbA1c arasında ilişki bulamamıştır (60). Kratzsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

leptin reseptörleri ile diyabet süresi ve HbA1c arasında belirgin korelasyon bulunmuştur. Leptin reseptörlerindeki bu artış kötü glisemik kontrolle ilişkilendirilmiştir (71). Yine yeni tanıli tip 1 diyabetli hastalarla yapılan bir çalışmada insülin tedavisi başlanmadan önce leptin düzeyleri düşük saptanmış ve metabolik dekompansemanın leptin ekseninde dramatik etkileri olduğu belirtilmiştir (72). Verrotti ve arkadaşlarının obez ve obez olmayan tip 1 diyabetli hastalar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada leptinle diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (73). Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo-XII). Yine hastalarda leptin düzeyleri ile HbA1c arasında korelasyon saptanamamıştır (Tablo-XVI). Diyabetli hastalarda leptin düzeylerinde artış kötü metabolik kontrolle ilişkili beslenmedeki ve vücut yağ kitlesindeki artışa bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda leptin ile HbA1c arasında ilişki bulunamamızın nedeni vaka sayısının ve kötü metabolik kontrollü vakaların az olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmada 5 yıldan daha fazla tanıli hastalar ile, 5 yıl ve daha az tanıli hastaların total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca 5 yıldan daha fazla tanıli hastaların diyastolik ve sistolik tansiyonu, 5 yıl ve daha az tanıli hastalara oranla anlamlı değildi (Tablo-XII). Taşcı'nın çalışmasında da diyabet süreleri ile total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak çalışma bulgularımızın aksine diyabet süresi ile diyastolik ve sistolik tansiyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (24). Çalışma sonuçları arasındaki farklılık kötü glisemik kontrollü ve uzun dönem komplikasyonlu hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların idrarlarındaki albumin atılım hızı normoalbuminüri (<20mcg), mikroalbuminüri (20-200 mcg) ve makroalbuminüri (>200mcg) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların mikroalbuminüri düzeyine göre leptin düzeyi anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın HbA1c düzeyi her 3 grupta yüksek olmakla birlikte makroalbuminüri grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo-XIII). Vakalarda HbA1c düzeyi ve 24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Tablo-XVIII). Bu sonuç kötü metabolik kontrolün diyabetik nefropati üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilebilir.

Taşcı'nın yaptığı çalışmada mikroalbuminüri olan hastaların leptin düzeyinde olmayan hastalara göre anlamlı yükseklik saptanmış ve mikroalbuminüri varlığı ile leptin düzeyi arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ancak mikroalbuminüri varlığı ile HbA1c düzeyleri, sistolik ve diyastolik tansiyon arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. (24). Chiarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama HbA1c değerleri mikroalbuminürik diyabetik hastalarda normoalbuminürik hastalara göre belirgin yüksek bulunmuştur (74). Deinum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroalbuminüriyle HbA1c arasında istatistiksel olarak belirgin ilişki saptanmıştır (75). Wiseman ve arkadaşları da mikroalbuminürisi olan hastalarda HbA1c düzeylerini yüksek bulmuştur (76). Schultz ve arkadaşları mikroalbuminürik tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c düzeylerini belirgin yüksek bulmuştur. HbA1c düzeylerinin puberteyle birlikte arttığı, pubertede insülin sensitivitesinde azalma olduğu ve kötü glisemik kontrole bağlı mikroalbuminüri geliştiği belirtilmiştir (77). Mangili ve arkadaşları çalışmalarında mikroalbuminürik hastalarda HbA1c düzeylerini yüksek bulmuştur (78). Hovind ve arkadaşları mikroalbuminüri gelişen hastalarda HbA1c düzeylerini yüksek bulmuştur. Hastalığın başlangıç dönemlerinde kötü glisemik kontrollü seyreden hastalarda mikroalbuminüri gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (79). Çalışmamızda vakalarda mikroalbuminüri varlığı ile tansiyon arteriyel değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo-XIII). Bu sonuç kronik komplikasyonlu hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. İdrar albumin atılımındaki artış diyabetli hastalarda böbrek hastalığının belirteci olarak bilinmekte kardiyovasküler hastalık için artmış risk oluşturmaktadır (80). Parving ve arkadaşları çalışmalarında mikroalbuminüri arttıkça hipertansiyon prevalansında artış olduğunu saptamıştır (81). Mikroalbuminüriyle birlikte tansiyon arteriyel değerlerinde ve kan lipid değerlerinde subklinik artışlar olabileceği ve bu artışın glomerüler filtrasyon hızındaki artışla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (82). Fruehwald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli mikroalbuminürisi olan hastalarda normoalbuminürik hastalara ve kontrollere göre daha yüksek leptin düzeyi saptanmıştır (83). Chan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda normoalbuminürik hastalar ve kontrol grubuna göre yüksek serum leptin düzeylerine rastlamıştır (84). Rudberg

ve arkadaşları tip 1 diyabetli kızlarla yaptığı çalışmada leptin düzeylerini artmış üriner albumin atılım hızıyla ilişkili bulmuştur (67). Verrotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroalbuminürik diyabetik obezlerde normoalbuminürik diyabetik ve sağlıklı obez gruplara göre serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuş (85). Leptin glomerüler endotelial hücrelerde selüler proliferasyonu ve TGF- $\beta$ 1'i uyardığı belirtilmekle birlikte böbrek ve özellikle glomerüler mezangiyal hücreler üzerine etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır (86).

Hastalarda insülin dozu ile leptin, HbA1c ve mikroalbuminüri varlığı arasında korelasyon bulunmamıştır (Tablo-XVIII). Sonuçlarımız Taşcı'nın çalışma sonuçları ile benzerdir. Yine Bideci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da insülin dozu ile leptin arasında korelasyon bulunmamıştır (64).

Vakalarda anne öğrenim düzeyinin HbA1c düzeyine etkisi olmamakla birlikte, aile gelir düzeyi düşük olanlarda, gelir düzeyi orta ve yüksek olanlara göre HbA1c düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo-XIV ve XV). Çalışmalar diyabetli çocuk ve aileye yapılan eğitimin hastaların HbA1c ve kan glikoz düzeyleri ile metabolik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (87). Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kalabalık aile faktörünün kötü metabolik kontrol açısından önemli bir risk olduğu belirtilmiştir (88).

Tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeyini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Imagawa ve arkadaşlarının tip 1 diyabetle ilgili yaptıkları vaka kontrol araştırmasında serum adiponektin düzeyi tip 1 diyabetli hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (89). Bu çalışmada serum adiponektin düzeyindeki artışın insülin eksikliğine bağlı olabileceği ve tip 1 diyabetli hastaların serum adiponektin düzeyinde dolaşımdaki glukoz ve insülin düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmüştür (89, 90). Barnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabette adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Çalışmaya alınan diyabetli vakaların 5 yıldan az tanılı ve komplikasyon risklerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Yüksek adiponektin düzeylerinin komplikasyonlarla ve diyabet süresiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. (56). Leth ve arkadaşlarının adiponektin ve subformlarıyla yaptığı çalışmada total adiponektin ve tüm subformları tip 1 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (57). Yine Frystyk ve arkadaşları serum

adiponektin düzeylerini tip 1 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptamışlardır (17). Hadjadj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri tip 1 diyabette kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (91). Schäffler ve arkadaşlarının tip 1, tip 2 diyabet ve sağlıklı kontrollerle yaptığı çalışmada diyabet varlığının adiponektin düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir (51). Morales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri tip 1 diyabette kontrol grubuna göre farklı bulunmazken, tip 2 diyabette kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu düşüklük tip 2 diyabetli hastalardaki artmış VKİ ile ilişkilendirilmiştir (9). Celi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri sadece prepubertal tip 1 diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (92). Çalışmamızda tip 1 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo-VII, Şekil-5). Çalışmamızda uzun dönem kronik komplikasyonlu hasta sayısının azlığı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Değişik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi bununla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile cinsiyet arasında her iki grupta da ilişki saptanmamıştır (Tablo-VIII). Leth ve arkadaşlarının 207 tip 1 diyabetli hasta ile yaptığı çalışmada adiponektin düzeylerinin cinsiyet durumundan etkilenmediği belirtilmiştir (57). Schaffler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri diyabetik bayanlarda diyabetik erkeklere göre yüksek bulunmakla birlikte sağlıklı kontrol grubunda cinsiyet farklılığı gözlemlenmemiştir (51). Nishizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde bayarlardan belirgin düşük bulunmuştur. Androjenlerin plazma adiponektin düzeylerini düşürdüğü ve androjen ilişkili hipoadiponektineminin insülin direnci ve ateroskleroz gelişme riskiyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (93). Saraheimo ve arkadaşlarının 189 tip 1 diyabetli hasta ile yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri bayanlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur. Taşçının yaptığı çalışmada iki cinsiyet arasında adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve cinsiyet ile korelasyon gösterilememiştir (94). Çalışmamızda pubertal evre içinde erkeklerin olmasına

rağmen adiponektin düzeylerinde farklılık saptanmaması erken pubertal dönemdeki düşük androjen düzeylerinin etkisi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda adiponektinin çocuk VKİ ile negatif yönlü ve anlamlı olarak değiştiği belirlenmiştir (Tablo-XVI ve Tablo-XVII). Frystyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum adiponektin düzeyleri BMI ile negatif korelasyon göstermiş (17). Hadjadj ve arkadaşlarının sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanmış (91). Iniguez ve arkadaşları tip 1 diyabetli ve sağlıklı kontrol grubunda adiponektin ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (12). Sadece Taşcı'nın çalışmasında adiponektin ile VKİ arasında korelasyon bulunmamıştır (24).

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri açısından prepubertal ve pubertal dönemler arasında farklılık saptanmadı (Tablo-IX). Vaka ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo-X).

Taşçının yaptığı çalışmada pubertal dönemle prepubertal dönem arasında serum adiponektin düzeyi açısından farklılık gösterilememiştir (24). Adiponektin, erkek ve kızlarda puberte döneminde düşmektedir. Puberte döneminde adiponektindeki bu düşüş obezite ve insülin direnci ile daha da artmaktadır (9, 93, 95). Tip 1 diyabetli kızlarda pubertal dönemde artmış VKİ, ovarian volüm ve androjen düzeyleri ile ilişkili olarak adiponektin düzeylerinde düşüş görülmüştür (12). Heilman ve arkadaşları yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubunda adiponektinle puberte evreleri arasında negatif korelasyon saptamıştır (96). Yine Morales ve arkadaşları tip 2 diyabetli çocuklarda adiponektin düzeylerini düşük bulmuşlardır (9). Iniguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı erkek adolesanlarda puberte döneminde adiponektin düzeyleri, artmış plazma androjenleriyle ilişkili olarak düşüş göstermiştir (12). Böttner ve arkadaşlarının 200 sağlıklı çocuk ile yaptığı çalışmada pubertede erkeklerde adiponektin düzeylerinde düşüş görülürken kız çocuklarda rastlanmamıştır (97). Andersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total serum adiponektin düzeylerinin erkeklerde puberteye doğru azaldığı bulunmuştur. Aynı zamanda pubertenin başlamasıyla yüksek molekül ağırlıklı adiponektin oranında azalma saptanmış ve bu azalmaya

testesteron düzeylerinin neden olduğu belirtilmiştir (98). Çalışmamızda fark saptanmamasının nedeni çalışma grubunun sayıca az olması sonucu pubertal evrelemeye göre karşılaştırmaların istatistiksel anlamda yeterli yapılamaması ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda adiponektin ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo-XII). 5 yıldan uzun süreli ve uzun dönem komplikasyonlu hasta sayısının az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Taşcı'nın çalışmasında 5 yıldan fazla süreli diyabet tanısı olan hastalarla 5 yıl ve daha az süreli diyabet tanısı olan hastalar arasında serum adiponektin düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (24). Diyabet süresi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda tip 1 diyabetin süresi ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (9, 99). Lindström ve arkadaşlarının 2006 yılında tip 1 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada 10 yıldan fazla diyabet tanılı hastalarda serum adiponektin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek adiponektin düzeyinin diyabetin süresi ile birlikte bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür (100). Frystyk ve arkadaşları adiponektin ile diyabet süreleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (17). Çalışmamızda hastaların adiponektin düzeyleri HbA1c değişiminden etkilenmemiştir (Tablo-XVIII). Kötü metabolik kontrollü hasta sayısının azlığı bu sonuca neden olmuş olabilir. Taşcı'nın çalışmasında bir yıllık HbA1c düzeyleri ortalaması alınarak ölçülen metabolik kontrol ile adiponektin düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (24). Barnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri ile HbA1c arasında pozitif ilişki bulunmuştur (56). Leth ve arkadaşları yaptığı çalışmada adiponektin ile HbA1c arasında korelasyon saptamazken diyabet süresi ile pozitif korelasyon saptamıştır. Hadjadj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin ile HbA1c arasında korelasyon bulunmamıştır (91). Iniguez ve arkadaşları tip 1 diyabetli kızlarda adiponektin ile HbA1c arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (12). Heilman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri ile diyabet süresi ve HbA1c arasında ilişki bulunmamıştır (96).

Bu çalışmada hastaların adiponektin düzeyleri ile mikroalbuminüri düzeyleri arasında ilişki saptanmazken (Tablo-XIII), adiponektin düzeyleri ve 24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı sınırdaki korelasyon



saptanmıştır (Tablo-XVIII). Taşcı'nın yaptığı çalışmada mikroalbuminürisi olan hastalarda serum adiponektin düzeyi hafif yüksek olmasına rağmen ilişki gösterilememiştir (24). Jorsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle mikroanjiyopati varlığında tip 1 diyabette adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. 438 aşikar diyabetik nefropatisi olan hastada albumin ekskresyonu normal olan tip 1 diyabet grubuna göre adiponektin düzeyi yüksek düzeyde saptanmıştır (101). Leth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeylerinin nefropati durumundan etkilenmediği belirtilmiştir (57). Amin ve arkadaşların yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli adolesan kızlarda adiponektin düzeyleri idrar albumin hızındaki artışla beraber artış göstermiştir (16). Stenvinkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada son dönem böbrek hastalığı olan tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (52). Saraheimo ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli hastalar ile yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri makroalbuminürisi olanlarda mikroalbuminüri ve normoalbuminürisi olanlara göre yüksek bulunmuştur (94). Yine başka bir çalışmasında makroalbuminüri hastalarda son dönem böbrek hastalığına ilerleyiş yüksek adiponektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektinin diyabetik nefropatiden son dönem böbrek hastalığına ilerleyişte prognostik rol oynayabileceği kanısına varılmıştır (102). Adiponektin ile mikroalbuminüri arasında ilişki tam bilinmemektedir. Son dönemlerde sağlıklı insanlarda CD146 ile adiponektin düzeyi arasında ilişki gösterilmiş olup, artmış adiponektin düzeyi endotelial bileşkede değişimlere neden olmakta ve idrar ile albumin kaybı olmaktadır. Diğer bir mekanizma in-vitro ortamda adiponektinin endotelial nitrik oksit (NO) üretimini indüklemesi ile ilgili olabilir ancak bu ilişki tam gösterilememiştir (24).

Sonuç olarak kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlardan olan diyabetik nefropatinin erken tanısı ve takibinde serum adiponektin düzeyleri yol gösterici rol oynayabilir. Leptin ile tip 1 diyabet ilişkisi incelenirken çalışma grupları geniş sayıda hastadan oluşmalı, olgular iyi metabolik kontrol ve kötü metabolik kontrol grupları olarak ayrılmalıdır. Yapılabilecek benzer çalışmalarda leptin düzeylerini etkileyen diğer

değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sayede leptinle tip 1 diyabet ilişkisi konusunda daha aydınlatıcı bulgulara erişmek mümkün olacaktır.

## VI. SONUÇ

Bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Çalışmamızda hasta grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet, eğitim düzeyi, annenin eğitim düzeyi, annenin gelir getiren işte çalışıp çalışmaması, ailenin aylık geliri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Vakalarda annelerin ikisinde, kontrollerin annesinin üçünde tip 2 diyabet mellitus vardır.
3. Her iki çalışma grubunda çocuklar ve ebeveynlerinin VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. Hastalarda anne VKİ'leri ile çocuk VKİ'leri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.
5. Anne ve çocuklarda VKİ'leri arttıkça hastalardaki leptin düzeyleri anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise anne, baba ve çocuk VKİ'leri arttıkça leptin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır.
6. Çalışmamızda vaka ve kontroller arasında leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.
7. Bu çalışmada leptin düzeyleri hem vaka hem de kontrol grubunda kızlarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
8. Araştırmaya katılan hastalarda leptin düzeyleri ile pubertal durum arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise leptin düzeyleri pubertal dönemdeki çocuklarda prepubertal döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

9. Araştırmaya katılan hastalarda leptin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, kontrol grubunda leptin düzeyleri pubertal dönemdeki kız çocuklarında prepubertal döneme göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
10. Hastalarda kan lipit parametreleri ve HbA1c düzeyleri ile puberte durumu arasında ilişki saptanmamıştır. Diastolik tansiyon düzeyi hastalarda pubertal dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur
11. Araştırmaya katılan hastalarda diyabet süresi ile leptin ve HbA1c düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır.
12. Hastalarda leptin düzeyleri ile HbA1c arasında korelasyon saptanamamıştır
13. Diyabet sürelerine bakıldığında 5 yıldan daha fazla tanılı hastalar ile, 5 yıl ve daha az tanılı hastaların total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
14. Diyabet sürelerine göre 5 yıldan daha fazla tanılı hastaların diyastolik ve sistolik tansiyonu, 5 yıl ve daha az tanılı hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
15. Hastalar mikroalbuminüri düzeyine göre karşılaştırıldığında leptin düzeyi anlamlı bulunmamıştır.
16. Hastalarda leptin düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
17. HbA1c düzeyi her 3 grupta yüksek olmakla birlikte makroalbuminüri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
18. Vakalarda HbA1c düzeyi ile 24 saatlik idrardaki albumin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.
19. Araştırmaya katılan vakalarda mikroalbuminüri varlığı ile tansiyon arteryel değerleri arasında ilişki bulunamamıştır.

20. Hastalarda insülin ihtiyacı ile leptin, HbA1c ve mikroalbuminüri varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır.
21. Vakalarda anne öğrenim düzeyinin HbA1c düzeyine etkisi bulunamamıştır.
22. Aile gelir düzeyi düşük olanlarda, gelir düzeyi orta ve yüksek olanlara göre HbA1c düzeyi anlamlı bulunmuştur
23. Çalışmamızda adiponektin düzeyleri vaka ve kontroller arasında farklı bulunmamıştır.
24. Araştırmada adiponektin düzeyleri ile cinsiyet arasında her iki grupta da ilişki saptanmamıştır.
25. Hasta VKİ'leri ile adiponektin düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyon olduğu belirlenmiştir.
26. Sağlıklı kontrollerde anne ve çocuk VKİ'leri ile adiponektin düzeyleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptanmıştır.
27. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri açısından prepubertal ve pubertal dönemler arasında farklılık saptanmamıştır.
28. Vaka ve kontrol grubunda adiponektin düzeyleri ile cinsiyet ve pubertal durum arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.
29. Araştırmaya katılan hastalarda adiponektin ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
30. Çalışmamızda hastaların adiponektin düzeyleri HbA1c değişiminden etkilenmemiştir.
31. Hastalarda adiponektin düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında pozitif ve anlamlı korelasyon saptanmıştır.
32. Bu çalışmada günlük insülin dozu ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

## VII. ÖZET

Bu araştırma tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin ve leptin düzeylerinin hastalığın uzun dönem izlemi ve erken dönemde mikrovasküler komplikasyonlarının saptanmasında prognostik değer açısından önemini ortaya çıkarmak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Vaka-kontrol tipinde planlanan çalışmaya 41'i tip 1 diyabetli hasta ile 40'ı sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 81 çocuk alınmıştır. Hasta ile kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Veriler laboratuvar sonuçları ve anket yöntemi ile toplanmıştır.

Vaka ve kontroller arasında leptin ve adiponektin düzeyleri farklı bulunmamıştır. Leptin düzeyleri kontrol grubunda pubertal dönemdeki çocuklarda yüksek bulunmuştur. HbA1c düzeyleri 24 saatlik idrardaki albümin düzeyi 200 mikrogramın üzerinde olduğu vakalarda yüksek düzeyde anlamlı olup pozitif korelasyon göstermiştir. Leptin düzeyleri her iki grupta kadınlarda anlamlı iken, adiponektin düzeyleri cinsiyetle ilişkilendirilememiştir. Her iki grupta vücut kitle indeksi ile leptin düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon, adiponektin ile negatif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Adiponektin düzeyleri ile mikroalbüminüri varlığı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak kötü metabolik kontrollü hastalarda tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropatinin erken tanısında serum adiponektin düzeylerinin takibi önemli olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Tip 1 diyabet, leptin, adiponektin, mikrovasküler komplikasyonlar, diyabetik nefropati.

## VIII. SUMMARY

### **The Evaluation Of Adiponectin And Leptin Levels In Patients With Type 1 Diabetes Aged Between 3-18 Years**

The aim of this research was to find the prognostic value of leptin and adiponectin levels in long-term follow-up and to determine the microvascular complications during early stages in Type-I DM patients.

In this case-control study, a total of 81 children were included of whom 41 were Type-I DM patients and 40 were healthy subjects. There was no statistical difference in sociodemographic features between cases and controls. The data were collected via laboratory results and a questionnaire.

The leptin and adiponectin levels did not differ between cases and controls. The leptin levels were found to be high in control group during pubertal period. The HbA1c levels showed significant positive correlation in patients with albumin levels higher than 200 micrograms in 24 hour urine samples.

The leptin levels were significant in girls at both two groups, while adiponectin was not related to gender. There was a positive and significant correlation between body mass index and leptin levels in both two groups, it was negative with adiponectin. There was a positive and significant correlation between adiponectin and microalbuminuria.

In conclusion, the monitoring of serum adiponectin levels may be important in early diagnosis of diabetic nephropathy which is a microvascular complication at Type-I DM patients who have bad metabolic control.

**Keywords:** Type I-DM, leptin, adiponectin, microvascular complications, diabetic nephropathy

## IX. KAYNAKLAR

- 1- Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik endokrinoloji. 1. Basım. Ankara: Kalkan matbaacılık, 2003.
- 2- Akıncı A, Bundak R. Çocuk ve adölesan diyabeti. İstanbul: Logos yayıncılık, 2008.
- 3- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. Güncel pediatri 2008; 6: 111-118.
- 4- Bailes BK. Diabetes mellitus and its chronic complications. Aorn journal 2002; 76(2): 266-281.
- 5- Ergün A. Leptin (ob protein). T klin tıp bilimleri 1999; 19: 130-136.
- 6- Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle tıp dergisi 2006; 33(4): 259-267.
- 7- Kırel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: leptin. Sürekli tıp eğitimi dergisi 1998; 7(12): 421-423.
- 8- Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. Cumhuriyet üniversitesi tıp fakültesi dergisi 2007; 29(1): 35-40.
- 9- Morales A, Schatz D, Wasserfall C, Silverstein J, Brusko T, Ellis T, Carter C, Atkinson M. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes care 2004; 27(8): 2010-2014.
- 10- Kiess W, Anil M, Blum WF, Englaro P, Juul A, Attanasio A, Dötsch J, Rascher W. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. European journal of endocrinology 1998; 138: 501-509.
- 11- Savino F, Petrucci E, Nanni GE. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. Acta paediatrica 2008; 97: 701-705.
- 12- Iniguez G, Torrealba IM, Avila A, Cassoria F, Codner E. Adiponectin serum levels and their relationships to androgen concentrations and ovarian volume during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus. Horm res 2008; 70: 112-117.
- 13- Behre CJ. Adiponectin: a defense protein in catabolism. J allergy clin immunol 2008; 122(6): 1236.



- 14- Huerta MG. Adiponectin and leptin: potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes? *Rev endocr metab disord* 2006; 7: 187-196.
- 15- Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapellen T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study. *European journal of endocrinology* 2007; 157: 481-489.
- 16- Amin R, Frystyk J, Ong K, Dalton RN, Flyvbjerg A, Dunger DB. The development of microalbuminuria is associated with raised longitudinal adiponectin levels in female but not male adolescent patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 1707-1713.
- 17- Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005; 48: 1911-1918.
- 18- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B. Diabetes mellitus in children. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia. WB Saunders company 2008: 2404-2431.
- 19- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-229.
- 20- Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2): 165-170.
- 21- İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ. Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. 3. Baskı. İstanbul: Deomed medikal yayıncılık, 2009.
- 22- Balkau B, Eschwege E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. 3rd ed. Vol. I. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci.; 2003. Ch. 2.1-2.13.
- 23- LaPorte RE, Matsushima M, Chang YF. Prevalence and incidence of insulin dependent diabetes. In: Harris M, ed. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: NIH publ.; 1995. p. 37-46.
- 24- Taşçı E. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesan hastalarda adiponektin, leptin ve inflamatuvar markırlar ile metabolik kontrol arasındaki ilişki. Çukurova üniversitesi tıp fakültesi. Uzmanlık tezi. Adana 2007.

- 25- Akerblom HK, Knip M, Hyöty H, Reijonen H, Virtanen S, Savilathi E, Ilonen J. Interaction of genetic and environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 1997; 257: 143-156.
- 26- Bekris LM, Kavanagh TJ, Lernmark A. Targeting type 1 diabetes before and at the clinical onset of disease. *Endocrine, metabolic & immune disorders-drug targets* 2006; 6: 103-124.
- 27- Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. Achronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360.
- 28- Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. (ed Sperling MA). Saunders, Elsevier Science, Philadelphia, 2002: p. 323-366.
- 29- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 1-10.
- 30- Dejkhamron P, Menon RK, Sperling MA. Childhood diabetes mellitus: recent advances & future prospects. *Indian J Med Res* 2007; 125: 231-250.
- 31- Saka H.N. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric endokrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları*, Ankara: Kalkan matbaacılık; 2003. p.415-55.
- 32- Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric endocrinology*. 4th ed. USA 2003: 611-652.
- 33- Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of insulin-dependent diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.
- 34- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-1578.
- 35- American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2008; 31: S55-S60.
- 36- Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu LP, Orban T, Maclaren N, Jackson R, Winter WE, Schatz DA, Palmer JP, Eisenbarth GS. Diabetes PT-T screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J clin endocrinol metab* 2003; 88: 103-108.
- 37- Williams G, Pickup JC. Çeviri: Toktaş T, Altunöz ME. *Diyabet el kitabı*. 3. Baskı. Blackwell publishing 2004.

- 38- Hatun Ş, Çizmecioglu F, Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 2006; 49: 50-59.
- 39- Sağlam H. Çocuklarda endokrinolojik aciller serisi (1)-diyabetik ketoasidoz. Güncel pediatri 2005; 4: 100-106.
- 40- Wolfsdore J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis in infants, children, and adolescents. Diabetes care 2006; 29(5): 1150-1159.
- 41- Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. Pediatr clin North am 2005; 52: 1735-1753.
- 42- Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. Lancet 1998; 352: 213-219.
- 43- Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. Exp clin endocrinol diabetes 2001; 109: S424-S437.
- 44- Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. Journal of the American society of nephrology 1996; 7(12): 2509-2517.
- 45- Sargın H, Alp R, Sargın M, Boru ÜT, Yayla A. Nöropati hasarlanma derecesi ve nöropati semptom skoru ile tip 1 diabette nöropati prevalansının araştırılması. Endokrinolojide yönelişler 2002; 11(5): 192-194.
- 46- Bağrıaçık N. Türk diyabet yıllığı 2000-2001. İstanbul: Türk diyabet cemiyeti vakfı yıllık yayın organı, 2001.
- 47- Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? Dicle tıp dergisi 2005; 32(4): 211-217.
- 48- Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003; 46: 1594-1603.
- 49- Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. Diabetologia 1997; 40: 1371-1379.
- 50- Hatemi H. Leptin ve vücut ağırlığı kontrolü. Endokrinolojide yönelişler 1997; 8: 168.
- 51- Schaffler A, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Zietz B, Identification of influencing variables on adiponectin serum levels in diabetes mellitus type 1 and type 2. Exp clin endocrinol diabetes 2004; 112: 383-389.

- 52- Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C, Axelsson J, Arvidsson S, Schalling M, Barany P, Lindholm B, Nordfors L. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variations in the gene encoding adiponectin. *Kidney international* 2004; 65: 274-281.
- 53- Canhoroz M. Serum adiponektin seviyesinin glisemik kontrol üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Haydarpaşa numune eğitim ve araştırma hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul 2005.
- 54- Sönmez B. Plazma adiponektin düzeyi ve diğer insulin rezistansı parametreleri ile mide kanseri arasındaki ilişki. Dr. Lütfi Kırdar kartal eğitim ve araştırma hastanesi. Uzmanlık tezi. İstanbul 2008.
- 55- Nielsen S, Lihn AS, Ostergaard T, Mogensen CE, Schmitz O. Increased plasma adiponectin in losartan-treated type 1 diabetic patients. A mediator of improved insulin sensitivity? *Horm metab res* 2004; 36: 194-196.
- 56- Barnes MM, Curran-Everett D, Hamman RF, Maahst D, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, West N, Dabelea D. Determinants of adiponectin levels in young people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 365-369.
- 57- Leth H, Andersen KK, Frystyk J, Tarnow L, Rossing P, Parving HH, Flyvbjerg A. Elevated levels of high-molecular-weight adiponectin in type 1 diabetes. *J clin endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3186-3191.
- 58- Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, Matsuki M, Kaku K. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabet med* 2004; 21(8): 881-888.
- 59- Verrotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology* 1998; 139: 49-53.
- 60- Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. *Clinical endocrinology* 1998; 49: 385-389.
- 61- Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V, Bingol N, Ozdemir IC. Is leptin associated with diabetic retinopathy?. *Diabetes care* 2000; 23(3): 371-376.

- 62- Karagüzel G, Ozdem S, Boz A, Bircan I, Akçurin S. Leptin levels and body composition in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 788-793.
- 63- Luna R, Mayor RVG, Lage M, Andrade MA, Barreiro J, Pombo M, Dieguez C, Casanueva FF. High serum leptin levels in children with type 1 diabetes mellitus: contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clinical Endocrinology* 1999; 51: 603-610.
- 64- Bideci A, Cinaz P, Ezgü FS. Leptin levels in children with insulin dependent diabetes mellitus. *The Turkish journal of pediatrics* 2002; 44: 211-214.
- 65- Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1356-1361.
- 66- Roden M, Ludwig C, Nowotny P, Schneider B, Clodi M, Vierhapper H, Roden A, Waldhaust W. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International journal of obesity* 2000; 24: 976-981.
- 67- Rudberg S, Persson B. Serum leptin levels in young females with insulin-dependent diabetes and the relationship to hyperandrogenicity and microalbuminuria. *Horm Res* 1998; 50: 297-302.
- 68- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Journal of clinical endocrinology & metabolism* 1997; 82(9): 2904-2910.
- 69- Ahmed ML, Ong KKL, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1999; 84(3): 899-905.
- 70- Mayor RVG, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *Journal of clinical endocrinology & metabolism* 1997; 82(9): 2849-2854.

- 71- Kratzsch J, Deimel A, Galler A, Kapellen T, Klinghammer A, Kiess W. Increased serum soluble leptin receptor levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology* 2004; 151: 475-481.
- 72- Kratzsch J, Knerr I, Galler A, Kapellen T, Raile K, Körner A, Thiery J, Dötsch J, Kiess W. Metabolic decompensation in children with type 1 diabetes mellitus associated with increased serum levels of the soluble leptin receptor. *European journal of endocrinology* 2006; 155: 609-614.
- 73- Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Morgese G, Chiarelli F. Leptin concentration in non-obese and obese children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed & pharmacother* 2000; 54: 69-73.
- 74- Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, Tumini S, Costantini F, di Ricco L, Pomilio M, Pierdomenico SD, Marini M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: Relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2000; 49: 1258-1263.
- 75- Deinum J, Rønn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(8): 1006-1010.
- 76- Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26(6): 901-905.
- 77- Schultz CJ, Konopelska T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EAM, Neil A, Dunger DB, Oxford regional prospective study group. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes care* 1999; 22(3): 495-502.
- 78- Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, Rigamonti G, Spezia R, Crepaldi G, The Italian Microalbuminuria Study Group. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. *Diabetologia* 1994; 37(10): 1015-1024.
- 79- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and

macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328(7448): 1105-1108.

80- Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva medica* 2005; 96(4): 261-275.

81- Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnson M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *British medical journal* 1988; 296: 156-160.

82- Jones SL, Viberti GC. Hypertension and microalbuminuria as predictors of diabetic nephropathy. *Diabete Metab* 1989; 15(5 pt 2): 327-332.

83- Fruehwald-Schultes B, Kern W, Beyer J, Forst T, Pflutzner A, Peters A. Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism* 1999; 48(10): 1290-1293.

84- Chan WB, Ma RC, Chan NN, Ng MC, Lee ZS, Lai CW, Tong PC, So WY, Chan JC. Increased leptin concentrations and lack of gender difference in Type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(2): 93-98.

85- Verrotti A, Basciani F, de Simone M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes during weight loss in obese diabetic subjects with and without microalbuminuria. *Diabetes, nutrition and metabolism* 2001; 14(5): 283-287.

86- Han DC, Isono M, Chan S, Casaretto A, Hong SW, Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin stimulates type 1 collagen production in db/db mesangial cells; glucose uptake and TGF- $\beta$  type 2 receptor expression. *Kidney international* 2001; 59: 1315-1323.

87- İnal S, Erdim L. Çocuklarda diyabet yönetimi. *Atatürk üniversitesi hemşirelik yüksekokulu dergisi* 2005; 8(2): 105-116.

88- Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolü etkileyen faktörler. *Güncel pediatri* 2010; 8: 7-19.

89- 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: 1665-1666.

- 90- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089.
- 91- Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M, Sargene, Desir. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1088-1092.
- 92- Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Castellani MS, Ferretti A, Mencacci M, Berio MG, De Giorgi G, Falorni A. Circulating adipocytokines in non-diabetic and type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glycaemic control and pubertal development. *Diabetic medicine* 2006; 23: 660-665.
- 93- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
- 94- Saraheimo M, Frystyk J, Forsblom C, Flyvbjerg A, Fagerudd J, Groop PH, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, FinnDiane Study Group. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes care* 2005; 28(6): 1410-1414.
- 95- Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U, Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2006; 116: 1784-1792.
- 96- Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Kool P, Tillmann V. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes. *The Scandinavian journal of clinical & laboratory investigation* 2009; 69(1): 85-91.
- 97- Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2004; 89(8): 2053-2061.
- 98- Andersen KK, Frystyk J, Wolthers OD, Heuck C, Flyvbjerg A. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional



study of 859 Danish school children. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2007; 92(5): 1857-1862.

99- Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Coen D, Stehouwer A, The EURODIAB prospective complications study group. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2006; 91(1): 129–135.

100- Lindström T, Frystyk J, Hedman CA, Flyvbjerg A, Arnqvist HJ. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration. *Clinical endocrinology* 2006; 65: 776–782.

101- Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving HH, Vionnet N, Rossing P. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney international* 2008; 74: 649-654.

102- Saraheimo M, Gordin D, Forsblom C, Frystyk J, Thorn L, Flyvbjerg A, Waden J, Groop PH, Rosengard-Barlund M, Heikkila O, Hietala K, FinnDiane Study Group. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2008; 31(6): 1165-1169.

## EKLER

EK 1:

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU:

Sayın Dr. Özlem Güraksın tarafından “Tip 1 diyabetli 3-18 yaş arası hastalarda adiponektin ve leptin düzeylerinin değerlendirilmesi” isimli tıbbi bir araştırma yapılacağı bildirildi. Bu çalışmada katılımcının velisine tanı ve tedavisinin AKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yapılacağı, katılımcıya AKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji kliniğinde kan alma işlemi uygulanacağı bildirildi. Yapılacak testlerin insan sağlığına herhangi bir zararı bulunmadığı belirtildi.

Bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” (denek) olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya çocuğum katılırsa hekim ile aramda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekeceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla çocuğum araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sorun ile karşılaştığında herhangi bir saatte Dr. Özlem Güraksın'ı 2142065 nolu telefondan ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

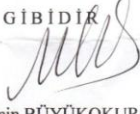
Bu araştırmaya çocuğumu katmak zorunda değilim ve katmayabilirim. Araştırmaya katmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katmayı reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” (denek) olarak yer alması kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

KATILIMCININ GÖNÜLLÜ VELİSİ	AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACININ	RIZA ALMA İŞLEMİNDE BAŞTAN SONA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN
Adı, soyadı:  Adres:   Telefon: Tarih: İmza:	Adı, soyadı:  Adres:   Telefon: Tarih: İmza:	Adı, soyadı:  Adres:   Telefon: Tarih: İmza:

EK 2:

T.C	
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	<b>TIBBİ ETİK KURULU KARARLARI</b>
TOPLANTI SAYISI : 7	KARAR TARİHİ: 07.05.2009
<b>KARAR: 63</b>	
<p>Yrd. Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN' nin sorumluluğunda yürütülecek olan "Tip 1 diyabetli 3-18 yaş arası hastalarda adiponektin ve leptin düzeylerinin değerlendirilmesi." başlıklı çalışma dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönetmeliğin 10/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere klinik araştırmanın yapılmasında <b>etik sakınca</b> olmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin <b>oy birliği</b> ile karar verildi.</p>	
ASLI GİBİDİR	
	
Doç. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU Raportör	