

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

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK
VE ADÖLESANLARDA KARDİYAK FONKSİYONLARIN
BİYOKİMYASAL GÖSTERGELER VE DOKU DOPLER
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nilgün Eroğlu

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Betül Ersoy

Manisa, 2012

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan hocam sayın Prof. Dr. Betül ERSOY'a şükranlarımı sunar ve teşekkür ederim. Ayrıca yine tez çalışmamda bana büyük yardımları olan Prof. Dr. Şenol Coşkun'a teşekkürlerimi sunarım. Pediatri eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Hasan YÜKSEL'e, Prof. Dr. Erhun Kasırga'ya, Prof. Dr. İpek AKİL'e, Doç. Dr. Pelin ERTAN'a, Doç. Dr. Hüseyin GÜLEN'e ve Yrd. Doç. Dr. Özge Yılmaz'a teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca verdiği destekten dolayı tıbbi biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ece ONUR'a, İç hastalıkları endokrinoloji bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a, radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mine Özkol'a, Uz. Dr. Mecnun ÇETİN, Uz. Dr. Münevver YILMAZ, Uz. Dr. Seniha KİREMİTÇİ ve diğer uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime, değerli eşim Hasan Eroğlu ve kızım Ela Eroğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nilgün Eroğlu

Manisa,2012

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabetes Mellitus tanımı	3
2.1.1 Diyabetes Mellitus epidemiyolojisi	3
2.1.2 Diyabetes Mellitus etyolojisi	4
2.1.3 Hücrel otoimmünite	5
2.1.4 Diyabetes Mellitus'un klinik bulguları.....	6
2.1.5 Diyabetes Mellitus tanısı	6
2.1.6 Diyabetes Mellitus tedavisi	6
2.1.7 Diyabetes Mellitus komplikasyonları.....	7
2.1.8 Diyabetes Mellitus mikrovasküler komplikasyonları.....	8
2.1.9 Diyabetes Mellitus makrovasküler komplikasyonları	8
2.1.10 Diyabette vasküler sistem.....	10
2.2 Normal endotel ve fonksiyonları	10
2.3 Asimetrik dimetil arginin (ADMA).....	13
2.4 Hipergliseminin endotel disfonksiyonu üzerindeki rolü	15
2.5 Diyabet ve ateroskleroz	17
2.6 Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)	18
2.7 Karotis intima-media kalınlığının ölçülmesi ve değerlendirilmesi	21
2.8 Diyabetik kardiyomyopati	22
2.9 Doku Dopler ekokardiyografi (DDE).....	24
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi	12
Şekil 2: ADMA'nın NOS inhibisyonu.....	14
Şekil 3: Oksijen radikalleri-ADMA-NO ilişkisi	14
Şekil 4: Lp-PLA2 tarafından okside fosfolipitlerin hidrolizi.....	18
Şekil 5: Stabil plak - yırtılan plak karşılaştırılması.....	19
Şekil 6: Zayıf plak oluşumunda Lp- PLA2'nin rolü.....	20
Şekil 7: Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü	22
Şekil 8: ADMA görüntüleme ile sağda apikal iki boyutlu uzun aks, solda atım dalga doku dopler dörüntüsü.....	24
Şekil 9: Tei indeksinin doku dopler ekokardiyografi ile hesaplanması.....	26
Şekil 10: MPI ölçümü	26
Şekil 11: Atım dalga dopler ile E velositesi, A velositesi, DT	33
Şekil 12: Atım dalga dopler ile E velositesi, A velositesi, S velositesi, İVRT, İVCT, MPI ölçümleri	34
Şekil 13: Doku dopler ekokardiyografisinde saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü	34
Şekil 14: Hasta grupları arasında ADMA düzeylerinin karşılaştırılması	38
Şekil 15: Hasta grupları arasında Lp-PLA2 düzeylerinin karşılaştırılması	39
Şekil 16: Hasta grupları arasında sağ karotis arter İMK'nın karşılaştırılması.....	40
Şekil 17: Hasta grupları arasında LV arka duvar kalınlığının karşılaştırılması.....	42
Şekil 18: Hasta grupları arasında İVS duvar kalınlığının karşılaştırılması.....	43
Şekil 19: ADMA düzeyleri ve LDL-K'ün karşılaştırılması	44
Şekil 20: ADMA düzeyleri ile LP-PLA2'nin karşılaştırılması	45
Şekil 21: Troponin I düzeyi ile TK'in karşılaştırılması.....	46
Şekil 22: Diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranının karşılaştırılması	47
Şekil 23: Troponin I düzeyleri ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranının karşılaştırılması.....	48

TABLÖLAR

Tablo 1: Hasta gruplarının Antropometrik Özellikleri	37
Tablo 2: Grupların Biyokimyasal Parametreleri	37
Tablo 3: Her 3 Grupta Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Karşılaştırılması	40
Tablo 4: Her 3 Grupta Atım Dalga Dopler Ölçümlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 5: İki boyutlu ve M mod (parasternal long aks)	42
Tablo 6: Doku Dopler Ekokardiyografi	44

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ADMA	: Asimetrik dimetilarginindir
İMK	: İntima media kalınlık
Lp-PLA2	: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
DM	: Diyabetes mellitus
HLA	: İnsan lökosit antijen
ICA	: Antiadacık antikoru
IAA	: İnsülin otoantikorları
GAD	: Glutamik asid dekarboksilaz antikoru
IA-2A	: IA-2 antikorları
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
EMG	: Elektromiyografi
NO	: Nitrik oksit
PI2	: Prostatiklin
EKHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
e-NOS	: NO sentetaz
BH4	: Tetrahidrobiopterin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
Ca	: Kalsiyum
CaM	: Kalmodulin'den
GC	: Guanilat siklaz
GTP	: Guanosin trifosfat
GMP	: Guanosin monofosfata
PRMT	: Protein arjinin metil transferaz
DDAH	: Dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz
HbA1c	: Hemogloblin A1c
DAG	: Diasilgliserol
PKC	: Protein kinaz C
AGE	: İleri glikozillenme ürünleri (advanced glycation end products)
IL-1	: İnterlökin-1

TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
KAH	: Koroner arter hastalık
LPC	: Lizofosfotidilkolin
KKA	: Arteria karotis kommunis
IKA	: İnternal karotis arter
oxFFA	: Okside yağ asitlerine
GLUT	: Glukoz taşıyıcı
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
SDS	: Standart deviasyon skoru
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
TK	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
HPLC	: Yüksek performans sıvı kromatografi
CV	: Varyasyon katsayısı
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diastolik kan basıncı
BUA	: Boya uyan ağırlık
EKG	: Elektrokardiyografi
DDE	: Doku dopler ekokardiyografi
ADDD	: Atım dalga doku dopler ekokardiyografi
RDD	: Renkli doku dopler ekokardiyografi
IVCT	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVRT	: İzovolemik relaksasyon zamanı
MPI	: Miyokard performans indeksi
ET	: Ejeksiyon zamanı
DT	: Deselerasyon zamanı
S	: Sistolik dalga
E	: Erken diyastolik dalga
A	: Geç diyastolik dalga
Em	: Miyokardiyal erken peak velositesi
Am	: Atriyal sistol peak velositesi
Sm	: Miyokardiyal sistolik dalga velositesi
LV	: Sol ventrikül
İVS	: İnterventriküler septum
LVAD	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı

ÖZET

TIP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA KARDİYAK FONKSİYONLARIN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELER VE DOKU DOPLER EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda kardiyak fonksiyonların, konvansiyonel dopler ekokardiyografi, doku dopler ekokardiyografi ve subklinik risk faktörleri ile değerlendirilmesi.

Metod: Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen 5 ile 25 yaş arasında, 88 tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesan (42 kız, 46 erkek) çalışmaya dahil edildi. Diyabet sürelerine göre hastalar, 0-60 ay (Grup 1), 61-120 ay (Grup 2) ve 121 ay ve üzeri (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Serum örneklerinde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HbA1c, asimetrik dimetil arginin (ADMA), lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) düzeyleri çalışılan bütün hastalara, renkli dopler ultrasonografi uygulanarak karotis arter intima-media kalınlığı (İMK) ateroskleroz varlığı için değerlendirildi. 24 saatlik idrar örneklerinde mikroalbumin düzeylerine bakıldı. Olası myokard hasarı için serum troponin I ile birlikte hastaların kardiyak fonksiyonları konvansiyonel dopler ekokardiyografi ve doku dopler ekokardiyografi ile incelendi.

Bulgular: Birinci grubun yaş ortalaması 125.53 ± 41.60 ay, 2. grubun yaş ortalaması 186.26 ± 48.45 ay, 3. grubun yaş ortalaması 233.96 ± 48.11 ay idi. Her 3 grup antropometrik özellikleri açısından karşılaştırıldığında ağırlık SDS ve VKİ SDS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ, boy SDS ve boya uyan ağırlık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.002$). Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri her üç grup arasında anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.008$). Hasta grupları karşılaştırıldığı zaman, idrar mikroalbumin, troponin I, HDL-K ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken TK, LDL-K, TG, ADMA, Lp-PLA2 düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı. ADMA düzeyleri, birinci grupta diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,006$). LP-PLA2 düzeyleri, birinci grupta ikinci gruptan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.030$), ancak birinci ve üçüncü, ikinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Karotis arter İMK'lerinde, gruplar arasında sağda belirgin, solda sınırdan anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0,05$). Atım

dalga dopler ve doku dopler ekokardiyografi verilerinin değerlendirmesinde, erken diastolik dalga velositesi (E m/sn), geç diastolik dalga velositesi (A m/sn), sistolik dalga velositesi (S m/sn), IVRT (İzovolümik relaksasyon zamanı), IVCT (izovolümik kontraksiyon zamanı) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı iken doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Her üç grubun LVAD ve İVS değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. İkinci ve üçüncü grupta LVAD ve İVS değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$). Diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında orta derecede, doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında zayıf derecede negatif ilişki saptandı. Her üç gruptaki hastalar değerlendirildiği zaman, ADMA düzeyleri ile diyabet süresi arasında orta derecede negatif ilişki, LP-PLA2 ile zayıf derecede negatif ilişki saptandı.

Sonuç: Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda bakılan serum Lp-PLA2 düzeyleri diyabet süresi ile birlikte artış gösterdi, bu da aterosklerozun erken bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ancak bir çok çalışmada ateroskleroz risk faktörü olarak belirtilen ADMA düzeyleri, bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda endotelyal disfonksiyon ile ilişki bulunmadı ve kardiyovasküler risk belirteci olarak değerlendirilmedi. Diyabet süresi arttıkça artış gösteren karotis arter İMK'ı, kardiyak hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilebilir. Sol kardiyak fonksiyonların atım dalga dopler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, doku dopler ekokardiyografide anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da ölçümlerin tek bir anülüsten yapılmasına ve çalışmanın kesitsel olarak gruplar arasında değerlendirilmesine bağlandı. Ancak diyabet süresi arttıkça doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranında azalma saptanması, diyastolik disfonksiyon tanısında doku dopler ekokardiyografinin değerli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Sözcük: Tip 1 diyabetes mellitus, doku dopler ekokardiyografi, biyokimyasal parametreler

SUMMARY

EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION THROUGH BIOCHEMICAL INDICES AND TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

OBJECTIVE: Evaluating cardiac function through conventional Doppler echocardiography, tissue Doppler echocardiography and subclinical risk factors in children and adolescents with diabetes mellitus type I followed in outpatient clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolism department of Medical Faculty of Celal Bayar University.

METHODS: A total of 88 children and adolescents (42 girls and 46 boys) between 5 and 25 years old followed in outpatient clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolism Department were included in the present study. Based on duration of diabetes mellitus, the patients were divided into three groups as 0-60 months (Group 1), 61-120 months (Group 2) and 121 months and above (Group 3). All patients underwent measurements of high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), HbA1c, asymmetrical dimethyl arginine (ADMA), lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in the serum samples and carotid artery intima-media thickness (IMT) was evaluated for presence of atherosclerosis in all patients using color Doppler ultrasoundography. Levels of microalbuminuria were measured in 24 urine samples. Cardiac function of the patients were examined using conventional Doppler echocardiography and tissue Doppler echocardiography along with serum level of troponine I for possible cardiac damage.

FINDINGS: Mean age was 125.53 ± 41.60 months, 186.26 ± 48.45 months, and 233.96 ± 48.11 months for the Groups 1, 2 and 3, respectively. When the three groups were compared in terms of anthropometrical characteristics, no statistically significant difference was found in weight SD and BMI SD among them. BMI, length SD and weight adjusted for length showed statistically significant differences between the groups ($P = 0.000$, $P = 0.007$, and $P = 0.002$, respectively). Significant differences were found in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) among the three groups ($P = 0.003$, $P = 0.008$, respectively). When the groups of patients were compared, no significant differences were found in urinary level of microalbuminuria and serum levels of troponine I, HDL-C and HbA1c whereas significant differences were found in serum levels of TC, LDL-C, TG, ADMA, and Lp-PLA2. Levels of ADMA were found to be significantly higher in Group 1 than in other groups ($P = 0.006$). Level of Lp-PLA2 was

found to be significantly lower in Group 1 than in Group 2 ($P = 0.030$) but it was not significantly different between the Groups 1 and 3 and between the Groups 2 and 3 ($P > 0.05$). In regard to carotid artery IMT, significant difference was found between the groups which was obvious for the right side and borderline for the left side ($P = 0.025$, $P = 0.05$, respectively). In evaluations of pulse wave Doppler and tissue Doppler echocardiography early diastolic wave velocity (E m/sec), late diastolic wave velocity (A m/sec), systolic wave velocity (S m/sec), IVRT (isovolumetric relaxation time), IVCT (isovolumetric contraction time) were not significantly different between the groups ($P > 0.05$). E/A ratio of pulse wave Doppler echocardiography was statistically significantly different between each 3 groups whereas Em/Am ratio of tissue Doppler echocardiography was not. When LVAD and IVS values of 3 groups were compared statistically significant difference was found. LVAD and IVS values were found to be significantly higher in the Groups 2 and 3 than in the Group 1 ($P = 0.002$, $P = 0.001$, respectively). A moderate correlation was found between duration of diabetes and E/A ratio of pulse wave Doppler echocardiography and a weak negative one between Em/Am ratio of tissue Doppler echocardiography. A moderate negative correlation between ADMA levels and duration of diabetes and a weak negative correlation between ADMA and Lp-PLA2 levels were found when the patients in 3 groups were evaluated.

CONCLUSION: Serum levels of Lp-PLA2 increased with duration of diabetes in the children and adolescents with diabetes mellitus type 1. This was considered as an early indicator of atherosclerosis. However, ADMA levels specified as a risk factor for atherosclerosis in many studies were not found to be associated to endothelial dysfunction in the present study and not considered as a marker of cardiovascular risk. Carotid arterial IMT increasing with duration of the diabetes may be considered as a risk factor for cardiovascular diseases. In evaluation of left cardiac function by means of pulse wave Doppler echocardiography, statistically significant differences were found between the groups whereas there was no significant difference in tissue Doppler echocardiography. This was attributed to the fact that the measurements were made through a single annulus and that the study was compared between the groups in a cross-sectional manner. Nevertheless, the fact that Em/Am ratio of tissue Doppler echocardiography decreased with duration of diabetes supports the view that tissue Doppler echocardiography is valuable in diagnosing diastolic dysfunction.

Key words: Diabetes mellitus type I, tissue Doppler echocardiography, biochemical parameters.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus; insülin hormon sekresyonunun mutlak veya göreceli azlığı sonucu oluşan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

Tedavide insülinin kullanılmaya başlanması ile yaşam süresi uzarken; retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlar da görülmektedir. Endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu değişikliklerle ilgili mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak olası mekanizmalar araştırılmaktadır.

Endotel fonksiyonlarındaki hasarın olası suçlularından biri de, nitrik oksit sentezinde endojen yarışmacı inhibisyona neden olan asimetrik dimetilarginindir (ADMA). Tip 1 diyabette kardiyovasküler riske katkıda bulunan ADMA düzeyleri arasında pozitif ya da negatif ilişki bulunmuştur.

Ateroskleroz, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi artırmaktadır. Çocukluk ve adölesan çağda başlayan ateroskleroz, arter duvarının intima-media tabakasının kalınlığında artışa neden olan bir süreçtir. Bu hem koroner arter yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter sistemi ile yakın özelliklere sahip olduğundan, karotis arterin incelenmesi periferik arter sistemi hakkında bilgi verir. Bu nedenle non-invazif yöntemlerle karotis arter intima media kalınlığında tespit edilen artış, prelinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel disfonksiyonu hakkında bilgi vermektedir.

Ateroskleroz ile lipoprotein ilişkili fosfolipaz a2 arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir ve insan plazmasında başlıca düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) bağlı bulunmaktadır. Aterosklerozda regülasyonu oldukça fazla değişmektedir ve yükselen plazma seviyeleri koroner arter hastalığı ile karşılıklı ilişkilidir. Ayrıca ileride oluşabilecek koroner arter hastalığının tahmin edilmesinde oldukça yararlıdır.

Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Doku doppler ekokardiyografi, miyokardın bölgesel olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan ve son yıllarda kullanıma giren yeni

bir ekokardiyografik görüntüleme tekniğidir. Tip 1 diyabetik hastaları içeren az sayıda çalışmada kardiyak fonksiyonlar doku dopler ekokardiyografi ile araştırılmıştır.

Bu çalışmada, diyabetin önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler sistem hastalıklarına yatkınlık açısından diyabet süresinin etkinliğini değerlendirmek ve erken tanı koyarak gerekli önlemleri alabilmeyi amaçladık. Bu nedenle aterosklerozun erken göstergesi olarak karotis arter intima-media kalınlığı renkli dopler ultrasonografi ile değerlendirildi. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olan serum ADMA, Lp-PLA2, Troponin I değerleri ile diyabetin erken oluşan kardiyak komplikasyonlarını tespit etmeyi amaçladık.

Tip 1 diyabetik çocuk ve adolesanlarda konvansiyonel ekokardiyografi ile normal kardiyak fonksiyonların varlığında bile doku dopler ekokardiyografi ile diyabetik kardiyak disfonksiyon tespit edilmektedir. Bu nedenle, subklinik kardiyak disfonksiyonun erken ekokardiyografik bulgularını doku dopler ekokardiyografi ile değerlendirilip erken tanı ve tedavinin sağlanabileceğini düşündük.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki bozukluklar sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıkların heterojen bir grubudur (1).

Diyabetes mellitusta retinopati, nefropati, periferik nöropati gibi mikroangiopati ile indüklenen komplikasyonların yanı sıra önemli serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar görülmektedir. Diyabette artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı, diyabeti olmayanlara göre daha erken başlayan ve daha hızlı ilerleyen koroner ateroskleroza bağlanmaktadır (2,3). Diyabette kardiyovasküler hastalıkların miyokard üzerine yaptığı etkilerle kalp kasılma fonksiyonları bozularak diyabetik kardiyomiopati gelişmekte ve kalp yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır (4,5). Tip 1 diyabetlilerde erken mortalitenin başlıca nedeni KVH'lardır.

Tip I Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus (DM), pankreatik β -hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu ile karakterizedir. Hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörler gelişimine katkıda bulunur.

2.1.1 Epidemiyoloji

Diyabetes mellitusun prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Coğrafi farklılıklarda 6. kromozomun, insan lökosit antijen (HLA) sisteminin önemi olmakla beraber, etkin mekanizmada, bu genlerin çevresel risk faktörlerine verdikleri immün yanıt esastır.

Tip 1 diyabet nadiren hayatın ilk yılında görülür. 1965-1996 yılları arasında yaklaşık 10000 kişinin katıldığı Finnish Childhood Diabetes Registry çalışmasında 1 yaşından önce sadece 37 (% 0,4) kişinin diyabetik olduğu tespit edilmiştir. 12 ile 14 yaş arasında sıklık artmakta daha sonra ki yaşlarda azalmaktadır (6).

Türkiye'de 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100000/yıl, Kız/Erkek oranı ise 1,21/1 olarak bulunmuştur (7). Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabetes mellitus insidansı giderek artmakta olup yaklaşık yıllık artışın ortalama % 3 olduğu belirtilmektedir.

En düşük insidans Japonya, en yüksek insidans Finlandiya'dadır. İlginç olan Japonya'dan Hawai'ye göç eden çocuklarda tip 1 diyabet sıklığının Japonya'dakilere kıyasla 5 kat artmasıdır (8).

2.1.2 Etiyoloji

Tip I diyabet genetik yatkınlık (HLA), viral enfeksiyonlar, kimyasal ve toksik çevresel faktörlerin tetiklenmesi, pankreas adacık beta hücrelerinin antijenik özellik kazanmasıyla oluşan otoantikorların (antiadacık antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD) vb) neden olduğu insülitis sonucu insülin salgılanmasının azalmasıdır.

a.Genetik Yatkınlık: Tip 1 diyabetes mellitus, poligenik kompleks bir hastalıktır. Tip 1 diyabet ile ilgili genler hem hastalığa yatkınlığı hem de hastalığa karşı korumayı sağlayabilir. 20 farklı duyarlılık geni tanımlanmıştır. En önemli genler, kromozom 6p21 üzerindeki major histokompatibilite kompleksi (MHC) HLA sınıf II bölgesinde lokalizedir ve hastalık için genetik yatkınlığın %60 'ından sorumludur; bunların tip 1 diyabetin patogenezinde spesifik katkıları bilinmemektedir. Sınıf II haplotiplerinin önemi sadece HLA-DR3 ve HLA-DR4 ile ilişkili iyi bilinen riske değil, aynı zamanda DQ alfa zinciri ve DQ beta zinciri ile ilişkili ilave bir yatkınlığa da bağlıdır. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin kalıtımı, tip 1 diyabet gelişimi için iki ya da üç kat riski beraberinde getirmektedir.

Kardeşlerde tip1 DM çıkma olasılığı hasta kardeşle aynı HLA haplotiplerini taşımasıyla ilişkilidir. Eğer kardeş indeks vaka ile her iki HLA haplotipini paylaşıyorsa tip1 DM riski %12-20, bir haplotipi paylaşıyorsa %5-7, hiçbir haplotip benzerliği yoksa risk %1-2 dir (9). Ancak Tip1 DM gelişiminde kalıtım dışı etkiler de söz konusudur.

b.Çevresel faktörler: Tip 1 diyabetin gelişiminde birtakım çevresel nedenin varlığı rapor edilmiş fakat çok azının ilişkisi ortaya konulabilmiştir.

Enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, mevsim ve coğrafya özellikleri gibi faktörlerin, çeşitli etnik gruplarda tip 1 diyabet prevalansı ve insidansındaki farklılığa katkıda buldukları sanılmaktadır. Çevresel faktörlerin tip 1 diyabetin tetiklenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Diyet, anne sütü ile beslenme, toksisite, ilaçlar, aşılama, viral enfeksiyonlar ve stres çevresel risk faktörleri arasında sayılabilir (10).

c.Viral Enfeksiyonlar: Virüsler otoimmüniteyi başlatabilirler veya otoimmünitesi olan kişilerde diyabet gelişimini hızlandırabilirler. Sitoplazmik ICA veya insülin antikorları kabakulak (11), rubella, kızamıkçık, suçiçeği (12), coxackie virüs (13) ve echo-4 virüs, enfeksiyonlardan sonra tespit edilebilir.

d.Mevsimsel Faktörler: Tip 1 diyabetes mellitus insidansında mevsimsel ve uzun dönem sıklık değişiklikler gözlenir. Kuzey ve güney yarımkürede, sonbahar ve kış aylarında yeni tanı alan vakaların sıklığında artış olduğu görülmektedir. Mevsimler varyasyonlar en sık adolesan dönemde ortaya çıkar.

e.Diyet İle İlgili Faktörler: İnsanlarda anne sütünün tip 1 diyabetten koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir (14). Bazı çalışmalar, uzun süreli anne sütü beslenmesinin koruyucu olduğunu gösterememişlerdir (15,16,17,18). 3. aydan önce başlanan inek sütü,mama va katı gıdaların diyabet riskini arttırmadığı saptanmıştır (19).

f.Kimyasal Maddeler: Alloksan, streptozosin,pentamidin ve vacor gibi ilaçlar beta hücresine doğrudan toksiktir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında diyabete neden olur.

2.1.3 Hücresel Otoimmünite:

Tip 1 diyabet gelişimi genetik eğilimden başlayıp, c-peptid salınımının olmadığı tam beta hücre yıkımı ile sonlanan bir süreçtir. Pankreatik adacık hücrelerine mononükleer hücre infiltrasyonu (insülitis) ve insülin üreten β hücrelerinin azalması, tip 1 diyabetes mellitusun anahtar patolojik özellikleri olarak bilinir. Prediyabetik hastalardan ve tip 1 diyabetes mellitusu yeni başlamış hastalardan alınan pankreatik biyopsi örneklerinde, hastaların hepsinde çeşitli derecelerde β hücre hacminde azalma saptanmış olmakla birlikte, yaklaşık % 50'sinde henüz insülitis gösterilememiştir (20). İnsülitisin başlıca göstergeleri ICA, IAA, IA-2 antikorları (IA-2A) ve GAD' dır. Diyabetik olmayan hastalarda tip 1 diyabet gelişimini saptamak açısından bir antikor varlığı birden fazla antikor varlığı kadar etkili değildir. Çoğul antikor saptandığında tip 1 diyabet gelişim riski artar. Bazı tip 2 diyabetlilerde de % 5-15 oranında ICA antikor pozitifliği saptanabilmektedir ve bu hastalarda zamanla insülin bağımlılığı oluşabilmektedir (21).

2.1.4 Klinik Bulgular

Poliüri-noktüri,

Polidipsi

Polifaji, çocuklarda, klasik diyabet triadının 3. üyesi olan polifaji genellikle görülmez çünkü ketozis anoreksiyaya neden olur.

Kızlarda kronik glukozüriye bağlı monilial vajinit gelişebilir.

2.1.5 Tanı

Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde glukoz > 200mg/dl), glukozüri, ketonüri saptanması tanıya götürür ve oral glukoz tolerans testi tanı için gerekli değildir.

Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri (22)

-Semptomlar ile birlikte rastgele^a bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl (11 mmol/L) olması veya

-Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) olması veya

-Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. Saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11 mmol/L) olması.(Test > 43 için 75 gr, < 43 kg için 1,75 gr/kg glukoz yüklemesi yapılarak uygulanmalı).

Rastgele *: Günün herhangi bir saatinde, yemek saatine bağlı kalınmaksızın bakılan kan şekerini ifade eder.

2.1.6 Tedavi

Diyabet gibi kronik bir hastalığa yaklaşım, hem etkilenmiş bireylerin iyi halinin devam ettirilmesi hem de hastalık ile ilişkili uzun dönem komplikasyonların önlenmesini içeren tedavi hedeflerini gerektirir. Akut olarak dekompanse olmuş yeni başlangıçlı tip 1 diyabeti olan hastalarda veya kötü kontrol altında olan daha önceden tanı almış diyabetli hastalarda, hedefler şunları içermektedir (23,24):

- a. Ketozun bertaraf edilmesi
- b. Polidipsi, polifaji, vajinit ve görmede bulanıklık gibi hiperglisemi semptomlarının giderilmesi
- c. Normal kan biyokimya değerlerinin oluşturulması
- d. Kilo kaybının tekrar kazanılması, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması
- e. Kendini iyi hissetme duygusunun tekrar oluşturulması.

f. Hasta ve ebeveynlerin diyabet, diyabet tedavisi, diyabetin akut ve kronik komplikasyonları hakkında bilgilendirilmesi

Destekleyici tedavi basamakları ise;

- 1-İnsülin
- 2-Diyet
- 3-Egzersiz
- 4-Eğitim'dir.

2.1.7 Tip 1 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes Mellitusta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenilebilir metabolik bozukluklardır.

Çocuk ve adölesan diyabetin komplikasyonları

Akut komplikasyonlar: Ketoasidoz, dehidratasyon, şok,serebral ödem, hipoglisemi, kilo kaybı ve kilo alımı, İnsülin alerjisi, enfeksiyona eğilim.

Subakut komplikasyonlar: Lipoatrofi, lipohipertrofi, kısıtlı eklem hareketi, osteopeni,büyüme geriliği, pübortal gecikme ve menstrual bozukluklar, katarakt, hiperlipidemi, emosyonel bozukluklar.

Kronik komplikasyonlar: Retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler bozukluklar.

Kronik Komplikasyonlar

Çocuklarda tipl DM'un uzun dönem komplikasyonları insülin tedavisiyle yaşam süresinin artışına paralel olarak görülmeye başlamıştır. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler sistemi ilgilendirir.

A- Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B- Makrovasküler komplikasyonlar:

- Serebrovasküler hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları

2.1.8 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.8.1 Diyabetik nefropati

Anormal glisemik kontrollü diyabetlilerde, mikrovasküler komplikasyonlara bağı olarak % 30 oranında nefropati gelişmektedir. Renal hastalık gelişen diyabetik hastaların ailelerinde de kan basıncında artış gözlenmiştir. Özellikle proteinüri saptanan ailelerde, proteinüri saptanmayanlara göre kan basıncında artış gözlenmiştir. Bu da bazı diyabetik hastalarda daha sık nefropati gözlenmesinin nedenlerinden biridir (25). Böbrek hasarına yol açan risk faktörleri genetik faktörler, hipertansiyon, beslenme ve lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol olarak kabul edilebilir.

Tip 1 diyabette 20-200 µgr/dk veya 30-300 mg/24 saat mikroalbuminüri, > 200 µgr/dk veya >300 mg/24 saat makroalbuminüri olarak kabul edilir. Mikroalbuminürisi olanların %9'unda bir yıl içinde makroalbuminüri gelişmekte ve makroalbuminürisi olanlar son dönem böbrek hastalıkları açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Nefropati prevalansı hastalığın süresi ile birlikte artmakta, ilk 10 yıl içinde % 4 sıklıkta görülürken, sıklık 12-20 yaşta % 44'e ulaşmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi ile kalıcı nefropati görülme süresi arasında çok yakın ilişki vardır. Altı yıldır proteinürisi olanların % 25'inde, 15 yıldır proteinürisi olanların ise % 75'inde SDBY görülmektedir (26).

Son 10 yılda mikroalbuminüri kavramı sadece Tip 1 DM'de renal hastalığı tespit etmesi nedeniyle değil, aynı zamanda diyabetik popülasyon ve genel popülasyondaki erken ölüme yol açması nedeniyle de ilgi odağı olmuştur.

Beş yıldan daha kısa süreli diyabet hastalığı olanlarda mikroalbuminüri nadir görüldüğü için en az beş yıl diyabet hastalığı olanlarda albuminüri taraması ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) tayini yapılması ve her yıl tekrarı önerilir. Kan şekeri regüle olmayan diyabetiklerde ve hipertansiyonu olanlarda daha sık aralarla tarama yapılmalıdır.

2.1.8.2 Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde 21-74 yaş arası çalışan yaş grubunda en önemli görme kaybı nedeni diyabetik retinopatidir. Diyabetik retinopatiye bağı görme kaybı genellikle; rezorbe olmayan vitreus hemorajisi, fraksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik maküler ödem nedeniyle gelişir. Diyabetik retinopati prevalansı diyabetin süresi ile doğru orantılı olarak artar. Diyabet süresi 10 yıldan az olanlarda %7, 15 yıldan fazla olanlarda %63 oranında diyabetik retinopati görülmektedir (27).

2.1.8.3 Diyabetik nöropati

Hipergliseminin varlığı, süresi ve ağırlığı ile nöropati arasındaki bağlantı açıkça bilinmekte iken diyabetik nöropati tipleri ve patogenezi tartışmalıdır. Diyabetik nöropatilerin bir çok fenotipi vardır. En sık görüleni distalde hafif duyuşal bozukluk ve minimal motor defisit olduğu distal sensoryel nöropatidir. Bu grup tüm diyabetik nöropatilerin % 50'sinden fazlasını oluşturur (28).

Hiperglisemi ve buna bağılı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu, nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır. Nöropati oluşumunda rol oynayan mekanizmalar şunlardır (28):

1) Hipergliseminin metabolik etkileri:

Sinir dokusunda sorbitol ve fruktoz düzeyinde artma

Sinir dokusunda myoinositol düzeyinde artma

Na K ATPaz aktivitesinde azalma

Proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu

2) Sinir dokusunda iskemi; Mononöropatinin ani olarak başlaması ve kendiliğinden iyileşmesi iskemik olay düşündürür. Yapılan otopsilerde sinirlerde infarkt ve iskemik değişiklikler gösterilmiştir.

Diyabetik nöropati tanısında elektromiyografi (EMG), kantitatif duyuşal testler, kan testleri, otonom testler, deri biyopsisi, sinir biyopsisi kullanılır.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda periferik nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür. Kantitatif duyuşal ve motor sinir ileti hızında azalmanın gösterilmesi ile subklinik nöropati saptanabilir.

2.1.9 Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; koroner arter, serebrovasküler arter ve alt ekstremite büyük arterlerinin aterosklerozudur. Makrovasküler komplikasyonların gelişimindeki risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve genetik faktörlerdir.

Diyabetik hastalardaki aterosklerozdan artmış trombosit agregasyonu, adezyonu ve diğer tromboza yol açan faktörler de sorumludur.

2.1.9.1 Serebrovasküler hastalıklar

Normal popülasyona göre serebrovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda daha sık, daha yaygın ve daha ağır gelişir. Korunmada iyi metabolik kontrol, eşlik eden risk faktörlerinin ortadan kaldırılması önemlidir.

2.1.10 Diyabette Vasküler Sistem

Diyabetin komplikasyonlarının çoğu vasküler yapı ve fonksiyonundaki uç organ hasarına ve ölüme yol açan değişikliklerle karakterize edilebilir. Diyabetik hastalarda özellikle iki tip vasküler hastalık gözlenmiştir; birincisi böbrek, retina ve periferik sinirlerin arteriyol ve kapillerlerini tutan nonoklüziv mikrosirkulatuvar bozukluk, ikincisi koroner ve periferik arteriyal sirkülasyonun aterosklerotik lezyonları ile karakterize makroanjiyopatidir (29,30).

Makroanjiopati koroner, serebral ve alt ekstremitte damarları arterosklerozu şeklindedir. İleri toplumlarda diyabetiklerde en önemli ölüm nedenlerindedir. Klinik olarak koroner arter hastalığı adölesan tip 1 DM'de çok nadir görülmesine rağmen ölüm oranı normal kişilerin 3 katıdır. Koroner arter hastalığı diyabetin derecesinden ziyade süresine bağlıdır. Hipertansiyon, tip 1 DM'de kardiyovasküler hastalık için major risk faktörlerindedir (31). Diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü sıklığı fazla ve prognozu da nondiyabetiklere göre kötüdür. İnsidans yüksekliğinden karbonhidrat ve yağ metabolizması bozukluğu, sempatik aktivasyon artışı ve plazma katekolamin artışı sorumludur.

2.2 Normal Endotel ve Fonksiyonları

Vasküler endotelyum, insan vücudaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır. Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (32):

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

2.2.1 Endotelial Vazomotor Tonus Kontrolü

Endotelial disfonksiyon aterogenezin en erken devrelerinde görülmektedir ve in vivo olarak bozulmuş endotel bağımlı vazodilatör yanıtla karakterizedir. Normalde

endotelden kaynaklı nitrik oksit farmakolojik (asetilkolin gibi) veya fizyolojik (artmış shear-stresi gibi) bir uyarı durumunda arteriyel vazodilatasyon yanıtı oluşturur. Hem tip 1 hem tip 2 diyabet anormal endotele bağımlı vazodilatasyonla karakterizedir (33,34) ve bu durum uzamış hipergliseminin veya insülin direncinin hem mikro hem de makrosirkülasyon üzerindeki olası etkilerine bağılı olarak meydana gelir.

Endotel başlıca vazodilatatör olarak nitrik oksit (NO) salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktor (EKHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatatör olarak NO, EKHF, PI2 dışında vazokonstriktör anjiyotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktor (PAF) salgılar (35). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI2 salgılattığı gösterildi (36,37). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağılıdır. Damar içindeki endotel hasarlanmış ise veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (36).

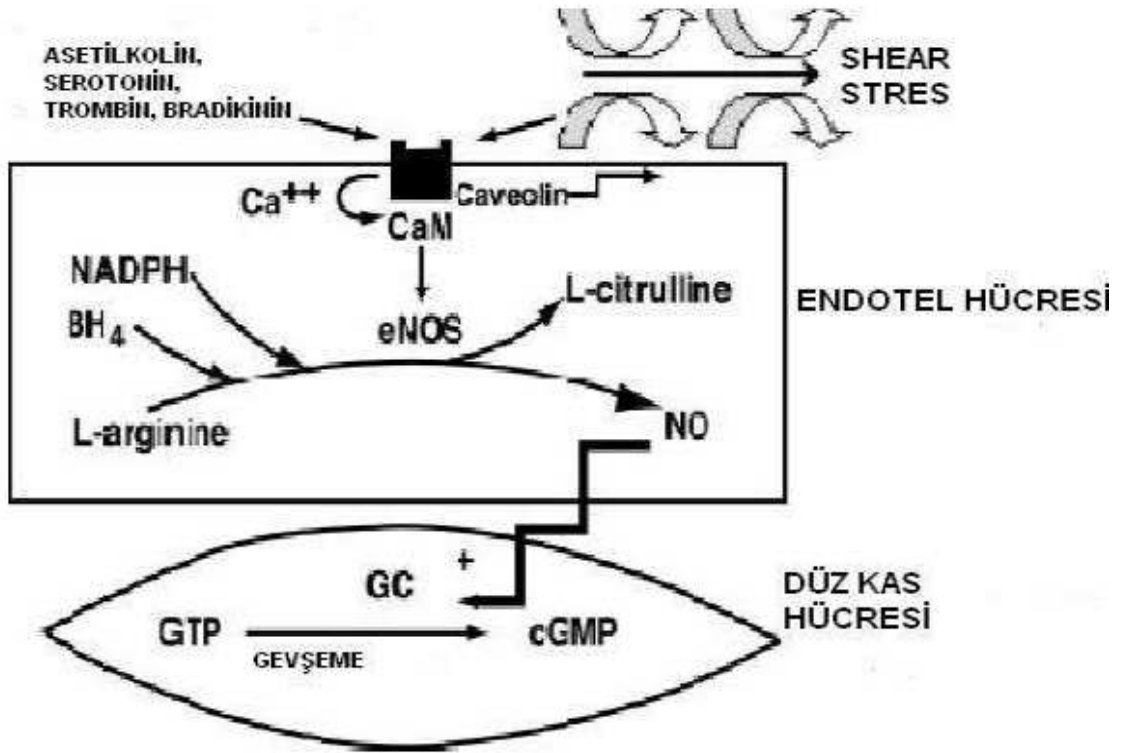
2.2.2 Dokudan Salgılanan Vazoaaktif Moleküller

2.2.2.1 Nitrik Oksit (No)

Nitrik Oksit (NO), endoteliumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotelial disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endotelial disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve aterosklerozu tetiklediği öne sürülmektedir (38).

2.2.2.2 Nitrik Oksit Üretimi:

NO, endotelial hücrelerde prekürsörü olan L-arjinin'den NO sentetaz (e-NOS) aktivitesi ile üretilir. e-NOS hücre membranının "Caveola" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak e-NOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde etkili olurlar (Şekil 1).



Şekil 1. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.

NO, endotelial nitrik oksit sentetaz (e-NOS) enziminin etkisi ile L-arjindən üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intraselluler kalsiyum (Ca²⁺), Kaveolin'i kalmodulin'den (CaM) ayırır; böylece e-NOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difuze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir (72)

2.2.2.3 Nitrik Oksit'in Fonksiyonları:

Nitrik oksit, endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör: Anjiotensin II, Endotelin) etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (39). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir. Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (40). NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol

açan olayların artması ile sonuçlanır. Okside LDL, Kaveolin-1'in sentezini arttırarak e-NOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (41). Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.

Diyabetli hastalardaki endotel disfonksiyonunun ana mekanizması dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır (42). İlave olarak glikozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu arttırır ve sonuçta endotel disfonksiyonuna yol açar (43).

2.3 Asimetrik dimetil arginin (ADMA)

Asimetrik dimetil arginin (ADMA), endojen nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Lokal nitrik oksit (NO) sentezini engelleyerek vazospazma ve endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve koroner arter hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

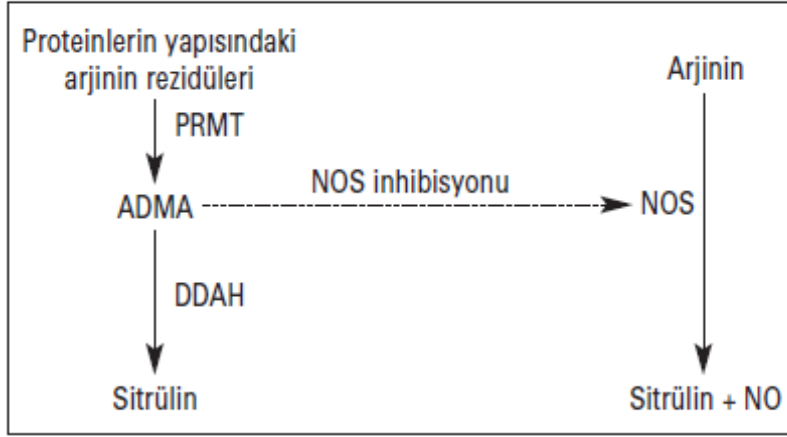
Ateroskleroz gelişim süreci kompleks bir süreçtir ve multifaktöryel nedenlere dayanmaktadır. Artmış kan basıncı etyolojisinde, NO sentezindeki azalma ile seyreden vazokonstriksiyon önemli rol oynamaktadır. Yine endotel disfonksiyonunda azalmış NO düzeyleri önemli etkilere sahiptir (44).

2.3.1 ADMA ve Metabolizması

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metilenmiş arjinin türevidir (45).

Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir ve iki tipi vardır (46). ADMA'nın %10'luk kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan %90'lık kısım ise dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilmektedir (47). DDAH enziminin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazlayken, tip 2 DDAH aktivitesi kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. Tip 1 PRMT en çok rastlanılan tipidir ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (48,49,50). Artan LDL ile birlikte artmış tip 1 PRMT ekspresyonu ile ADMA düzeylerinin LDL ile pozitif ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Endotel hücre kültürlerinde LDL, okside LDL konsantrasyonu artışı PRMT gen ekspresyonu artışına neden olur. Bu etki ADMA oluşumundaki değişikliklerle korele gözükmektedir (51). Tip 1

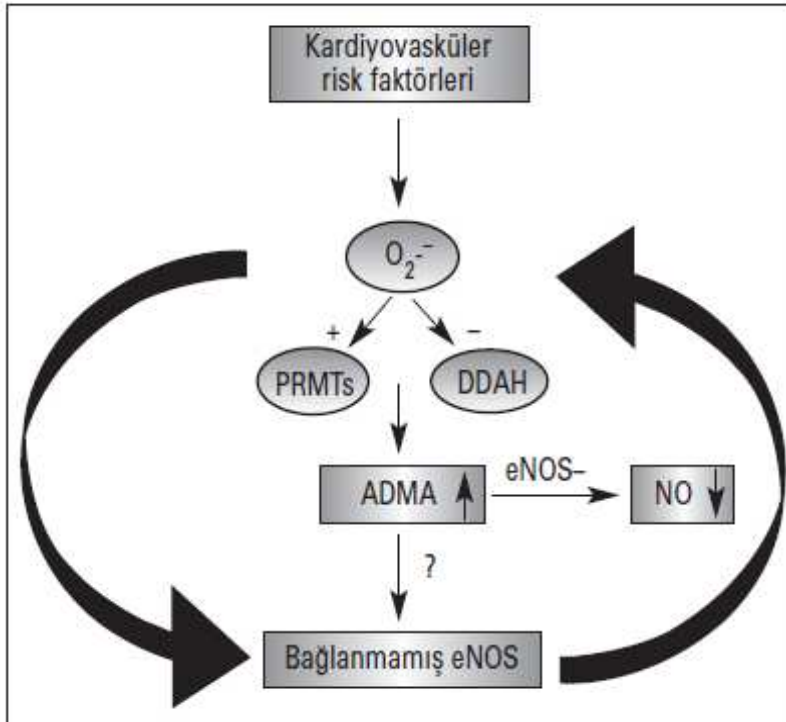
PRMT aktivitesi sonucu oluşan ADMA'nın nitrik oksit sentazı (NOS) inhibe edebilme özelliği vardır (şekil 2).



Şekil 2-ADMA'nın NOS inhibisyonu (52)

2.3.2 ADMA ve Oksidatif Stres

Vücutta oksidatif stresin arttığı durumlarda ADMA düzeylerinde artış meydana gelir. ADMA düzeylerindeki bu artış DDAH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir. Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır (53). PRMT aktivitesi reaktif oksijen türleriyle artırılır ve ADMA düzeyleri artar (54) (Şekil 3).



Şekil 3-Oksijen radikalleri-ADMA-NO ilişkisi (54)

2.3.3 ADMA'nın Endotel Hasarıyla İlişkisi

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler daha çok vazokonstriksiyona sebep olurken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alır. Endotel tarafından salgılanan NO'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akışa bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır (55).

Klinik ve deneysel çalışmalar endotel disfonksiyonunu, artmış oksijen kökenli serbest radikal üretimiyle ilişkilendirmiştir (54). NO'nun yarılanma ömrü oksidatif stres altında azalmaktadır. NO süperoksit anyonlarıyla birleşmekte, peroksinitrit meydana gelmekte ve meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (56,57). ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir

2.3.4 Diyabetes Mellitus ADMA İlişkisi

Tip 1 diyabet, artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda endotelial disfonksiyon, vasküler komplikasyon gelişiminde erken bir göstergedir. Yapılan bazı çalışmalarda, tip 1 diyabet hastalarında endotelial disfonksiyonda azalmış ADMA düzeyleri saptanırken, bazı çalışmalarda ise artmış ADMA düzeyleri gösterilmiştir (57,58).

2.4 Hipergliseminin Endotel Disfonksiyonu Üzerindeki Rolü

İnvivo (59) ve invitro (60) çalışmalarda hiperglisemi endotelial disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 diyabette endotelial disfonksiyonda altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır ancak azalmış NO seviyelerinin ana rol oynadığı düşünülmektedir.

Oral glukoz ile indüklenen geçici hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda bile endotel kaynaklı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir (61). Anormal endotel fonksiyonu açlık kan şekeri veya plazma hemoglobin A1c (HbA1c) olarak tanımlanan hipergliseminin derecesiyle direkt olarak ilişkili bulunmuştur (62). Hiperglisemi, aldoz redüktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da artırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat, tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi glikoliz aracılığıyla glikozun, diasilgliserole (DAG) metabolizasyonunu

arttırarak DAG arttırır. DAG, protein kinaz C (PKC)'in önemli bir regülatörüdür. Böylece hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (e NOS) da azalmaya prostanoid maddelerin üretiminde artışa neden olur ve bunun sonucunda da endotel disfonksiyona yol açar (63). Hiperglisemi, ileri glikozillenme ürünleri (advanced glycation end products: AGE) ve bunların endoteldeki spesifik reseptörleriyle etkileşime girerek endotel disfonksiyonuna neden olabilir. AGE, NO'ü etkisiz hale getirerek LDL'nin oksidasyona olan duyarlılığını arttırır. AGE ve onların reseptörleri arasındaki etkileşim trombomodulinde artışa yol açar ve ayrıca interlökin-1(IL-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve büyüme faktörlerinin aktivitesini arttırarak damar düz kas hücrelerinin artışına ve göçüne neden olur. Glukoz oksidasyonu süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen radikallerinin de üretimine yol açar. Süperoksit NO'ü inhibe eder ve düz kas gevşemesini azaltır (64). Diyabetik hastalarda, serbest radikallerin üretimi endotel hücrelerinde NO sekresyonunu azaltır ve aynı zamanda subendotelial yüzeyde NO'ü inaktive eder (65). Bütün bu etkiler sonucunda diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyon ve daha sonra da ateroskleroz ortaya çıkar.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar aterosklerozu erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum da subklinik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (66). Endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardial koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Fakat koroner endotel disfonksiyonunun teşhisi hem zor hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle bakılması gerçeğe yakın bire bir bilgi vermektedir. Özellikle karotis arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, indirekt yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında, intima media

kalınlığında artma olmaktadır. Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arter sistemi periferik arter sisteminin incelenmesi için mükemmel yakın özelliklere sahiptir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter intima-media kalınlığı (IMK), bir çok çalışmada koroner arter hastalığını (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (67,68). Ayrıca karotis arter IMK kalınlığı koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (69).

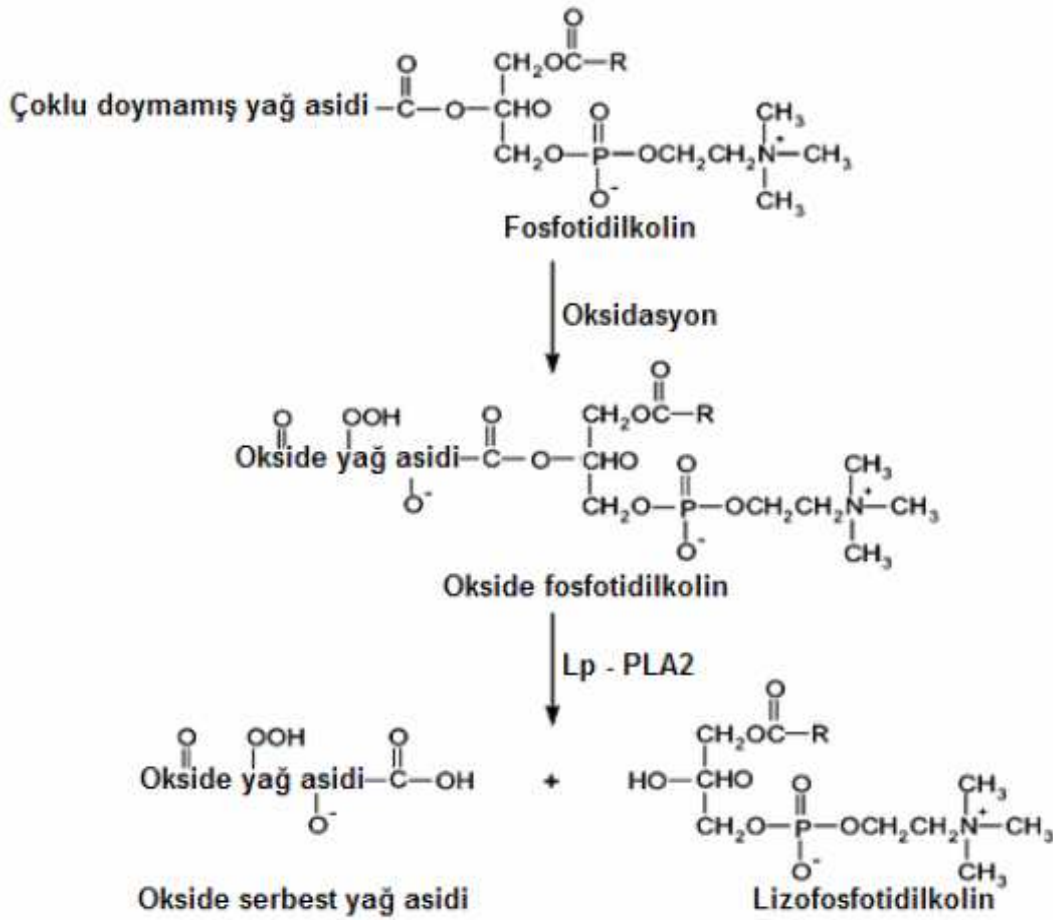
2.5 Diyabet ve Ateroskleroz

Ateroskleroz, arter duvarında tromboz, fibroz, vasküler lipid depolanması ve inflamasyon komponentlerinin bulunduğu ilerleyen bir hastalıktır. Başlangıç lezyonu ve yağlı çizgilenme, intima tabakasında makrofajlar ve köpük hücrelerinin artmasıyla ilişkili olarak dağınık lipid kümelerinin görülmesini ifade etmektedir. Bu lezyonların klinik önemi olmamasına ve geriliyebilmesine rağmen, ileri dönem kompleks plakların öncüsü olması açısından değerlidir. Ara lezyonlar ve ateroma, neointima tabakası içinde hem vasküler düz kas hem de makrofaj kaynaklı köpük hücrelerinin çoğalmasıyla lipitten zengin plak tabakası oluşumuna yol açan, lokal olarak artmış lipid depolanmasını ifade etmektedir. Bu intermediate lezyonlar hem yağlı çizgilenmeden hem de intimal hücre kitlelerinin artmasından oluşmaktadırlar (70). Fibröz plak, kollojen ve proteoglikan matriksin başlıca vasküler düz kas hücrelerinde birikmesiyle oluşan, damar lümeni ile lipid çekirdek arasındaki bağ doku kapsülünden oluşmaktadır. Fibröz plağın ince olması ve plakta makrofaj fazlalığı rüptüre eğilimi artırdığından, fibröz kapsülün kalınlığı ve makrofajlar tarafından infiltrasyonu bu lezyonların stabilitesini etkilemektedir. Lipid çekirdeğin çok iyi görülemediği plaklarda da fibrotik lezyonlar gelişebilmektedir. Plak bütünlüğü bozulduğunda plakta erozyon, trombüs ve hemoraji gelişerek komplike lezyonlar oluşmaktadır.

Diyabette ateroskleroz daha erken yaşlarda gelişir (71). Diyabette aterom patolojisi non-diyabetik insanlar ile benzerdir ama odaklanması gereken nokta diyabette ateromun hızlı gelişmesi ve çok daha şiddetli olmasıdır. Diyabette oluşan temel değişiklikler kollajen gibi arter duvarı proteinlerinin dejenerasyonu ve glikozillenmiş plazma proteinlerinin alımına bağlı olarak intimada kalınlaşma (genç erişkinlerde bile tespit edilebilir) ve media tabakasında hyalin değişikliklerdir. Diyabette endotelde bulunan major fonksiyonel anormallikler makrofaj ve trombositlerin yapışmasını kolaylaştıran endotelial adhezyon artışı, nitrik oksit üretiminin azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon, bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenliktir.

2.6 Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, kardiyovasküler olaylarda bağımsız bir inflamatuvar belirteç olarak öne çıkmıştır. Lp-PLA2 hücre zarı ve lipoproteinlerin fosfolipidlerinin *sn*-2 ester bağınyı hidrolize edebilen hücreler arası ve sekreteruar fosfolipaz enzimleri ailesinin bir üyesidir (72). Lp-PLA2 aterosklerotik plaklarda ve rüptüre meyilli lezyonların fibröz başlıklarındaki makrofajlarda eksprese edilir (73). Lp-PLA2 invitro platelet aktive edici faktör'ü hidroliz edici etkisine ek olarak, arter duvarının etrafında LDL oksidasyonuyla üretilen okside LDL'deki modifiye fosfolipidlerin, lizofosfotidilkolin (LPC) ve okside yağ asitlerine (oxFFA) hidrolizini de gerçekleştirir (72,74,75) (Şekil 4).



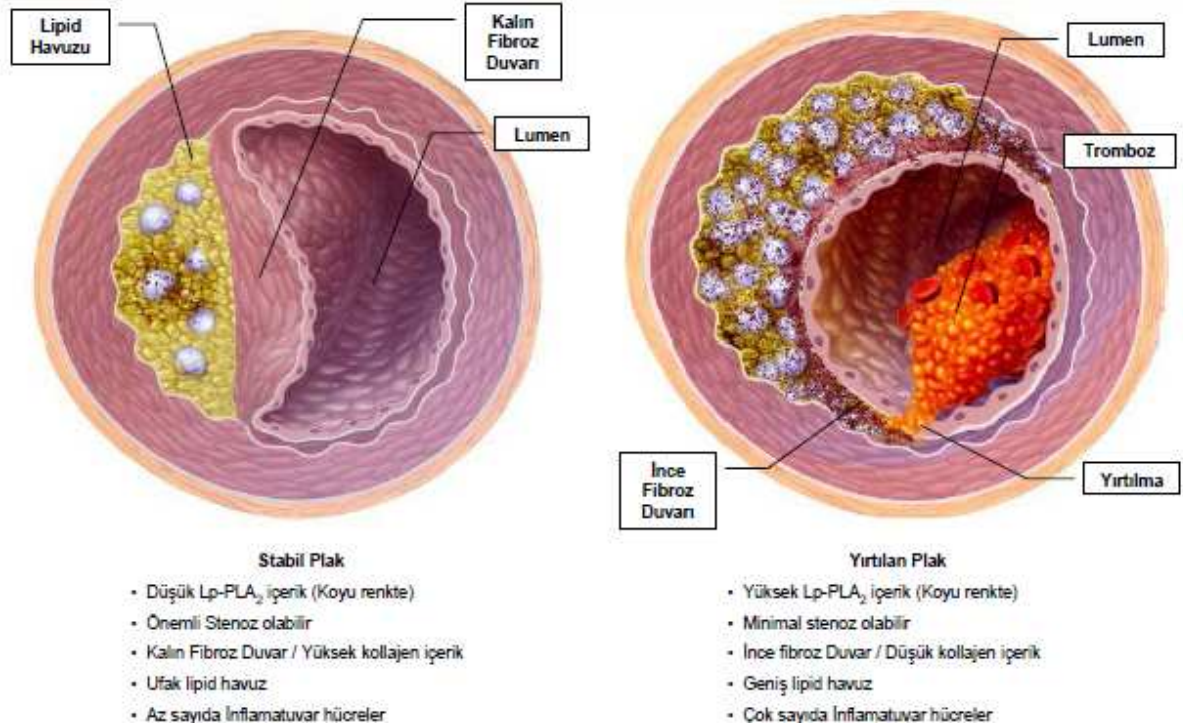
Şekil 4. Lp-PLA2 tarafından okside fosfolipitlerin hidrolizi

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 enziminin aktivitesi küçük yoğun LDL ve elektronegatif LDL türlerinde artar. Elektronegatif LDL, okside olmuş lipid içeriği nedeniyle endotel hücreleri için toksiktir ve artmış elektronegatif LDL seviyeleri ateroskleroz riski artışını da beraber getirir (76).

Benzer şekilde okside olmuş LDL’inde ateroskleroz riskini artırdığı gösterilmiştir. Okside olmuş LDL ya da onun okside fosfolipidi, Lp-PLA2 için substrattır. Bu nedenle, yüksek okside fosfolipid ve yüksek Lp-PLA2 olan hastalarda kardiyovasküler risk yüksek olacaktır.

LDL’nin oksidasyon derecesi arttıkça LPC konsantrasyonu da artar. LDL partiküllerinin yüzeyindeki fosfolipid okside olduğunda Lp-PLA2 okside fosfolipidi hidrolize eder; bu şekilde 2 adet inflamasyon kaskadı oluşur; OxFFA ve LPC. Okside serbest yağ asitleri ve LPC, endotel hücreleri, plak bazlı makrofajlar ve diğer lökositler tarafından sitokin ve adezyon moleküllerinin oluşumunu uyarır (77). Lizofosfotidilkolinin bir monosit kemoatraktanı olarak etki gösterdiği, düz kas ve makrofaj proliferasyonunu tetiklediği, arteriyel endotel fonksiyonunu bozduğu, makrofaj ve düz kas hücreleri üzerine toksik ve apoptotik etkisi olduğu ve oksitlenmiş LDL’nin antijenitesini artırdığı gösterilmiştir (78,79).

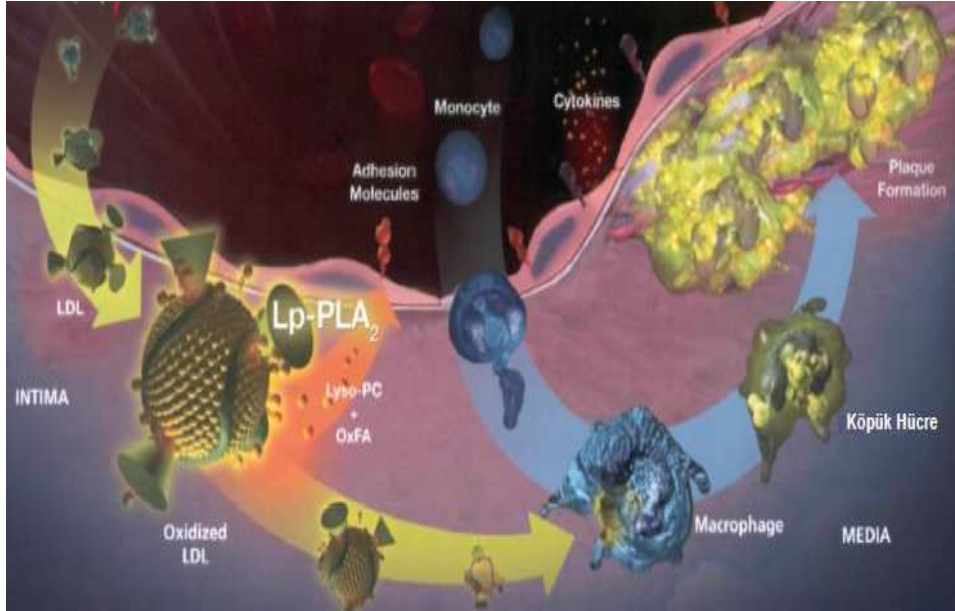
Erken ve geç dönem plakların bütününde Lp-PLA2’ye karşı bir monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Lp-PLA2’lerin makrofajlarla bir arada lokalize olduğunu ve özellikle de nekrozlu bölge ve çevresinde yerleştiğini doğrulamıştır (73). İnce fibröz şapkalı ve yırtılmaya meyilli plak lezyonlarının yoğun Lp-LPA2 boyaması göstermesi, Lp-PLA2’nin ürünlerinin plak dayanıksızlığını teşvik eden bir rol oynadığını ortaya koyar (Şekil 5).



Şekil 5-. Stabil plak - yırtılan plak karşılaştırılması

2.6.1 Kardiyovasküler Hastalıklarda Lp-PLA2'nin Rolü

Plaktaki etki için düşünülen mekanizma Lp-PLA2'nin LPC ve oxFFA oluşturmak üzere oksitlenmiş fosfatidilkolini hidrolize etmesiyle bağlantılıdır. LPC ve oxFFA inflamatuvar mediatörlerdir; adezyon molekülleri, sitokinler ve CD40 ligandının oluşumunu artırır, makrofaj bölünmesini uyarır, monosit kemoatraktan protein-1 üretimini tetiklerler, düz kas hücre göçünü desteklerler ve endotelden NO üretimini inhibe ederler (74). Yani Lp-PLA2'nin damar duvarlarındaki okside LDL partikülleri üzerine etkisi (LPC ve oxFFA oluşturmak üzere) vasküler inflamasyonu başlatır, damar duvarına monosit toplanmasını ve plak içindeki apoptozisi uyarır. Sonrasında şekillenen makrofajlar damar duvarındaki okside LDL'yi fagosite eder ve köpük hücreleri oluştururlar, bunların birikmesi bir lipit çekirdeğinin oluşumuna yol açar. Makrofajlar daha da fazla Lp-PLA2 üretir ve böylece işlem süregelir (Şekil 6).



Şekil 6. Zayıf plak oluşumunda Lp- PLA2'nin rolü

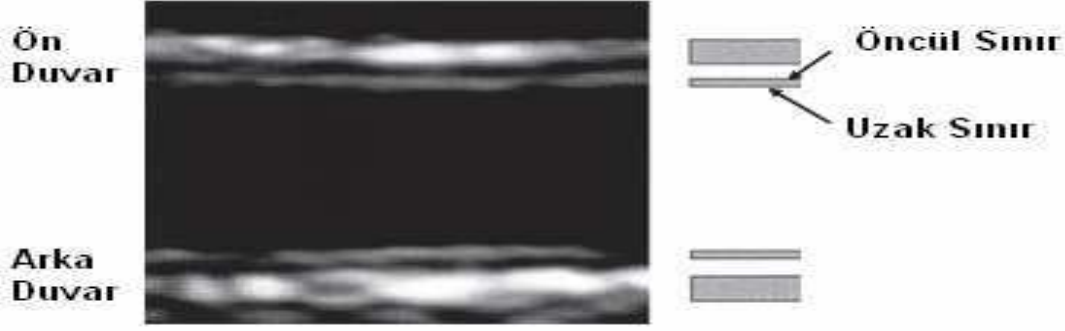
Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan okside fosfolipidleri ve PAF'ı hidroliz etmesinden dolayı Lp-PLA2'nin antioksidan ve antiaterojenik olduğu varsayılan yayımlar vardır (80). Kolesterolün ana bileşeni yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olan farelerde, Lp-PLA2'nin aterosklerotik hastalık gelişimine karşı koruyucu olması ve hemen tamamının HDL'ye bağlanması bu varsayımı destekler (72). Ancak bu antiaterojenik etki insanlarda gösterilmemiştir. Okside fosfolipidlerin ve PAF'ın Lp-PLA2 aracılı yıkım ürünleri, proinflamatuvar, proliferatif ve en sonunda proaterojenik rollere sahiptir (81).

2.7 Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir (66). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kommunis (KKA) kullanılmıştır. İnternal karotis arter (IKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (82,83). KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyirinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA, KKA'e göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyözdür. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, IKA'e göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden IKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (83).

IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (85). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü (84)

Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve yıllık 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (86,87). Artmış karotis arter IMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter IMK; angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (88). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

2.8 Diyabetik Kardiyomyopati

Diyabetik hastalarda iskemik, valvuler veya hipertansif kalp hastalığı olmaksızın miyokardiyal disfonksiyon bulunması durumunda diyabetik kardiyomyopati terimi kullanılmaktadır. Diyabetik kardiyomyopati oluşumunun erken göstergesi sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olabilir (89).

Zaman içerisinde DM'e özgül bir kardiyomyopati varlığına dair önemli kanıtlar birikmiştir. Ancak diyabetle birlikte hipertansiyon, koroner ateroskleroz ve mikrovasküler dolaşım bozukluğu gibi miyokard performansını bozabilecek diğer faktörler de sık olduğundan diyabetik kardiyomyopatinin gerçek prevalansı, yapısı ve sebepleri halen tartışmalıdır.

Diyabetik kardiyomyopatinin oluşumuna dair birçok teori mevcuttur. Bunlar arasında hüresel ve moleküler problemler olduğu gibi metabolik anormallikler de mevcuttur. İnsülin, diyabetik kardiyomyopatinin hüresel ve moleküler mekanizmalarında baş rolü oynamaktadır. İnsülinle düzenlenen glukoz taşıyıcısı GLUT4 genleri delesyona uğratılmış bir transgenik rat grubunda yapılan çalışmalarda, bu ratlarda hiperinsülinemi ve kardiyomyopati gözlenmiştir (90,91). Ayrıca değişik diyabetik hayvan modellerinde, azalmış ama uzamış hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artışından oluşan kalsiyum homeostazında değişiklikler tespit edilmiştir (92). Hiperglisemi, protein kinaz C üzerinden

kalsiyum bağımlı aktivasyonu artırır, sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca²⁺ pompa aktivitesini bozarak diyastolde ortamda normalden yüksek Ca²⁺ bulunmasına neden olur ve bu da anormal kalsiyum tutulumu ile kardiyak disfonksiyona neden olur (93). Vazodilatör olan nitrik oksit azalmış yapımı veya hızlı yıkımı sonucunda gelişen endotelial disfonksiyon ile koroner yedek azalır ve durum kardiyomiyopatiye katkıda bulunabilir. Troponin I ve myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunda değişiklik içeren miyofibriller proteinlerdeki anormallikler, kontraktıl fonksiyonun diyabete bağı olarak bozulmasında rol alıyor olabilirler (94,95). İleri glikozilasyon, anormal kollejen çapraz bağlanmasına ve bu da azalmış kompliyansa ve sonuçta da diastolik disfonksiyona neden olur (96). Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı, sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunun normal olması ile karakterize diastolik disfonksiyon, diyabetiklerde daha sık görülür.

Bir çok metabolik bozukluk, diyabetik kardiyomiyopati gelişimine katkıda bulunabilir. Normal şartlar altında glukoz, kalbin enerji tüketiminin % 10-15'ini sağlar. Ancak insülin uyarımı, artmış işyükü ve iskemi sırasında glukoz metabolizması artar. Diyabetik hayvan modellerini kullanan çalışmalarda, diyabetik kalplerin bazal ve insülin uyarımlı miyokardiyal glukoz alımının olmadığı gösterilmiştir (97). Diyabetik bir hayvan kalbine taşınan glukoz, artmış yağ asidi kullanımı nedeniyle, glikojene çevrilir. Artmış yağ asidi alımı ve kullanımı tek başına kardiyak fonksiyonu azaltabilir. Diyabetiklerde ketoasidoz oluşabilir. Üretilmiş ketonlar, diyabetik kalp tarafından büyük bir istekle alınır ve koenzim A'yı indirgerler, bu da sitrik asid çevrimini inhibe eder ve sonuçta kasın enerjiye ulaşımını düşürerek miyokardiyal disfonksiyona neden olur (98,99).

İleri glikolizasyon ürünleri birikerek hücre dışı proteinleri modifiye edip diyastolik özelliklerin bozulmasına katkıda bulunabilir. Ek olarak, DM'de gelişen otonom nöropatinin de kardiyomiyopati gelişimiyle ilgili olabileceği ortaya atılmıştır (100).

Son zamanlarda sistolik fonksiyon normal olabildiği halde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağı konjestif kalp yetmezliği gelişebileceği üzerinde durulmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinin gelişiminde sistolik anormallikleri önemi uzun zamandır bilinmektedir. Çoğu vakalarda diyastolik anormallikler sistolik disfonksiyonun habercisi olmaktadır (101).

2.9 Doku Dopler ekokardiyografi (DDE)

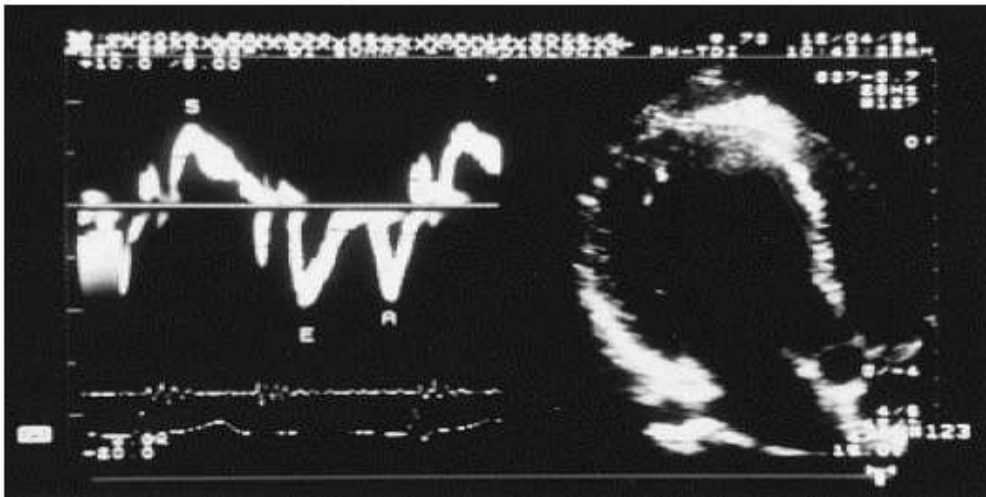
Bu yöntem miyokarddan yansıyan doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine

dayanmaktadır. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 1992 yılında McDicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur (102). Konvansiyonel dopler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kan akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku dopler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (103).

Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku dopler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli doku Dopler (RDD): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku dopler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Renkli M-mod doku dopler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (104).

2. Atım dalga doku Dopler (ADDD): Örnekleme volümü miyokardın incelenecek segmenti üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif dopler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnekleme volümünün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Dopler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (Şekil 8) (104).



Şekil 8.ADDD görüntüleme ile sağda apikal iki boyutlu uzun aks, solda atım dalga doku dopler görüntüsü görülmektedir (104). Örnekleme volümü anterior septumun bazaline yerleştirilmiştir. S: Ejeksiyon dalgasının velositesi, E: Erken diyastolik negatif dalga, A: Geç diyastolik negatif dalga

Miyokard hareketiyle ilgili veriler spektral atım dopler formatında da gösterilebilir ve miyokarda ait dopler parametreleri ölçülebilir. Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal (Sm) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal (Em: erken diastolde, Am; geç diastolde) gözlenir. izovolumik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında da başka sinyaller kaydedilmektedir.

Miyokardiyal erken peak velositesi (Em): Elektrokardiyografideki (EKG) P dalgasından hemen sonra görülen ve doku dopler ekokardiyografide de izoelektrik hattın altındaki ilk negatif dalgadır, diyastolün ilk dalgası olarak kabul edilir (105).

Atriyal sistol peak velositesi (Am): Diyastolik fazda, EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen ikinci negatif dalga olarak kabul edilir. Doku dopler görüntülemeye izoelektrik hattın altındaki ikinci negatif dalga velositesi olarak değerlendirilir (105).

Miyokardiyal sistolik dalga velositesi (Sm): Doku dopler görüntülemeye izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalga velositesi olarak değerlendirilir (105).

İzovolumik kontraksiyon zamanı (IVCTm): Am dalgasının bitimi ile Sm dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür (105).

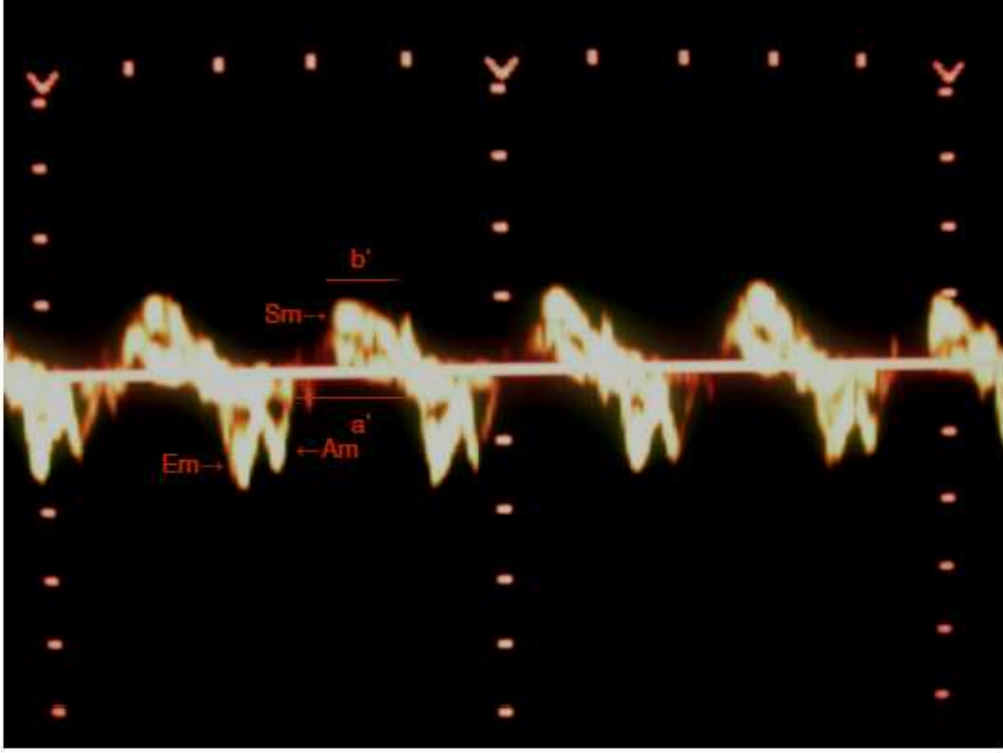
İzovolumik relaksasyon zamanı (IVRTm): Sm'nin sonu ile Em'nin başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür (105,106).

Tei ndeksi (Miyokard performans indeksi): Doku dopler ile ölçülen bu indeks sistolik ve diyastolik miyokardiyal performansı gösterir. Tei indeksi çocuklarda atım doplerle elde edilen MPI sonuçlarına uyumluluk göstermektedir. Farklı olarak doku dopler ile hesaplanmasının yararı, kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta hesaplanabilmesidir (106).

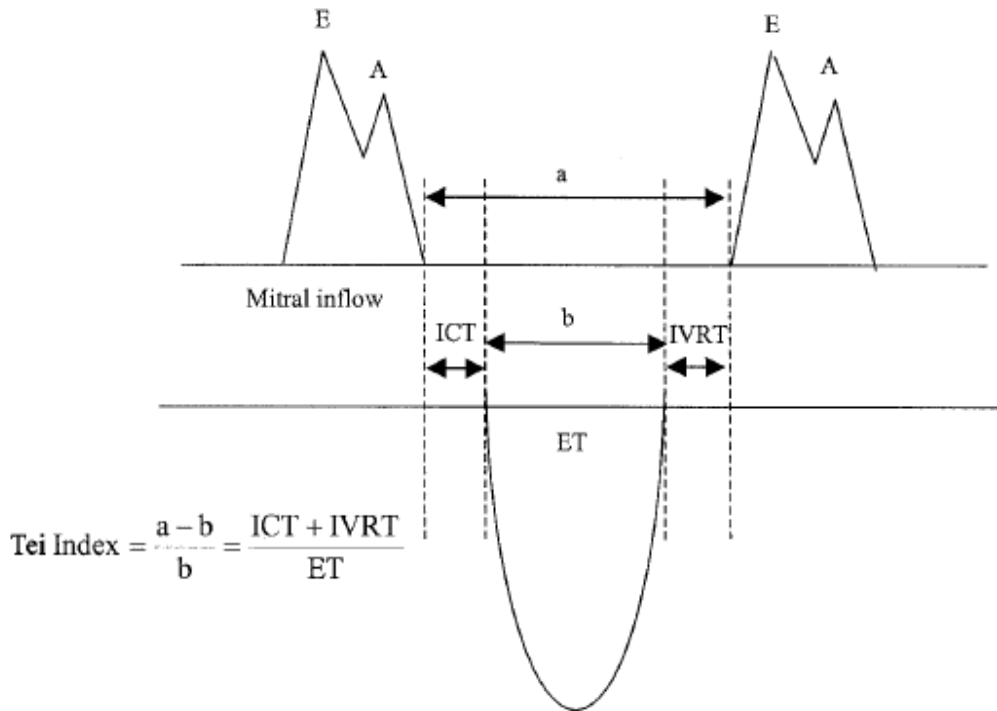
Tei indeksi: $\frac{a' - b'}{b'}$ formülü ile hesaplanabilir.

b'

Formüldeki a' doku dopler ekokardiyografi ile ölçülen Am'nin bitişi ile Em'nin başlangıcı arasındaki süre, b' ise Sm (miyokardiyal sistolik dalga velositesi)'nin başı ile bitişi arasındaki süredir (Şekil 9, Şekil 10).



Şekil 9- Tei indeksinin doku dopler ekokardiyografi ile hesaplanması



Şekil 10. MPI ölçümü (ICT=IVCT, IRT=IVRT, ET=Ejeksiyon zamanı)

ADDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile dopler sinyalleri arasındaki açı diğer dopler tekniklerinde olduğu gibi ADDD'de önemlidir. Fakat bu teknik açiya daha az bağımlıdır. ADDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri dopler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri dopler dalgalarına paraleldir.

2.9.1 Kardiak Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Doku Dopler Ekokardiyografi

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Mitral anulusun longitudinal aks boyunca olan hareketi longitudinal olarak dizilen myokardial liflerin hareketinin toplamıdır. Anüler hareketin bölgesel anormalliklerden daha az etkilendiği düşünölmektedir ve global diyastolik fonksiyonu daha iyi yansıtmaktadır (107). Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventriköl relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır.

Sol ventriköl diyastolik fonksiyon genellikle sistolik fonksiyon bozukluğundan önce başlar. Sol ventriköl diastolik disfonksiyonunun saptanması, sol ventrikölü etkileyen birçok hastalığın erken dönemde tanınmasına olanak sağlayabilir. DDE ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardial tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Garcia ve arkadaşları (108), koroner arter hastalığında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDE ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E ve E/A'nin küçöldüğu, bölgesel İVRT'nin uzadığı gösterilmiştir.

E dalgası miyokardiyal gevşemenin güvenilir bir göstergesidir ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun bir parametredir. Yaş ilerlemesi, diyastolik fonksiyon bozukluğunda, sol ventriköl hipertrofinde E dalga hızı azalır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için E dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade, E/A oranına bakılması daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde E/A oranı daima 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte E ve E/A'nin küçöldüğu, bölgesel İVRT'nin uzadığı

gösterilmiştir (109). E dalgası, ön yükten etkilenmez ve elastik recoili gösterir. Lateral anulüste E dalgasının hızı septumdan daha yüksektir. Bu da gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşiminden dolayı apikal bölgede E dalgasının hızı düşüktür (109).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. DDE ile iskemik kalp hastalığındaki infarkt alanlarında S hızı düşük bulunmuştur. Yine dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, kapak hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S değerleri düşük bulunmuştur (110,111).

Rajagopalan ve arkadaşları (112), mitral akım dopler görüntüsü klinik bulguları benzer iki hastalık olan konstrüktif perikardit ve restriktif kardiyomyopati ayırımında E dalga hızının kullanılabilceğini yaptıkları geniş prospektif çalışmada göstermişlerdir. Transmitral akım örneği her iki hastalıkta da var olan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak benzer değişiklikler gösterir. Ancak restriktif kardiyomyopatide diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal gevşeme bozukluğuna bağlı olduğu için E küçülmüş, E/A oranı 1'in altına inmiştir. Konstriktif perikarditte ise E normal, hatta artmış olarak bulunur.

DDE, transmitral akım ile birlikte kullanıldığında, sol ventrikül diyastol basıncı hesaplanabilmektedir. E/Ea oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgüllükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (113,114).

DDE, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Trikuspit anulustan elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni parametrelerdir.

Doku dopler görüntülemenin avantajları (107,115,116):

1. Transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için, kötü iki boyutlu görüntüye rağmen iyi doku dopler sinyalleri alınabilir.
2. Hareket halindeki bir dokunun 3 dinamiği olan hız, ivme ve yer değiştirme DDE ile kantitatif olarak ölçülebilir.
3. "Atım dalga" DDE'nin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hem de diastolik hemodinamik olaylar kantitatif olarak analiz edilebilir.
4. Miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir.
5. Ön yük değişikliklerinden etkilenmez.

Doku Dopler Görüntülemenin Sınırlamaları (107,117):

1. Farklı segmentlerde aynı anda kayıt alınamaz.
2. Kalbin rotasyon hareketinden etkilenmektedir.
3. En önemli dez avantajı açı bağımlı olmasıdır.
4. Ciddi valvüler hastalık (aort stenozu hariç) varlığında yanlış sonuç çıkabilir.
5. Belirgin intraventriküler iletim bozukluğu olması hatalı sonuçlara neden olabilir.

Tüm bu kısıtlamalara rağmen, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede DDE güvenilir ve kolay uygulanabilir noninvazif bir yöntemdir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen 5 ile 25 yaş arasında, 88 tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesan (42 kız, 46 erkek) dahil edildi. Hastalar standart klinik özellik gösteren, tanı anından itibaren insülin kullanan, ikincil bir diyabet nedeni bulunmayan tip 1 diyabetliler arasından seçildi. Tip 1 diyabetes mellitus dışında bir hastalığı bulunan, ek kardiyak patoloji saptanan, 5 yaşından küçük, 25 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diyabet sürelerine göre hastalar, 0-60 ay (Grup 1), 61-120 ay (Grup 2) ve 121 ay ve üzeri (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3 ay ara ile poliklinik izlemine devam edilen hastaların son bir yıl içinde bakılan dört HbA1c değerinin ortalaması alındı. Ana öğünlerden önce ve gece kan şekeri izlemi yapan hastalardan 3 tanesi sabah-akşam olacak şekilde, diğerleri günde 4 doz insülin uygulamaktaydı. Bütün hastaların fundoskopik muayenesi göz hastalıkları polikliniğinde yılda iki kez olmak üzere yapıldı. EMG ile periferik nöropati açısından değerlendirildi. Hastaların tiroid fonksiyonları serbest T4, Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, tiroid otoantikörleri ile değerlendirilirken, 24 saatlik idrar örneklerinde mikroalbumin düzeylerine bakıldı. Serum örneklerinde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), asimetrik dimetil arginin, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 düzeyleri çalışılan bütün hastalara, renkli dopler ultrasonografi uygulanarak karotis arter intima-media kalınlığı ateroskleroz varlığı için değerlendirildi. Olası myokard hasarı için serum troponin I ile birlikte hastaların kardiyak fonksiyonları doku dopler ekokardiyografi ile incelendi. Çalışmaya alınan tüm çocuklara ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onay formu imzalatıldı. Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylandı.

Çalışmanın Düzeni

Çalışma başlangıcında hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, antropometrik ölçümleri kaydedildi. Bütün hastaların çalışma öncesinde sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ölçüldü.

Çalışmaya alınan tüm olguların antropometrik ölçümleri, sırasına göre daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi. Doku dopler ekokardiyografi ile elde edilen veriler ise ekokardiyografi formlarına kaydedildi.

Tüm olguların ayrıntılı antropometrik ölçümleri aynı pediatrik endokrinolog, doku dopler ekokardiyografi değerlendirmeleri aynı pediatrik kardiyolog, karotis arter intima-media kalınlığı aynı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Antropometrik Ölçümler

Ağırlık 50 gram hassasiyette ölçüm yapabilen mekanik terazi ile, boy ölçümü 0, 1 cm'lik ölçüm yapabilen duvara monte boy ölçer ile yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ;kg/m²), Boy standart deviasyon skoru (SDS), kilo SDS değerlendirilmesinde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları kullanıldı.

Biyokimyasal Analiz Metodları

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve lipoprotein fosfolipaz A2 (Lp-PLA₂) hariç tüm analitler örnek alım gününde çalışılmıştır. Adı geçen diğer analitler için serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Serumda Glukoz, Total Kolesterol, Trigliserid,, HDL-K, 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri ticari kitler ile otoanalizör sistemlerinde (Beckman Coulter, USA); düzeyleri immunkemilüminesans yöntemle (Siemens, USA) ölçülmüştür. LDL-kolesterol düzeyleri için Friedewald denklemi kullanılmıştır.

Hba1c: Tam kan örneklerinde HbA1c düzeyleri yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile ADAMS A1C HA-8160 (otomatik glikohemoglobin analizyer, Arkray) Netherlands, Europe, cihazı ile çalışılmıştır.

Troponin I: Plazma örneklerinde Troponin I düzeyleri immunoenzimatik immunassay yöntemi ile Access 2 İmmunassay Systems, U.S.A. cihazı ile çalışılmıştır.

Açlık serum örneklerinde Asimetrik dimetilarginin (ADMA)ve Lp-PLA₂ölçümleri için ticari ELISA kitleri kullanılmıştır

ADMA: Serum örneklerinde ADMA düzeyleri Elisa yöntemi ile immundiagnostik, Bensheim, Germany kitleri ile çalışılmıştır. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 0.27 µmol/l konsantrasyonda % 0.021; 0.78 µmol/l konsantrasyonda %0.041 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 0.33 µmol/l konsantrasyonda %0.029; 0.79 µmol/l konsantrasyonda %0.045 olarak bulunmuştur.

Lp-PLA₂: Serum örneklerinde Lp-PLA₂ düzeyleri Elisa yöntemi ile DiaDexus, South San Francisco, U.S.A. kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 143 ng/ml konsantrasyonda %6.2; 368 ng/ml konsantrasyonda %5.1, 830 ng/ml

konsantrasyonda % 9.5 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 143 ng/ml konsantrasyonda %4.6; 368 ng/ml konsantrasyonda %8.5, 830 ng/ml konsantrasyonda % 8.7 olarak bulunmuştur.

Karotis arter intima-media kalınlığının değerlendirilmesi

Karotis arterlerde intima-media kalınlığının değerlendirilmesi Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde yapıldı. Diyabetik hastalar renkli dopler ultrasonografi tekniği ile incelenmiştir. Her hastaya "GE logic 3 expert-Kyunggi-Do,Korea" ultrasonografi cihazı ile bilateral karotid arter ultrasonografisi yapıldı. Karotid arter intima media kalınlıklarının (IMK) incelenmesi sırasında hasta supin pozisyonda yatırıldı. Hastanın boynu hafif ekstansiyona ve başı incelenen tarafın tersine çevrili duruma getirildi. İncelemede 5-10 MHz' lik prob kullanılarak transducer ile yapıldı. Hastaların her iki ana karotis arterinin bulbus düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten longitudinal planda görüntüler elde edildi. Elde edilen görüntüler üzerinden karotis arterlerin posterior duvarının lümen-intima ve mediya-adventisya arayüzleri cihazın büyütme-yakınlaştırma fonksiyonları kullanılarak belirginleştirildi. Her seferinde arka duvardan en az 4'er ölçüm alındı. Ölçümler ortalama olarak kaydedildi. İşlem hem sağ AKA hem de sol AKA için ayrı ayrı tekrarlandı.. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme 1.5-3.6 MHz transduser sistemine sahip GE Vivid 3 Pro ultrason sistemi kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk pencerelerinden alındı.

Standart Dopler inceleme (Atım Dalga Dopler Ekokardiyografi)

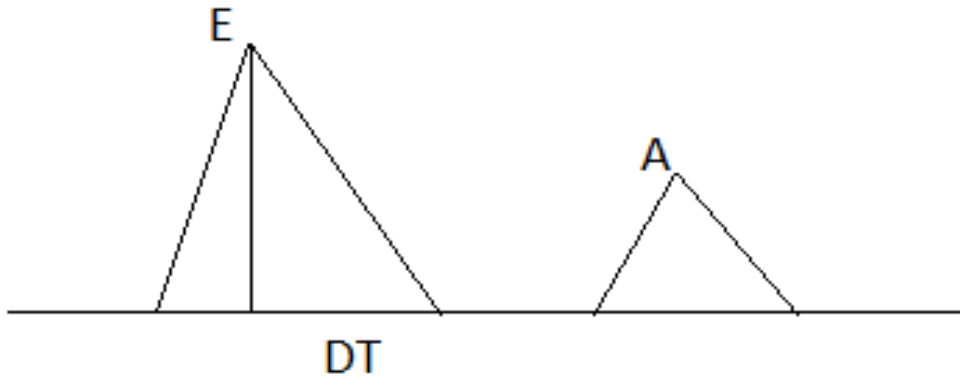
Atım dalga dopler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına, akıma paralel olacak şekilde ($<20^0$) yerleştirilerek mitral akım trasesi elde edildi (şekil 11). Ölçümler maksimum velosite elde edilerek gerçekleştirildi. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden E velositesi, A velositesi, S velositesi, IVRT (İzovolümik relaksasyon zamanı), IVCT (izovolümik kontraksiyon zamanı), deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. E velositesi; LV'ün hızlı doluş fazının pik velositesi, A velositesi; atriyal kontraksiyonun yol açtığı yavaş ventrikül doluş akımının pik velositesi olarak alındı. DT; pik E velositesi ile hızlı doluşun sona erdiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım

hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. IVCT ile IVRT toplamının, ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilen miyokardiyal performans indeksi (MPI=Tei indeksi) ile LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi (şekil 12).

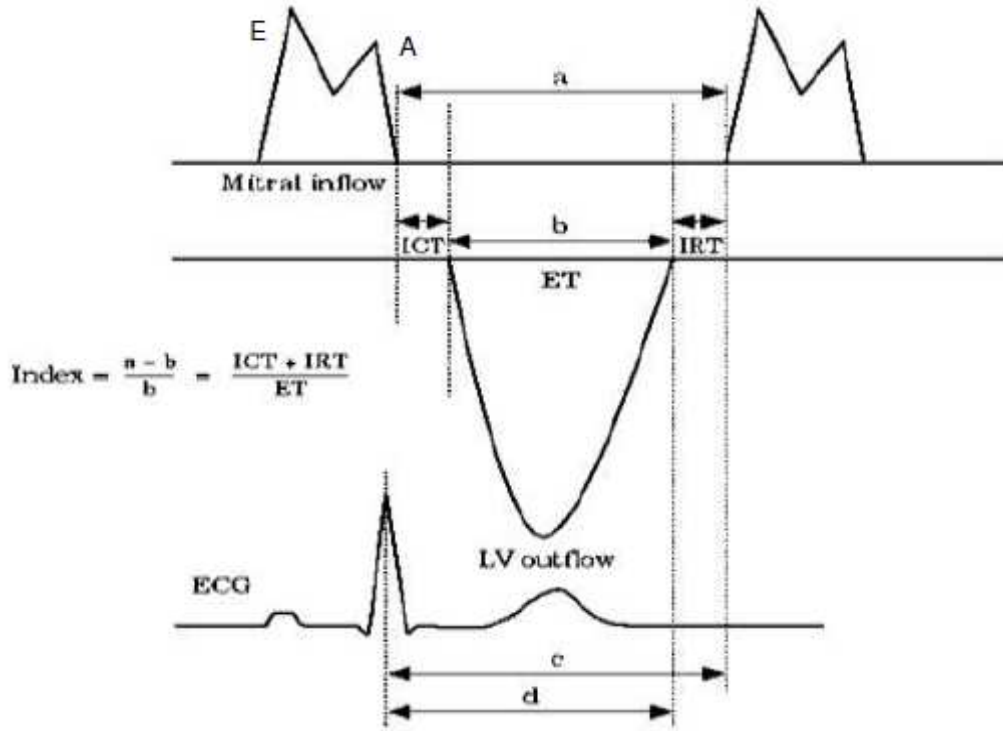
Sol ventrikül arka duvarı ve septum kalınlığı parasternal uzun aks penceresinden konvansiyonel iki boyutlu M-mod ekokardiyografi ile diyastol sonunda ölçüldü.

Doku Dopler ekokardiyografi (DDE)

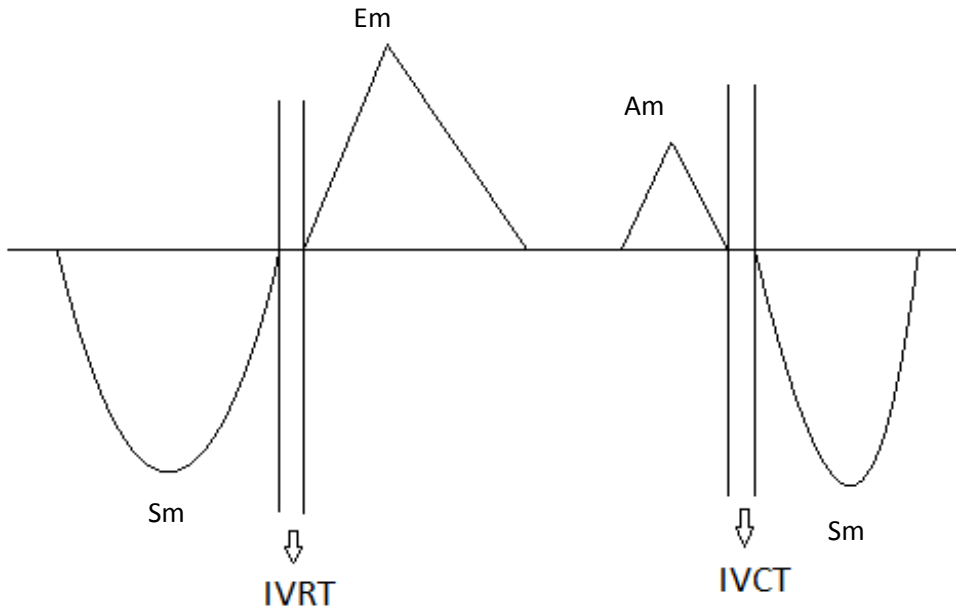
Apikal dört boşluk görüntüde doku Dopler örnek hacmi mitral annulus lateral kenarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı (şekil 3). Erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am), sistolik (Sm) hareket hızları, izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) ve izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT) ölçüldü. Em ve Am akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak Em/Am oranı hesaplandı. IVCT: Am dalgasının bitiminden S dalgasının başlangıcına kadar olan süre olarak alındı. IVRT: Sistolik hareketin sonundan erken diyastolik akımın başına kadar olan süre olarak alındı (Şekil 13).



Şekil 11: Atım dalga dopler ile E velositesi (LV'ün hızlı doluş fazının pik velositesi), A velositesi (atriyal kontraksiyonun yol açtığı yavaş ventrikül doluş akımının pik velositesi), DT (pik E velositesi ile hızlı doluşun sona erdiği nokta arasındaki süre) olarak alındı.



Şekil 12. Atım dalga dopler ile E velositesi, A velositesi, S velositesi, İVRT (IRT), İVCT (ICT), MPI: (IVRT+IVCT/ET) ölçümleri değerlendirilmiştir.



Şekil 13. Doku dopler ekokardiyografisinde saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü. Sm: Sistolik dalga, Em: Erken diyastolik dalga, Am: Geç diyastolik dalga, ET: Ejeksiyon zamanı, IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, İVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “Statistical Package for Social Sciences”(SPSS 15.0) paket programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler nominal değişkenler için yüzde dağılımı kullanılmış, sayısal değişkenler ortalama± standart sapma (minimum- maksimum) şeklinde sunulmuştur. Araştırma gruplarının nominal değişkenlerinin karşılaştırılmasında (cinsiyet vb.) ki kare testi kullanılmıştır. Araştırma gruplarında sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. 3 grupta da normal dağılım gösteren değişkenler için 3 grup ortalaması arasındaki farklılığın test edilmesinde tek yönlü varyans analizi (ikili grup karşılaştırmaları için post hoc Bonferroni testi) kullanılmıştır. Herhangi bir grup için normal dağılım varsayımı sağlanmadığında 3 grup ortalamasının farklılığı Kruskal Wallis varyans analizi (ikili grup karşılaştırmaları için Man Whitney u test) ile karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak Pearson korelasyon testi; $p \leq 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen 5 ile 25 yaş arasında, 88 Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu çocuk ve adölesan dahil edildi. Diyabet sürelerine göre hastalar, 0-60 ay (Grup 1), 61-120 ay (Grup 2) ve 121 ay ve üzeri (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Birinci grubun 13' ü kız (% 43.3), 17'si (% 56.7) erkek, 2. grubun 15'i kız (%50), 15'i erkek (% 50), 3. grubun 15'i kız (% 53.6), 13'ü erkekti (% 46.4). Birinci grubun yaş ortalaması 125.53 ± 41.60 ay, 2. grubun yaş ortalaması 186.26 ± 48.45 ay, 3. grubun yaş ortalaması 233.96 ± 48.11 ay idi.

Birinci grubun ortalama boy değerleri 139.06 ± 19.08 cm, boy SDS' si 0.01 ± 0.99 olarak saptandı. Vücut ağırlığı ortalamaları 34.71 ± 13.78 kg, VKİ 17.11 ± 2.73 kg/m², VKİ SDS -0.17 ± 0.92 ve boya uyan ağırlık % 94.96 ± 10.10 olarak bulundu. İkinci gruptaki hastaların, hesaplanan ortalama boy değerleri 154.43 ± 14.21 cm, boy SDS -0.86 ± 1.21 idi. Ortalama vücut ağırlığı 48.81 ± 13.50 kg, VKİ 20.08 ± 3.44 kg/m², VKİ SDS 0.43 ± 1.15 ve boya uyan ağırlık % 103.03 ± 15.92 olarak bulundu. Üçüncü grubun boy ortalama değerleri 159.08 ± 14.21 cm, boy SDS -0.90 ± 1.45 olarak hesaplandı. Ortalama vücut ağırlığı 54.22 ± 13.12 kg, VKİ 21.47 ± 2.36 kg/m², VKİ SDS'si 0.83 ± 3.70 ve boya uyan ağırlık 107.37 ± 12.86 olarak bulundu.

Her 3 grup antropometrik özellikleri açısından karşılaştırıldığında ağırlık SDS ve VKİ SDS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ, boy SDS ve boya uyan ağırlık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.002$). Boy SDS değeri, birinci grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. VKİ ve boya uyan ağırlık ise birinci grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$).

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri her üç grup arasında anlamlı farklı saptandı ($p<0.05$). Birinci grubun düzeyleri diğer iki gruptan anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.008$). Ancak kan basınçları persantil olarak değerlendirilmedi ve karşılaştırılmadı. Grupların antropometrik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta gruplarının Antropometrik Özellikleri

Antropometrik parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 1	P
	(n:30)	(n:30)	(n:28)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	125.53 ±41.60	186.26 ±48.45	233.96 ±48.11	0.000
Boy SDS	0.01 ±0.99	-0.86±1.21	-0.90 ±1.45	0.007
Ağırlık SDS	-0.20 ±0.90	-0.54 ±1.32	-0.44 ±1.16	0.519
VKİ (kg/ m ²)	17.11 ±2.73	20.08±3.44	21.47 ±2.36	0.000
VKİ SDS	-0.17±0.92	0.43 ±1.15	0.83±3.70	0.239
BUA (%)	94.96±10.10	103.03 ±15.92	107.37 ±12.86	0.002
SKB (mmHg)	100.66±10.88	103.16±20.14	112.14±13.70	0.003
DKB (mmHg)	64.00±9.50	67.50±8.88	71.78±9.83	0.008

Hastaların biyokimyasal özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Grupların Biyokimyasal Parametreleri

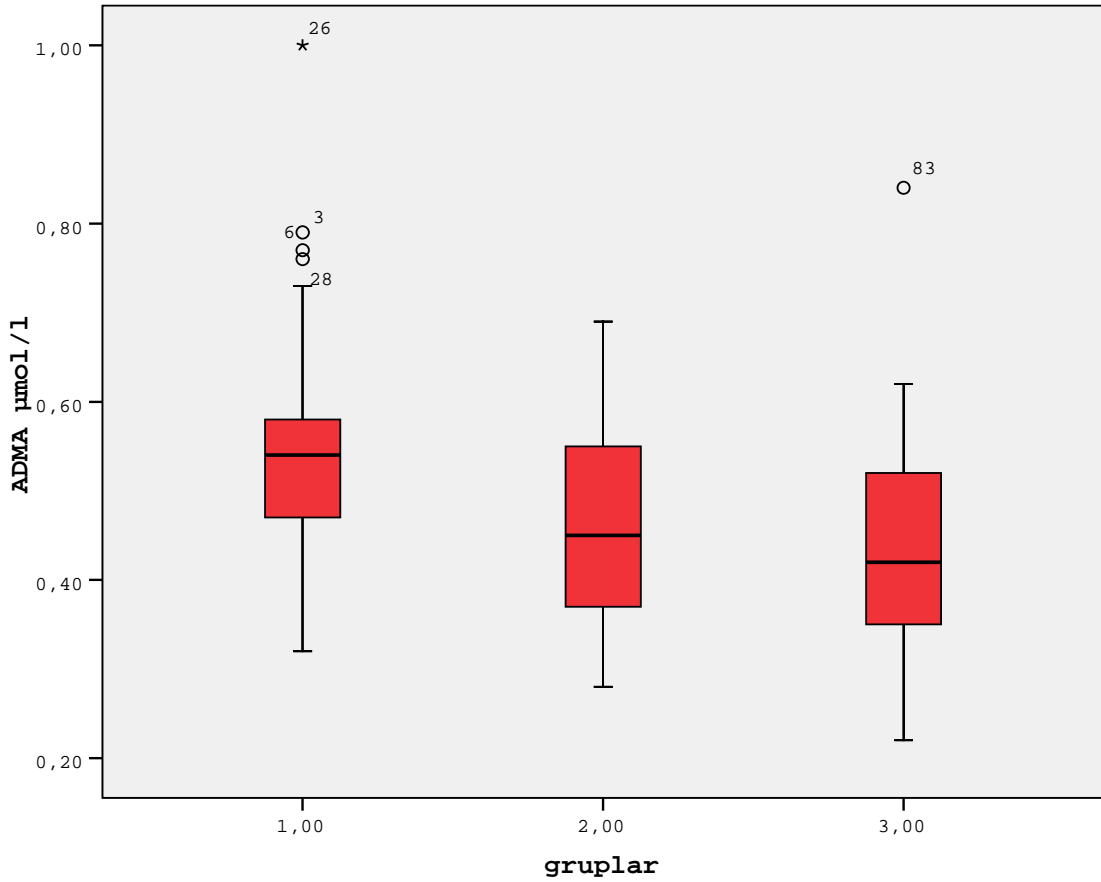
Biokimyasal Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	(n:30)	(n:30)	(n:28)	
	ort ± SD	ort ± SD	ort ± SD	
ADMA µmol/l	0.55±0.14	0.47±0.11	0.44±0.13	0.006
LP-PLA2 ng/ml	307.18±47.77	342.22±58.00	312.96±56.90	0.030
İdrarMikroalbumin µgr/dk	16.10±30.05	16.78±12.96	28.24±47.83	0.382
Troponin I (ng/ml)	0.16±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01	0.211
Trigliserid (mg/dl)	60.80±37.74	107.33±67.58	147.00±116.33	0.000
TK (mg/dl)	158.50±32.24	176.00±35.84	198.17±53.28	0.002
LDL-Kolesterol (mg/dl)	89.83±23.66	111.52±29.53	115.57±35.99	0.003
HDL-Kolesterol (mg/dl)	54.04±21.26	46.86±14.06	52.57±17.01	0.260
HbA1c (%)	9.32±1.86	10.68±2.22	10.18±2.38	0.054

Gruplar arasında, idrar mikroalbumin, troponin I, HDL-K ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.382, p=0.211, p=0.260, p=0.054).

TK düzeyleri birinci grupta 158.50±32.24 mg/dl, ikinci grupta 176.00±35.84 mg/dl, üçüncü grupta 198.17±53.28 mg/dl olarak saptandı. TK düzeyleri, üçüncü grupta diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.002). LDL-K düzeyleri birinci grupta diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.003), ancak ikinci ve üçüncü grup arasında

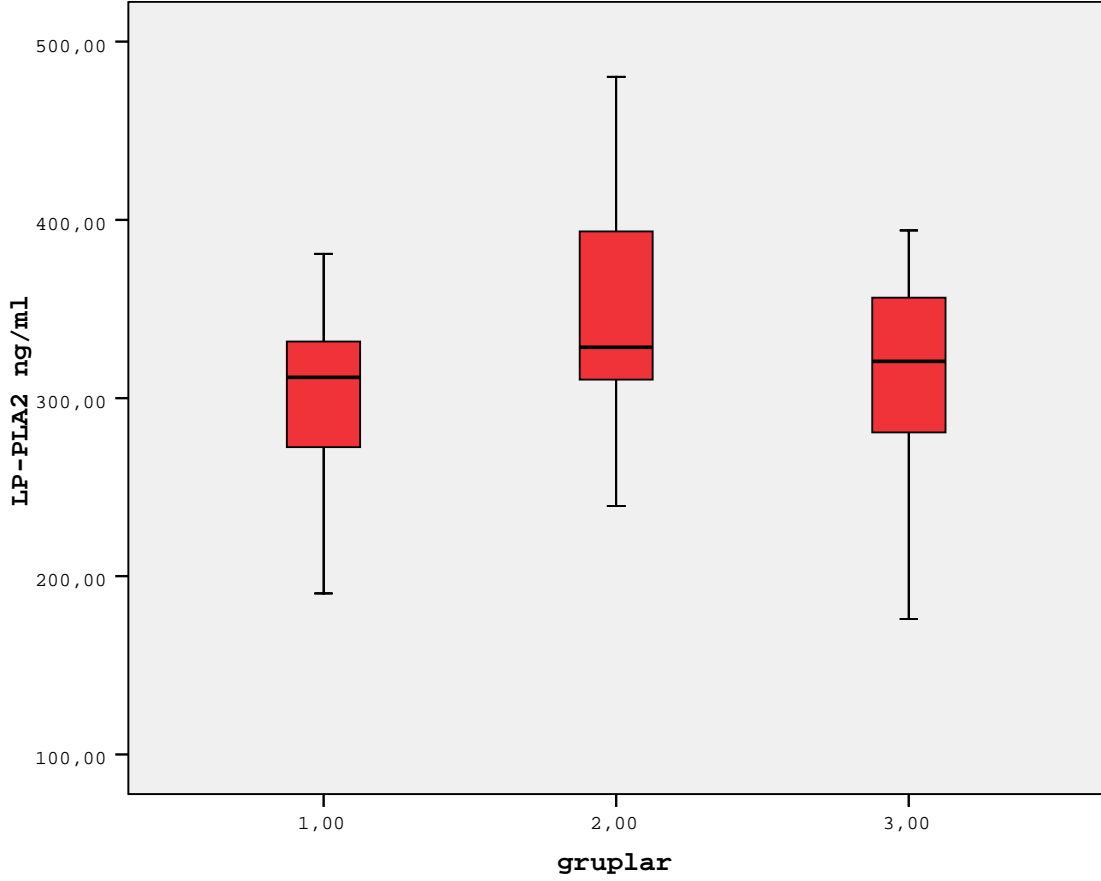
anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$). TG düzeyleri, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark gösterdi ($p<0.05$). TG düzeyleri birinci grupta diğer gruplardan anlamli olarak düşük bulundu ($p=0.000$), ancak ikinci ve üçüncü grup arasında anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$).

ADMA düzeyleri, birinci grupta 0.55 ± 1.14 $\mu\text{mol/l}$, ikinci grupta 0.47 ± 0.11 $\mu\text{mol/l}$, üçüncü grupta 0.44 ± 1.13 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Hasta grupları karşılaştırıldığında ADMA düzeyleri arasında anlamli bir farklılık saptandı. ADMA düzeyleri, birinci grupta diğer gruplardan anlamli olarak yüksek bulundu ($p=0,006$) (Tablo, Şekil 14).



Şekil 14. Hasta grupları arasında ADMA düzeylerinin karşılaştırılması. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık saptandı.

LP-PLA2 düzeyleri, gruplar arasında anlamli farklılık gösterdi ($p<0.05$). LP-PLA2 düzeyleri, birinci grupta ikinci gruptan anlamli olarak düşük bulundu ($p=0.030$), ancak birinci ve üçüncü, ikinci ve üçüncü grup arasında anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo. Şekil 15).



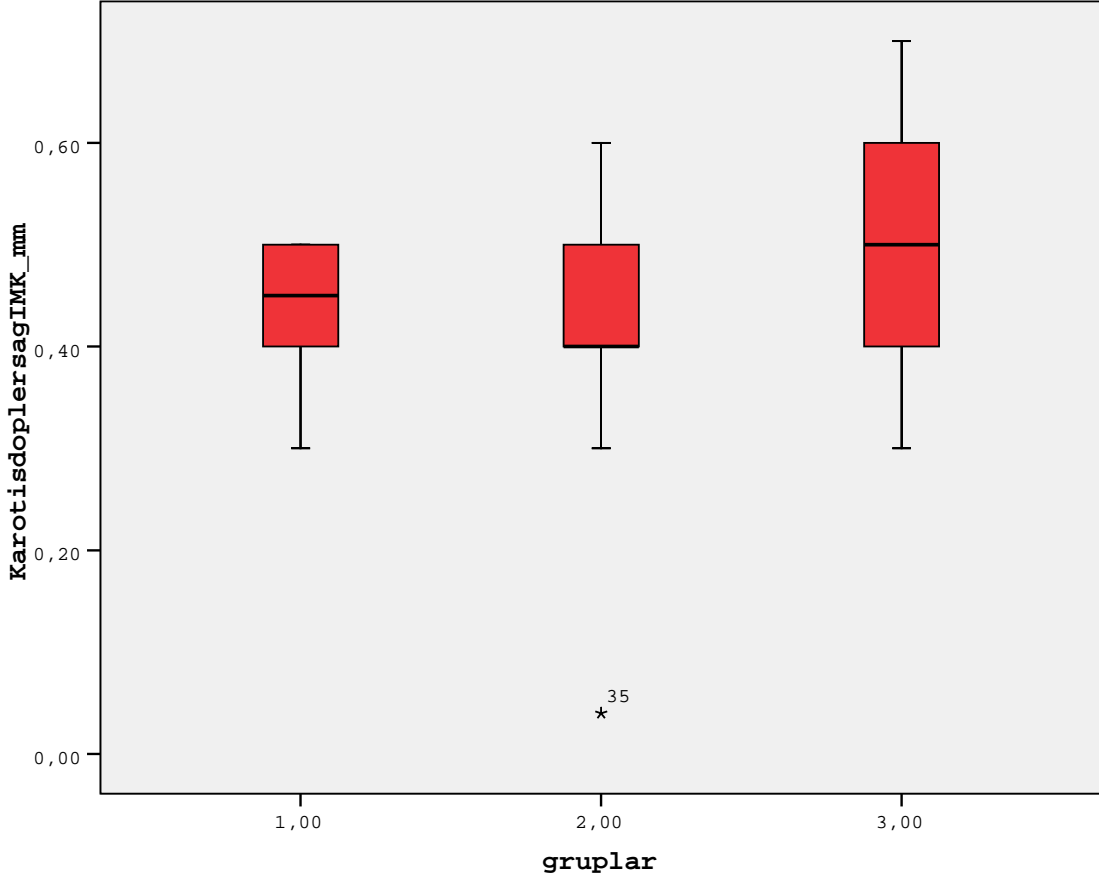
Şekil 15- Hasta grupları arasında Lp-PLA2 düzeylerinin karşılaştırılması. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Ölçüm Verileri

Karotis arter İMK'nın ölçüm verileri sağ ve sol taraf için Tablo 3'de gösterilmiştir. Gruplar arasında sağda belirgin, solda sınırda anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0,05$) (Tablo). Gruplar arasındaki fark özellikle sağda belirgin olduğu için sağ karotis arter İMK'ı Şekil 16'da gösterildi. Birinci ve ikinci grup arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), birinci ve üçüncü, ikinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.032$ $p=0.013$).

Tablo 3. Her 3 Grupta Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	(n:30)	(n:30)	(n:28)	
	ort ± SD	ort ± SD	ort ± SD	
Sağ Karotis Arter (mm)	0.43±0.07	0.41±0.10	0.50±0.11	0.025
Sol Karotis Arter (mm)	0.42±0.08	0.42±0.09	0.49±0.12	0.050



Şekil 16- Hasta grupları arasında sağ karotis arter İMK'nin karşılaştırılması. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Dopler Ekokardiyografi Verileri

Atım Dalga Dopler Ekokardiyografi Ölçümleri:

Atım dalga dopler ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesinde, erken diastolik dalga velositesi (E m/sn), geç diastolik dalga velositesi (A m/sn), sistolik dalga velositesi (S m/sn), IVRT (İzovolümik relaksasyon zamanı), IVCT (izovolümik kontraksiyon zamanı), deselerasyon zamanı (DT msn) ve myokard performans indeksi (MPI) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$, Tablo.)

Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan E/A oranı her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. Atım dalga dopler E/A oranı birinci grupta diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$) (Tablo).

Tablo 4. Her 3 Grupta Atım Dalga Dopler Ölçümlerinin Karşılaştırılması

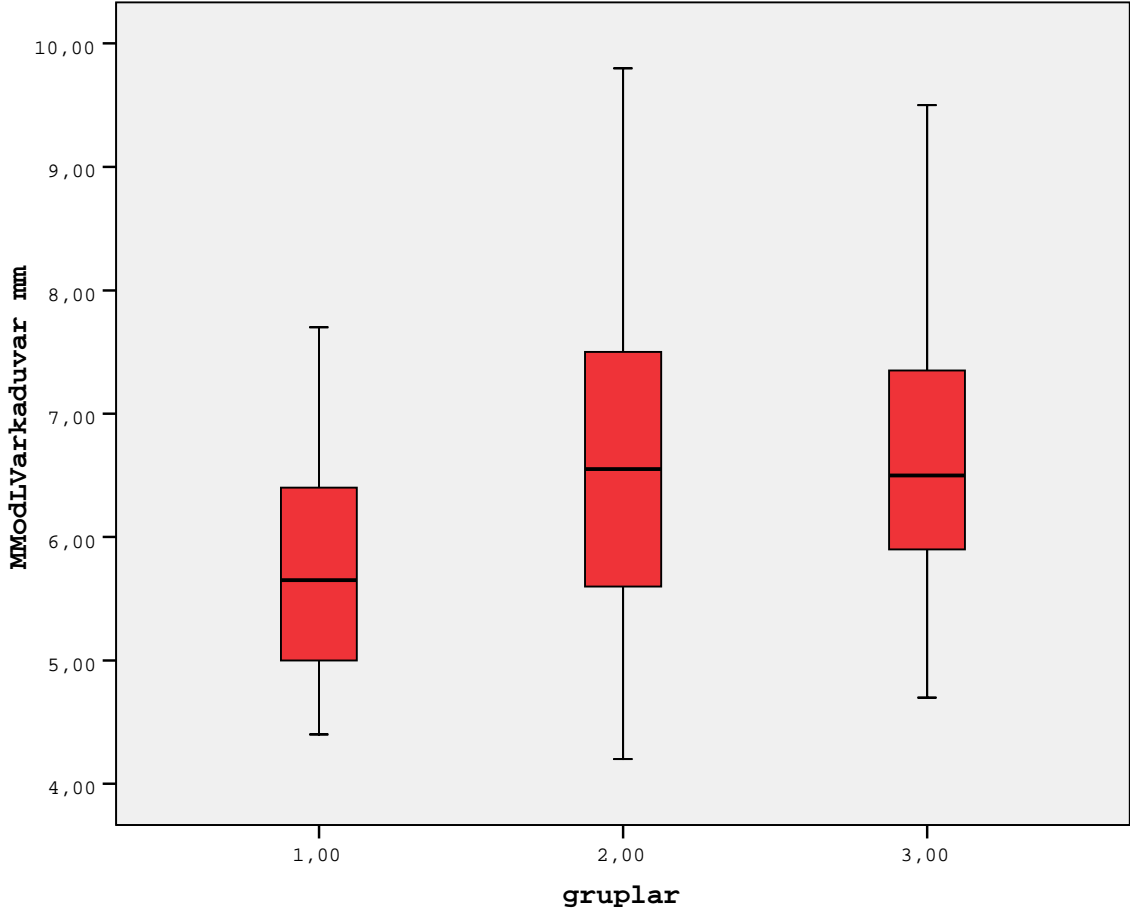
	Grup 1 (n:30) ort±sd	Grup 2 (n:30) ort±sd	Grup 3 (n:28) ort±sd	P
E m/sn	1.35±0.28	1.36±0.68	1.23±0.23	0.487
A m/sn	0.66±0.15	0.62±0.11	0.63±0.18	0.289
E/A	1.76±0.50	1.48±0.38	1.57±0.41	0.005
S m/sn	1.11±0.22	1.29±1.00	1.18±1.18	0.483
IVRT msn	62.00±10.84	57.36±12.88	58.46±9.76	0.257
IVCTmsn	59.36±11.59	52.60±12.70	57.75±12.01	0.085
ET msn	246.76±35.81	249.86±50.38	267.03±57.69	0.241
DT msn	141.23±29.66	157.70±46.41	159.64±42.90	0.161
MPI	0.48±0.15	0.42±0.20	0.53±0.47	0.436

İki Boyutlu M mod Ekokardiyografi Verileri:

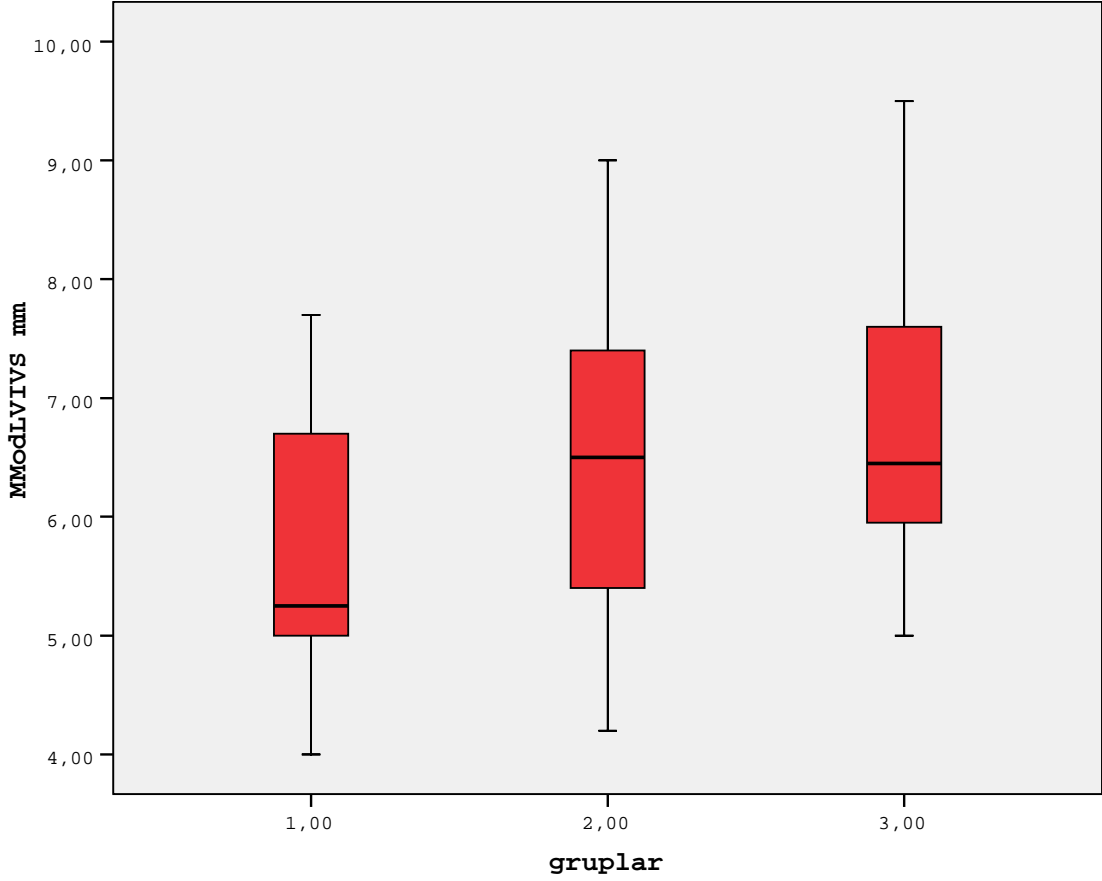
Her üç grubun LVAD ve İVS değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. İkinci ve üçüncü grupta LVAD ve İVS değerlerinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$) (Tablo 5, şekil 17, şekil 18).

Tablo 5.İki boyutlu ve M mod (parasternal long aks)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	(n:30)	(n:30)	(n:28)	
	ort \pm SD	ort \pm SD	ort \pm SD	
LV arka duvar (mm)	5.70 \pm 0.90	6.62 \pm 1.36	6.73 \pm 1.24	0.002
LV İVS (mm)	5.57 \pm 1.01	6.51 \pm 1.30	6.74 \pm 1.28	0.001



Şekil 17-Hasta grupları arasında LV arka duvar kalınlığının karşılaştırılması. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.



Şekil 18-Hasta grupları arasında İVS duvar kalınlığının karşılaştırılması. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

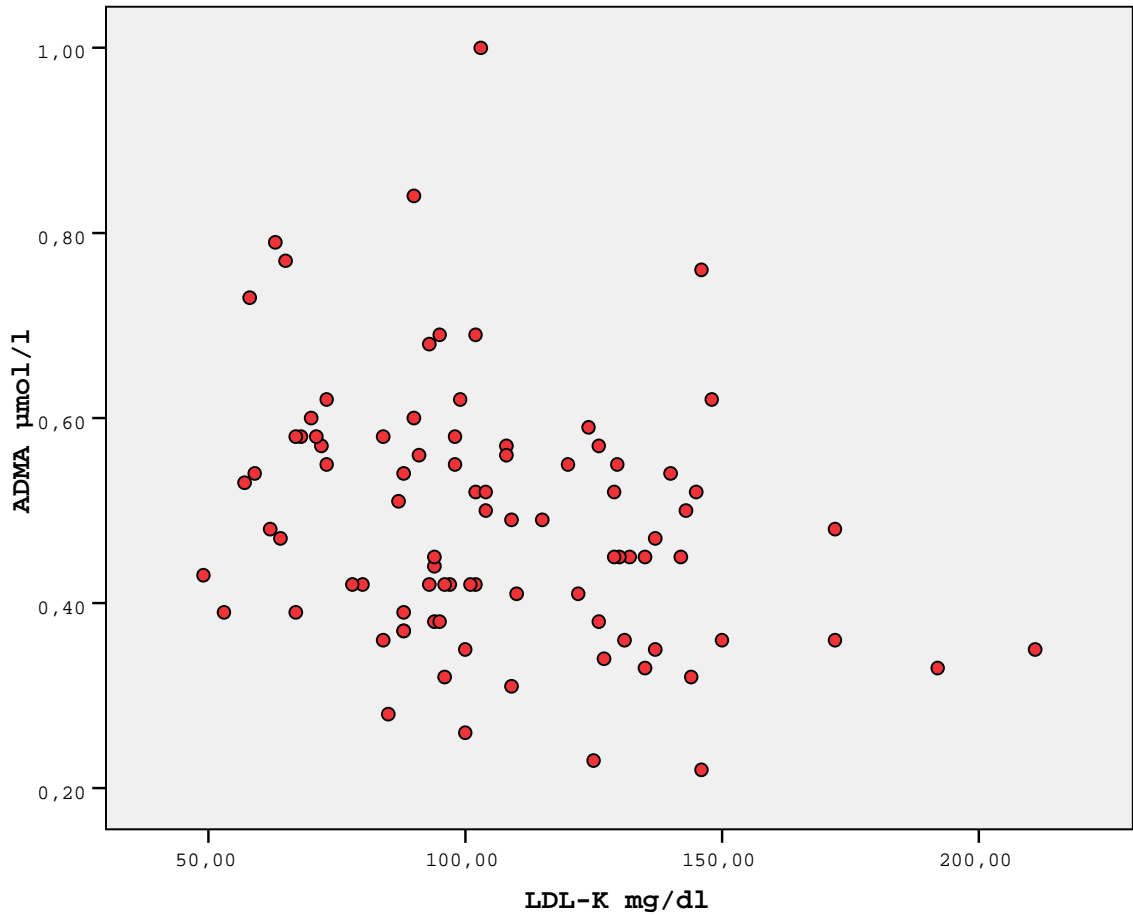
Doku Dopler Ekokardiyografi Verileri:

Her üç grupta doku dopler ekokardiyografi erken diastolik (Em m/sn), geç diastolik (Am m/sn), E/A oranı, sistolik (Sm m/sn), IVRT (İzovolümik relaksasyon zamanı), IVCT (izovolümik kontraksiyon zamanı) parametrelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 6).

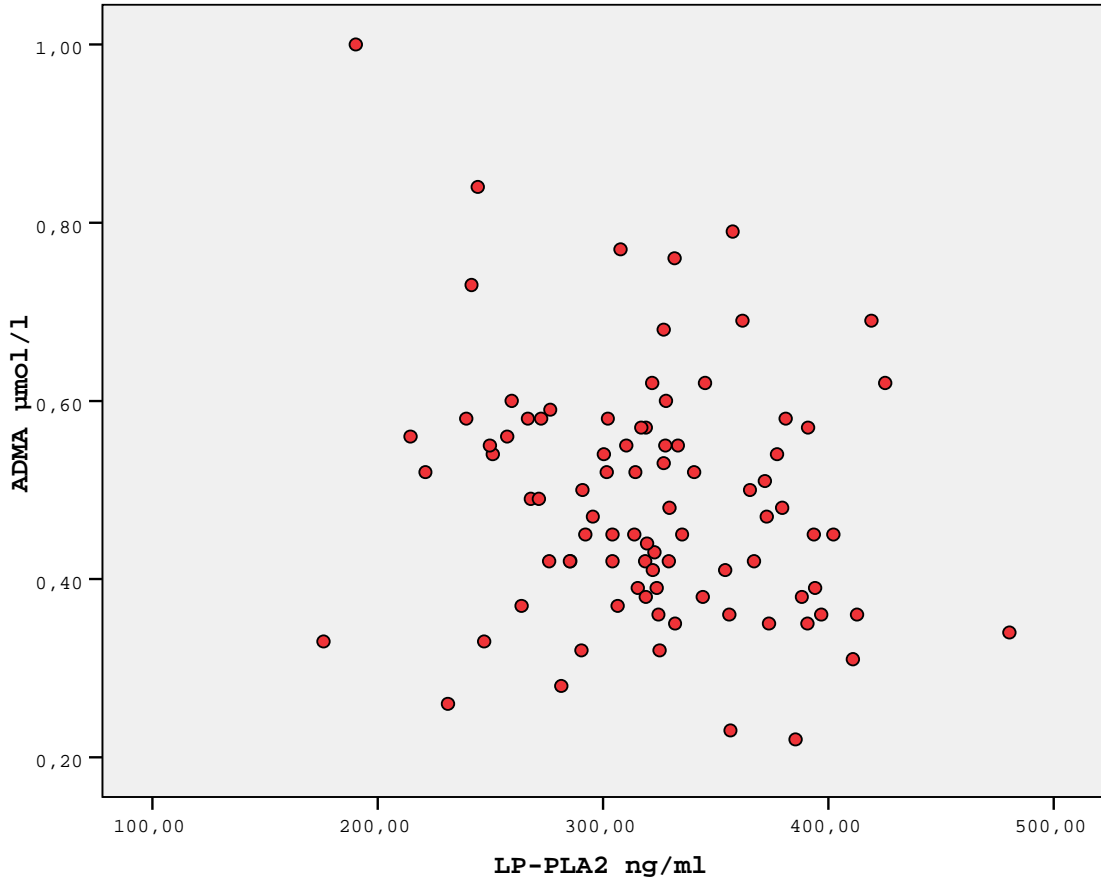
Tablo 6. Doku Dopler Ekokardiyografi

	Grup 1 (n:30) ort ± SD	Grup 2 (n:30) ort ± SD	Grup 3 (n:28) ort ± SD	P
Em cm/sn	19.14±5.28	17.35±4.69	17.74±4.09	0.311
Am cm/sn	7.51±2.12	8.43±3.07	8.73±2.83	0.199
Em/Am	2.63±0.68	2.26±0.97	2.21±0.74	0.104
Sm cm/sn	8.25±2.03	8.13±1.69	8.56±1.89	0.673
IVRT msn	49.33±11.30	45.80±11.30	47.89±7.05	0.293
IVCT msn	52.00±9.37	49.16±7.86	50.21±7.98	0.426

Her üç gruptaki hastalar değerlendirildiğinde, ADMA düzeyleri ile TK ve LDL-K düzeyleri arasında orta derecede negatif ilişki saptandı (sırasıyla, $r=-0.286$, $P=0.007$ ve $r=-0.283$, $p=0.007$). Şekil 19'da ADMA düzeyleri ve LDL-K arasındaki ilişki gösterildi.

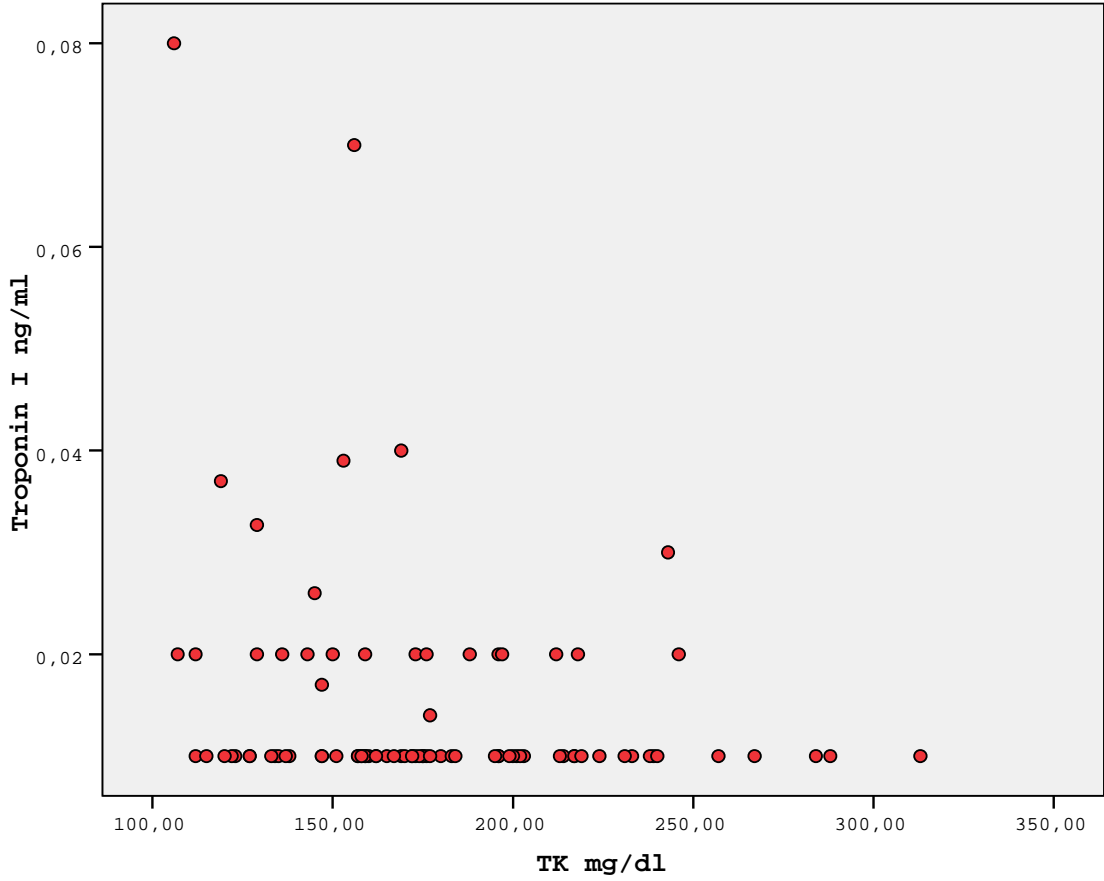
**Şekil 19 -ADMA düzeyleri ve LDL-K arasında negatif ilişki saptandı.**

ADMA düzeyleri ile diyabet süresi arasında orta derecede negatif ilişki saptandı ($r=-0.282$, $P=0.008$). ADMA düzeyleri ile LP-PLA2 arasında ise zayıf derecede negatif ilişki saptandı ($r=-0.221$, $p=0.039$). Şekil 20'de ADMA düzeyleri ve LP-PLA2 arasındaki ilişki gösterildi.



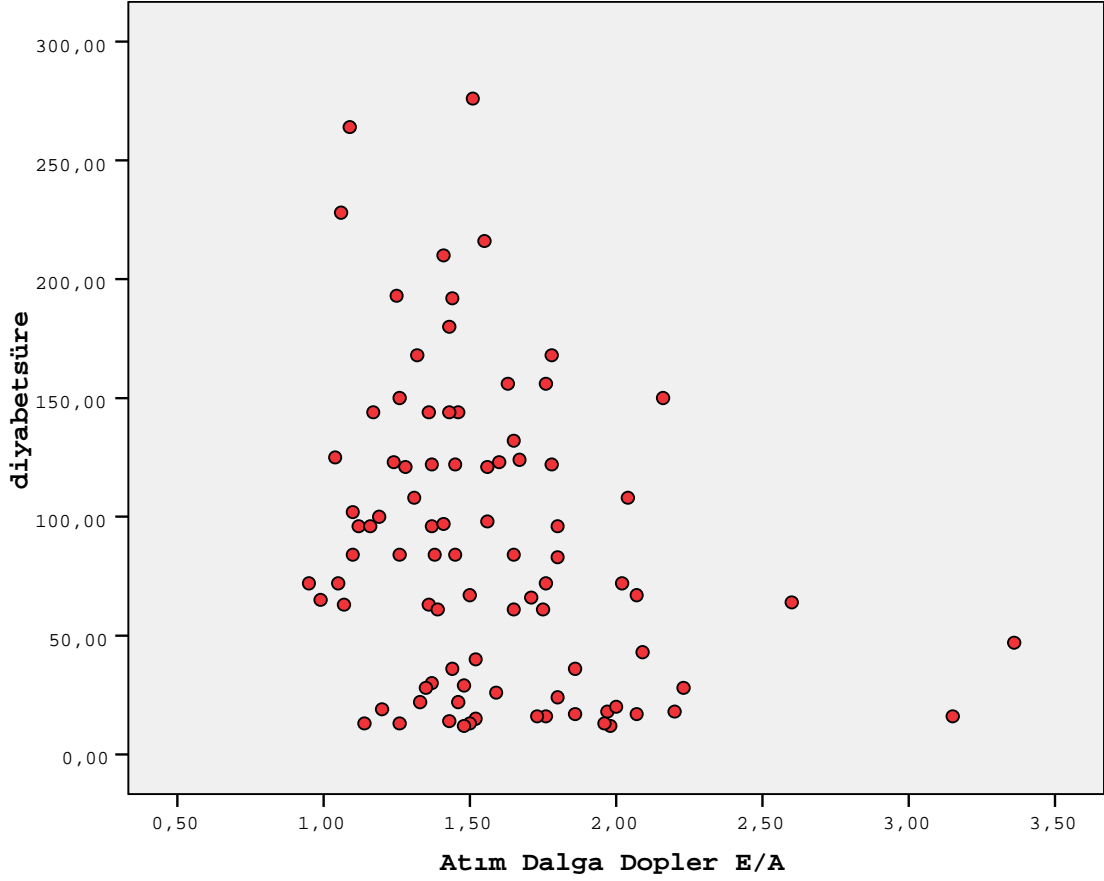
Şekil 20-ADMA düzeyleri ile LP-PLA2 arasında negatif ilişki saptandı.

HbA1c ve boy SDS arasında orta derecede negatif ilişki saptandı ($r=-0.330$, $p=0.002$). Troponin I düzeyleri ile TK arasında zayıf derecede negatif ilişki saptandı ($r=-0.237$, $p=0.026$). Şekil 21'de Troponin I düzeyleri ile TK arasındaki ilişki gösterildi.



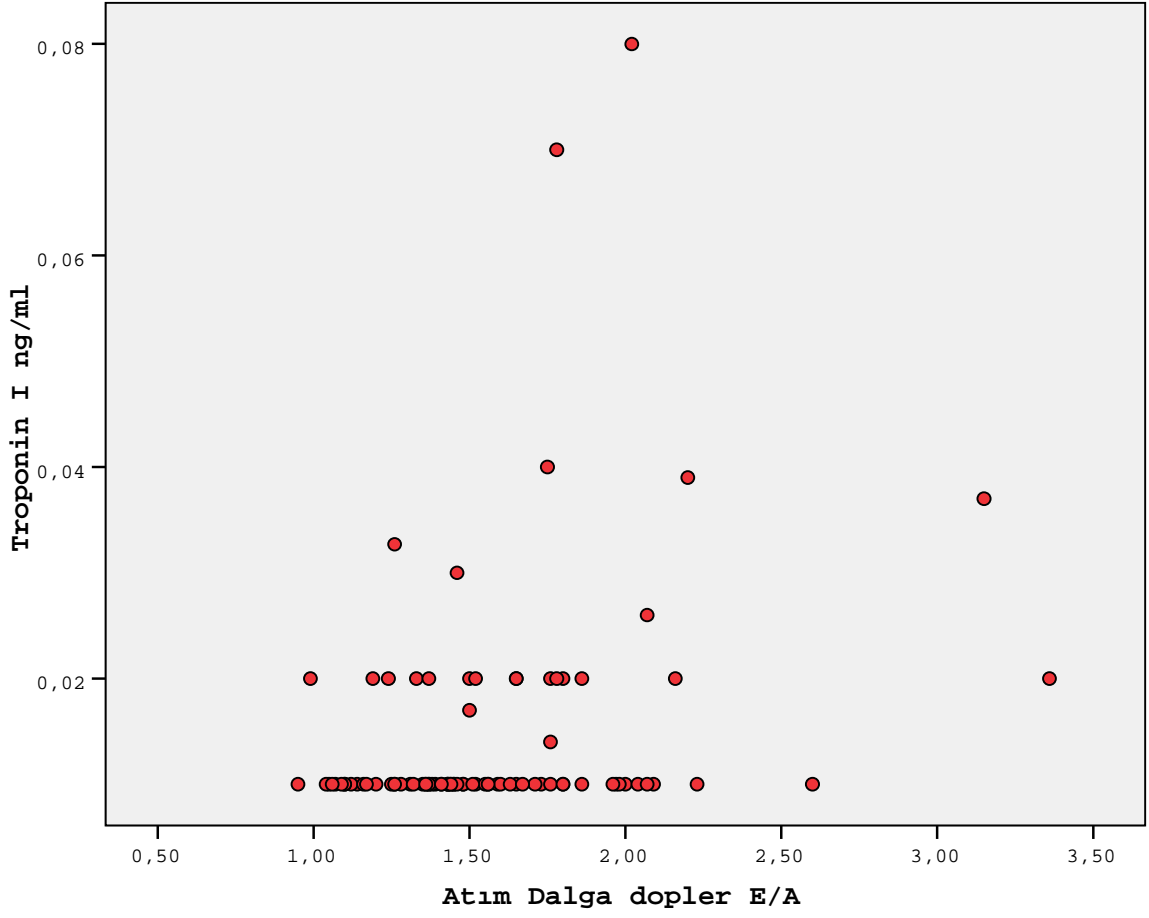
Şekil 21-Troponin I ile TK arasında negatif ilişki saptandı.

Diyabet süresi ile TG düzeyleri arasında güçlü derecede pozitif ilişki saptanırken ($r=0.502$, $p=0.000$); LDL-K, sağ ve sol karotis arter İMK'ı arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.324$, $p=0.002$, $r=0.332$, $p=0.002$ ve $r=0.361$, $p=0.001$). Diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında orta derecede, doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında zayıf derecede negatif ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0.293$, $p=0.006$ ve $r=-0.241$, $p=0.24$). Şekil 22'de diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasındaki ilişki gösterildi.



Şekil 22-Diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında negatif ilişki saptandı.

ADMA düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LVAD ve İVS değerleri arasında orta derecede negatif ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0.486$, $p=0.000$ ve $r=-0.472$, $p=0.000$). LP-PLA2 düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LVAD ve İVS değerleri arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.340$, $p=0.001$ ve $r=0.266$, $p=0.12$). Troponin I düzeyleri ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı ($r=0.297$, $p=0.005$). Şekil 23’de troponin I ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasındaki ilişki gösterildi.



Şekil 23 -Troponin I düzeyleri ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında pozitif ilişki saptandı.

5. TARTIŞMA

Kalp hastalığının diyabet ile birlikteliği 1883'de Vergeley'in anjinalı hastaların idrarında glukoz bakılmasını önerdiğinden bu yana düşünülmektedir (118). Bununla birlikte insülinin keşfinden, böbrek yetmezliği ve enfeksiyon tedavilerindeki gelişmelerden sonra diyabetik hastaların sağ kalım oranlarının artmasıyla birlikte, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditede belirgin artış izlenmiştir.

Diyabette artmış KVH prevalansı, diyabeti olmayanlara göre daha erken yaşta başlayan ve daha hızlı ilerleyen koroner ateroskleroza bağlanmaktadır (2,3). Bazı çalışmalarda ise diyabetin çocukluk veya adölesan dönemde gelişmesinden bağımsız olarak tip 1 diyabetli hastaların bir grubunda ciddi koroner aterosklerozun 55 yaşından önce görülmesi, genel popülasyonda diyabet öncesi genç yaşlarda oluşmuş olan erken aterosklerozun ilerlemesini, diyabetin hızlandırdığını düşündürmektedir (119). Diyabette ateroskleroz patolojisi non-diyabetik insanlar ile benzerdir ama odaklanması gereken nokta diyabette aterosklerozun hızlı gelişmesi ve çok daha şiddetli olmasıdır. Klinisyenlerin karşısına genelde geç dönem komplikasyonlarıyla çıkan ateroskleroz ve buna bağlı hastalıklar tüm dünyada mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarının en önemli nedenlerinin başında gelmektedir.

Ultrasonografik olarak ölçülen intima-media kalınlıkları artmış aterosklerotik yük ile ilişkilidir. Tek bir damar yatağında ateroskleroz varlığı diğer vasküler yataklardaki ateroskleroz ile birlikte (120). Çalışmalarda ultrasonografik olarak tespit edilen artmış karotis arter intima media kalınlıkları artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle (yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara) ilişkilidir (121,122). Ayrıca karotis arter İMK'ı; angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (88). Bu yakın ilişkiden dolayı karotis arter İMK'ı aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Karotis arter İMK ölçümünde hangi bölgenin kriter alınacağı tartışmalıdır. Ana karotis arter, internal karotis arter ve bulbusdan alınan ölçümlerle yapılan çalışmalar bulunmaktadır (123). Biz en çok kullanılan metot olan sağ ve sol ana karotis arter İMK'larını değerlendirdik.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) grubunun; yaklaşık olarak 1400 tip 1 diyabetes mellitus hastasında, 10 yıllık izlem ile yaptığı çok merkezli bir çalışmada diyabet süresi arttıkça, erkeklerde ana ve internal karotis arter İMK'da artış saptanırken,

kızlarda sadece internal karotis arter İMK'da artış tespit edilmiştir. Bu da aynı bireyde bile her koroner arterin aterosklerozdan eşit şekilde etkilenmediğini, risk faktörlerine eşit karşılık vermediğini, değişik arter yataklarında aterosklerotik sürecin farklı geliştiği şeklinde yorumlanmıştır (124). Bizim çalışmamızda her üç hasta grubu karşılaştırıldığı zaman sağ ve sol karotis arter İMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sağ ve sol karotis arter İMK'ı ile diyabet süresi arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı. 10 yılın üzerinde diyabet süresi olan üçüncü grupta en yüksek değerlerin bulunması hastalığın ilk dekadında endotelial disfonksiyonun anlamlı derecede arttığını göstermektedir.

Shivalkar ve arkadaşlarının, 100 tip 1 diyabet hastası ve 75 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada diyabet süresi arttıkça karotis arter İMK'nın arttığı saptanmıştır. Artan İMK'nın aterosklerozun belirtisi olduğu ve diyabetik hastalarda myokard infarktüsü ve inme riskini artırdığı gösterilmiştir (125).

Lärvisalo ve arkadaşlarının 45 tip 1 diyabet hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada; karotis arter İMK'da ve LDL-K düzeyinde, diyabet süresi ile birlikte artış olduğu bulunmuş ve bunun endotelial disfonksiyonun önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (126). Gruplar arasında Hb_{1c}, antropometrik değerler karşılaştırıldığı zaman anlamlı farklılık saptanmamış. Bizim çalışmamızda ise her üç grup karşılaştırıldığı zaman boy SDS değerleri ilk 5 yılda daha yüksek iken, ikinci ve üçüncü 5 yılda düşüklük gösterdi. Hb_{1c} ve boy SDS değerleri arasında negatif ilişki saptandı. Bu sonuç, kötü metabolik kontrol ile boy uzamasının etkilendiğini göstermektedir. VKİ ve boya uyan ağırlık ise birinci grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. Diyabet süresi ile VKİ ve boya uyan ağırlık değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. Bunun nedeni, diyabet süresi ile birlikte hasta grubundaki yaş değerlerinin artış göstermesi olabilir.

Lärvisalo ve arkadaşlarının 50 tip 1 diyabet hastası ve 35 kontrol grubu ile yaptığı başka bir çalışmada, diyabet süresi arttıkça karotis arter İMK'nın artış gösterdiği saptanmıştır. İMK'daki artış ile aterosklerozun diğer risk faktörleri olan kan basıncı değerleri, LDL-K düzeyleri, TK düzeyleri ve BMI ile pozitif ilişki bulunmuştur (127). Çalışmamızda benzer şekilde diyabet süresi arttıkça karotis arter İMK'ında anlamlı şekilde artış saptandı. Ancak diyabet süresi ile LDL-K, TK, TG düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif ilişki saptanırken, karotis arter İMK ile bu parametreler arasında bir ilişki saptanmadı. Diyabetik hastalarda aterosklerotik değişiklikler genelde 20 yaş civarında ortaya çıksa da aterosklerozun erken dönem göstergesi olan yağlı çizgilenmeler adölesan dönemde başlayabilmektedir. Bizim çalışmamızda da

aterosklerozun erken başlangıç evresinde lipid değerlerinde artış ile birlikte karotis arter İMK'da artış saptanması, diyabetin KVH belirtileri ortaya çıkmadan önce erken bulguları saptama açısından faydalıdır.

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) grubunun yaptığı çalışmada karotis arter İMK'nın diyabetli grupta, kontrol grubundan 0.07 mm daha kalın olduğu bulunmuştur (128). ARIC grubunun yine 15800 kişi üzerinde yaptığı bir başka çalışmada; diyabetin hem popliteal, hem de karotis arter İMK'nı arttırdığı gösterilmiştir (129).

Singh ve arkadaşları (130), diyabetik adölesanlarda hem İMK hem de akıma bağlı dilatasyonu değerlendirmişlerdir. İMK'da sağlıklı ve diyabetik çocuklar arasında anlamlı fark saptanmazken, akıma bağlı dilatasyonda ise azalma olduğu saptanmıştır.

Gostomzyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis arterde plak varlığının yaş ile ilişkili olduğu ancak cinsiyet ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada karotis plaklarının erkeklerde daha erken yaşta görüldüğü saptanmıştır (131). Tell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşın karotis plak kalınlığını artırdığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada erkeklerde daha fazla plağa rastlanmıştır (132). Biz bu çalışmada cinsler arasındaki farkı değerlendirmedik.

Babar ve arkadaşlarının 21 tip 1 diyabetli preadölesan ve 15 kontrol grubu arasında endotelial disfonksiyonu saptama açısından yaptıkları bir çalışmada diyabet süresi ile birlikte akıma bağlı dilatasyonda artış saptarken İMK'da her 2 grup arasında fark bulunmamıştır. Ancak bu bulgularla endotelial disfonksiyonun preadölesan dönemde başladığı ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda akıma bağlı dilatasyon değerlendirilmedi. Karotis arter İMK'da diyabet süresi ile birlikte anlamlı artış saptanması ve daha geniş bir yaş aralığında gruplar arası verilerin karşılaştırılması, İMK 'nın diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk için önemli bir belirteç olduğunu gösterdi (133).

Diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyonun diğer bir belirteci olan ve kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olabilecek bir başka parametre ise ADMA'dır. Sibal ve arkadaşlarının 61 tip 1 diyabet hastası ve 62 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada brakial arterde akıma bağlı dilatasyon ve plazma ADMA, adezyon molekül düzeyleri ölçülmüştür. Diyabet hastalarında diyabet süresi arttıkça ADMA düzeylerinde azalma saptanmış, akıma bağlı dilatasyon ile bir ilişki bulunmamıştır. Bu da endotelial fonksiyon bozukluğunun, NO sentezinin ADMA ile inhibisyonuna bağlı olmadığı yönünde açıklanmış ve endotelial disfonksiyon ile ADMA arasında bir ilişki saptanmamıştır (58). Bizim çalışmamızda da diyabet süresi ile ADMA düzeyleri arasında

negatif ilişki saptandı. Diyabet süresi 5 yılın altında olan grupta en yüksek ADMA düzeylerinin saptanması bu sonucu desteklemektedir.

Tip 1 diyabetes mellitus'da kardiyovasküler hastalıklar kötü prognoza sahiptir. Heilman ve arkadaşlarının 4.7 ve 18.6 yaş aralığında 30 tip 1 diyabet hastası ve 30 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada, diyabet hastalarında yeni kardiyovasküler risk belirteçleri saptanmaya çalışılmıştır. Diyabet hastalarında yüksek serum adiponektin düzeyleri saptanırken, aterosklerozun diğer olası risk faktörleri olan ADMA ve homosistein düzeylerinde azalma bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda, benzer şekilde ADMA düzeylerinde azalma saptandı. Ayrıca ADMA düzeyleri ile TK ve LDL-K düzeyleri arasında orta derecede negatif ilişki saptandı. Çalışmamızda, diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonunun ana mekanizması olarak kabul edilen dislipoproteinemi saptanırken ADMA düzeylerinde azalma olması, endotelial disfonksiyonda NO'in rolünü düşündürmektedir.

Altinova ve arkadaşlarının 40 tip 1 diyabet hastası ve 35 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlar gelişmeden erken dönemde ADMA düzeylerinde artış olduğu, L-arginin, ADMA oranında ise düşüklük saptandığı gösterilmiştir (57). Bu çalışmada hiperkolesterolemik hastalarda ADMA düzeylerinde artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da diyabet süresi arttıkça endotelial disfonksiyon ile birlikte plazma LDL-K, TK, TG düzeylerinde artış saptandı. Ancak ADMA düzeyleri ile LDL-K ve TK düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı.

Tarnow ve arkadaşlarının 408 diyabetik nefropatili ve 192 normoalbuminüri saptanan tip 1 diyabet hastası ile yaptığı bir çalışmada nefropatik grupta ADMA düzeylerinde artış olduğu saptanmış ve bunun erken diyabetik nefropatide kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (135). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda her 3 grup arasında 24 saatlik idrarda bakılan mikroalbumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ADMA düzeyi ile de anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak idrar mikroalbumin düzeyi ile diyabet süresi, TK, TG düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı. Bu da diyabet süresi arttıkça, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi ile birlikte diyabetik nefropatiye de yatkınlığın artabileceğini göstermektedir.

Mittermayer ve arkadaşlarının 11 tip diyabet hastası ve 15 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada diyabet hastalarında ADMA düzeylerinde artış saptanmıştır. Diyabet hastaları düzenli bir egzersiz programına alınıp egzersizden 2, 4, 6 ve 8 ay sonra ADMA

düzeyleri ölçüldüğü zaman düşüş gözlenmiştir. ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (136).

Lp-PLA2, proaterojenik lizofosfotidilkolin ve okside serbest yağ asitlerinin oluşumunda etkili olan okside fosfotidilkolinin temizlenmesinde etkili lipoprotein ilişkili bir enzimdir. Tip 1 diyabet hastalarında da kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Kinney ve arkadaşlarının 506 tip 1 diyabetes mellituslu ve 591 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada diyabet hastalarında yüksek Lp-PLA2 düzeyi ve düşük Lp-PLA2 aktivitesi tespit edilmiştir. Diyabetli hasta grubunda yüksek Lp-PLA2 düzeyinin koroner kalsifikasyon ve ateroskleroz ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken, düşük Lp-PLA2 aktivitesinin koroner kalsifikasyona neden olarak subklinik aterosklerozda etkili olduğu belirtilmiştir (137). Bizim çalışmamızda, hasta grupları karşılaştırıldığında LP-PLA2 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı. LP-PLA2 düzeyleri, diyabet süresi 5 yılın altında olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu.

Miller ve arkadaşlarının tip 1 diyabet hastalarında yaptığı bir çalışmada Lp-PLA2 aktivitesinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre artış gösterdiği ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (138). Bu çalışmada, Lp-PLA2 ile VKİ, LDL-K, TG, sistolik ve diastolik kan basınçları arasında pozitif ilişki saptanırken, HDL-K ile negatif ilişki saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalığın risk faktörleri ile pozitif ilişki saptanması, Lp-PLA2 aktivitesinin koroner hastalık gelişiminde etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Lp-PLA2 ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanırken diğer parametreler ile anlamlı ilişki saptanmadı. Gomes ve arkadaşlarının 118 tip 1 diyabet ve 110 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada inflamasyon markerları (sedimentasyon, C-reaktif protein) ve Lp-PLA2 aktivitesi bakılmış ve artmış Lp-PLA2 aktivitesinin ve proinflamatuvar markerların diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir (139).

Castro ve arkadaşlarının 42 tip 1 diyabet hastası ve 48 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada, diyabetik hastalarda artmış Lp-PLA2 aktivitesi ile yaş ve LDL-K düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanırken, HDL-K ve HbA1c düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Diyabet hastalarında olası kardiyovasküler hastalık gelişim açısından, artmış Lp-PLA2 aktivitesi, önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (140). Bizim çalışmamızda da diyabet süresi ile birlikte Lp-PLA2 düzeylerinde artış saptandı ve ateroskleroz gelişiminde erken bir belirteç olabileceği düşünüldü. Ayrıca Lp-PLA2 ile ADMA düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptandı. Bu da diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyon gelişiminde ADMA düzeylerinin etkili olmadığını göstermektedir.

Diyabetik hastalarda iskemik, valvuler veya hipertansif kalp hastalığı olmaksızın miyokardiyal disfonksiyon bulunması durumunda diyabetik kardiyomyopati terimi kullanılmaktadır. Diyabetik kardiyomyopati oluşumunun erken göstergesi sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olabilir (89). Framingham kohortunda, kan basıncı, yaş, kolesterol, ağırlık ve koroner arter hastalık öyküsü de dikkate alınarak diyabetin, konjestif kalp yetmezliği oranını erkeklerde 4 kat, kadınlarda 8 kat arttırdığı görülmüştür (141). Daha güncel olan Washington DC Dilate Kardiyomyopati Çalışması, diyabetik ve idiopatik kardiyomyopati arasında bir birliktelik olup olmadığını belirlemek için vaka kontrollü analizleri kullanmıştır (142,143). Kadınlarda daha fazla olmak üzere diyabetik bireylerde, diyabetik olmayanlara göre, daha yüksek bir sol ventrikül kütlesi ve kalp hızı bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, diyabetik bireylerde, diyabetik olmayanlara göre, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (EF) yetersiz artışı ile egzersize anormal yanıt verildiğini tespit etmişlerdir (144,145). Ayrıca bazı gruplar, uzamış izovolümik relaksasyon zamanı (146,147), sol ventriküler diyastolik dolum oranının azalması (148,149) ve anormal transmitral akım hızları (89,101,149) gibi parametreleri kullanarak bu hastalarda diyastolik anormallikleri rapor etmişlerdir. Miyokarda artmış kollajen birikimini düşündürecek şekilde, normal duvar kalınlığına rağmen, artmış eko yoğunluğu da tespit edilmiştir (150).

Ekokardiyografi diyabetik kardiyomyopati ve diyabet ilişkili miyokardiyal disfonksiyon tanısında değerlidir. Diyabetik kardiyomyopati, erken evrede sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmadan, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile karakterizedir. Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tespit edilebilmektedir. Doku dopler ekokardiyografi miyokard hızlarını değerlendiren son yıllarda kullanıma giren yeni bir ekokardiyografik görüntüleme tekniğidir. Bu teknoloji konvansiyonel ultrasonografi sistemlerine kolayca uyarlanabilmekte ve görüntüleme süresini çok arttırmadan önemli bilgiler sağlamaktadır (103,111,114,151). Doku dopler ekokardiyografi kullanıma girmeden önce bölgesel fonksiyonların kantitatif olarak değerlendirilmesi için dijital ventrikülografi ve bölgesel m-mode ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Fakat bu tekniklerle bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmek oldukça zordur (152). Doku dopler ekokardiyografi miyokardın bölgesel olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (103,111,114,151). Daha önce de belirtildiği gibi yüksek enerjili hareketleri algılama yeteneği olduğu için, iki boyutlu ekokardiyografi ile net bir görüntü elde edilemediği

durumlarda bile iyi bir inceleme yapabilme imkanı sunmaktadır. Doku dopler ekokardiyografi, konvansiyonel dopler ölçümünü modifiye ederek miyokardın sistol ve diyastoldeki velositelerini ölçen yeni sayılabilecek bir tekniktir. Doku dopler ekokardiyografi, global sol ventrikül fonksiyonunun standart parametrelerinin normal saptandığı birçok hastalıkta subklinik sol ventrikül disfonksiyonunu daha duyarlı bir şekilde saptayabilmektedir (153,154). Doku dopler ekokardiyografi son yıllarda kullanıma giren bir teknik olduğundan çocuklarda doku dopler ekokardiyografi uygulaması ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (155,156). Biz de çalışmamızda noninvazif, kolay uygulanabilir ve güvenilir olması nedeniyle doku dopler görüntüleme kullanarak tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanları diyabet sürelerine göre 3 gruba ayırarak sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdik.

İlk olarak Isaz ve arkadaşları (151); sol ventrikül miyokardının bölgesel performansının değerlendirilmesinde doku dopler ekokardiyografiyi kullanmışlardır. Daha sonraları Sutherland (103) ve arkadaşları doku dopler ekokardiyografinin sistolde görülen S, diyastolde görülen erken diyastolik E ve geç diyastolik A dalga paternini tanımlamışlardır. İlerleyen zamanda doku dopler ekokardiyografi sağ ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, sağ ve sol atriyum basınçlarının tahmin edilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (113,114,157).

Yeşildağ ve arkadaşlarının 17 tip 1 diyabetes mellituslu hasta ve 15 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada atım dalga dopler ekokardiyografi ile tip I diyabetik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu ve bunun diyabetik kardiyomyopatinin erken göstergesi olduğunu saptanmışlardır. Ancak diyabetin süresi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulunamamıştır (158). Bizim çalışmamızda da atım dalga dopler ekokardiyografi ile ölçülen E/A oranı her 3 grup arasında karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diyabet süresi 5 yılın üzerinde olan iki grupta daha düşük değerler saptandı. Yeşildağ ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde diyabet süresi arttıkça sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun arttığı saptandı. Bu da diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda konvansiyonel dopler ekokardiyografi ile ölçülen erken diyastolik (E) ve geç diyastolik dalga (A)'nın birbirine oranının (E/A), sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu ve düşük E/A oranının diyastolik disfonksiyonun bir bulgusu olduğu bilgisini desteklemektedir.

Shishebor ve arkadaşlarının ise tip 1 diyabetes mellituslu 25 hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 26 sağlıklı gönüllüyü inceledikleri bir çalışmada, diyabetik

bireylerde konvansiyonel dopler ekokardiyografi ile elde edilen E dalga hızı dışında, mitral akıma ait bütün diyastolik doluş parametrelerinin bozulduğunu tespit etmişlerdir. Doku dopler görüntüleme ise, septal ve lateral duvarlardan elde edilen Em hızının, Em/Am oranının, diyabetik bireylerde anlamlı şekilde azalmış olduğunu ortaya koymuşlardır (159).

Gül K ve arkadaşlarının (160) 81 tip 1 diyabet hastası ve 51 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada, her 2 grupta diyastolik parametreleri atım dalga dopler ve doku dopler ekokardiyografi ile karşılaştırıp, diyabetin sol ventrikül disfonksiyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol atrium çapı, A değeri diyabetik grupta belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Diyabetik grupta, atım dalga dopler ekokardiyografi ile ölçülen septal ve lateral E değerleri, doku dopler ekokardiyografi ile ölçülen değerlere göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla doku dopler ekokardiyografinin, atım dalga dopler ekokardiyografiye göre tip 1 diyabet hastalarında subklinik fazda kardiyak etkilenmeyi tespit etmede daha değerli olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise doku dopler ekokardiyografi ile saptanan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak diyabet süresi ile doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında negatif ilişki saptandı. Bu sonuç, çalışmada kesitsel olarak gruplar arası değerlendirme yapıp, her grup içinde boylamsal değerlendirilme yapılmadığından kaynaklanabilir. Bu farklılığın diğer bir nedeni, doku dopler ölçümlerinin sadece mitral kapak lateral anülüs üzerinden yapılması olabilir. Daha önce yapılan çalışmalardan 3 tanesinde diyastolik parametreler için septal anüler hız (161) kullanılırken 1 tanesinde lateral anüler hız kullanılmıştır. Peterson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lateral, septal, anterior ve posterior anülüs hızlarının hepsi kullanılmıştır. Bu çalışmada septal ve lateral anüler hızların diyastolik disfonksiyon için aynı değerleri göstermediği saptanmıştır (162,163). Bizim çalışmamızda da lateral anülüs hızları ölçüldüğünden gruplar arasında atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı anlamlı bulunurken, doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı anlamlı saptanmamış olabilir. Bu da mitral kapak farklı anülüs hızlarının değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Kim ve arkadaşlarının (164) 2010 yılında 44 tip 1 diyabet hastası ve 38 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada doku dopler ekokardiyografi parametrelerinde anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Bu çalışmada sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları doku dopler ve akım dalga dopler ekokardiyografi ile değerlendirildiği zaman parametreler ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bunu da hastaların yaş ortalamasının daha küçük (ortalama 12 yaş 5 ay) ve diyabet sürelerinin de kısa olmasına (ortalama 3 yıl 5 ay) bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda, diyabet süresi ile

atım dalga dopler E/A ve doku dopler Em/Am oranı arasında negatif ilişki saptanırken, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, İVS kalınlığı arasında pozitif ilişki bulundu. Diyabet süresi arttıkça E/A ve Em/Am oranının azalması, diyastolik disfonksiyon erken tanısında bu parametrelerin önemli olduğunu göstermektedir.

Suys ve arkadaşlarının 80 tip 1 diyabetli çocuk ve adölesan, 52 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada konvansiyonel ve doku dopler ekokardiyografi ile septal mitral anülüs ölçümleri yapılarak ekokardiyografi parametreleri değerlendirilmiş (165). Genç diyabetik hastalarda özellikle de kızlarda sol ventrikül boyutlarında ve miyokardiyal relaksasyonda belirgin etkilenme tespit edilmiştir. M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül arka duvar kalınlığında artış saptanmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da M-mode ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde diyabet süresi arttıkça sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septum kalınlığında artış tespit edildi. Bu da diyabetik hastalarda sol ventrikül boyutlarında artış ve miyokardiyal relaksasyonun diyabetik kardiyomiyopati gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilebileceği görüşünü desteklemektedir. Diyabetik hastalarda ventriküler relaksasyon nedeninin; sarkoplazmik retikulum kalsiyum transportunda defekt olabileceği belirtilmektedir (166). Son yıllarda protein ve lipidlerin nonenzimatik yıkımı ile oluşan AGE'lerin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile relaksasyona katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (167). Çalışmamızda, sol ventrikül arka duvar ve İVS kalınlığı ile Lp-PLA2 düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanırken, ADMA düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı. Bu da aterosklerozun erken belirteci olarak kabul edilen Lp-PLA2'nin subklinik kardiyak disfonksiyon tanısında kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamız; ADMA düzeylerinin, diyabetik hastalarda erken endotelial disfonksiyon ve kardiyovasküler risk tanısında değerli olmadığını gösterdi.

Shivalkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis arter İMK'da artış saptanırken doku dopler ekokardiyografi ile de sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiş ve ikisi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (125). Em/Am oranının 1'in altında olması diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sağ karotis arter İMK ile doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında negatif ilişki saptandı. Bu da diyabet süresi arttıkça karotis arter İMK'da saptanan artışın kardiyovasküler komplikasyonların erken tanı ve tedavisi için değerli olduğunu göstermektedir.

Salem ve arkadaşlarının 12-18 yaş arasında 40 tip 1 diyabetes mellituslu hasta ile yaptıkları bir çalışmada doku dopler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik

fonksiyonları değerlendirilmiş, serum pro-brain natriüretik peptid (NT-pro BNP) düzeyleri ölçölmüş, diyabet süresi ve metabolik kontrolle kardiyak fonksiyonların etkilenimi araştırılmıştır. Sonuç olarak asemptomatik diyabetik hastalarda myokardiyal relaksasyon ile sol ventriköl disfonksiyonu gelişebileceği tespit edilmiştir (168).

Diyabetik hastalarda kardiyovasköler hastalık gelişim sürecinde miyokard hasarının özgül belirteçlerinden biri de troponin I'dır. Geddes ve arkadaşlarının, diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran 40 tip 1 diyabetes mellitus hastası ile yaptıkları bir çalışmada, troponin I değerleri ölçölmüş ve yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, troponin I değeri ile akım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı, doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında pozitif ilişki saptandı. Bu da diyabetik hastalarda, troponin I değerinin miyokard hasarının bir göstergesi olabileceği ve erken kardiyak etkilenmede değerli bir parametre olarak kullanılabilceğini göstermektedir (169).

6. SONUÇLAR

1. Her 3 grup antropometrik özellikleri açısından karşılaştırıldığında ağırlık SDS ve VKİ SDS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ, boy SDS ve boya uyan ağırlık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.
2. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri her üç grup arasında anlamlı farklı saptandı. Birinci grubun düzeyleri diğer iki gruptan anlamlı düşük bulundu.
3. TK düzeyleri, üçüncü grupta diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. LDL-K düzeyleri birinci grupta diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu, ancak ikinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark bulunmadı. TG düzeyleri, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. TG düzeyleri birinci grupta diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu, ancak ikinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
4. Hasta grupları karşılaştırıldığında ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı. ADMA düzeyleri, birinci grupta diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu.
5. LP-PLA2 düzeyleri, gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. LP-PLA2 düzeyleri, birinci grupta ikinci gruptan anlamlı olarak düşük bulundu, ancak birinci ve üçüncü, ikinci ve üçüncü grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
6. Karotis arter İMK'ı ölçüm verileri gruplar arasında sağda belirgin, solda sınırda anlamlı farklı bulundu.
7. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan E/A oranı her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. Atım dalga dopler E/A oranı birinci grupta diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu.
8. Her üç grubun LVAD ve İVS değerleri karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. İkinci ve üçüncü grupta LVAD ve İVS değerlerinin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
9. Her üç gruptaki hastalar değerlendirildiğinde, ADMA düzeyleri ile TK ve LDL-K düzeyleri, diyabet süresi arasında orta derecede negatif ilişki saptandı. ADMA düzeyleri ile LP-PLA2 arasında ise zayıf derecede negatif ilişki saptandı.
10. HbA1c ve boy SDS arasında orta derecede negatif ilişki saptandı.
11. Troponin I düzeyleri ile TK arasında zayıf derecede negatif ilişki saptandı.

12. Diyabet süresi ile TG düzeyleri arasında güçlü derecede pozitif ilişki saptanırken; LDL-K, sağ ve sol karotis arter İMK'ı arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı. Diyabet süresi ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında orta derecede, doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranı arasında zayıf derecede negatif ilişki saptandı.
13. ADMA düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LVAD ve İVS değerleri arasında orta derecede negatif ilişki saptandı. LP-PLA2 düzeyleri ile M-mod ekokardiyografi ile ölçülen LVAD ve İVS değerleri arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı.
14. Troponin I düzeyleri ile atım dalga dopler ekokardiyografi E/A oranı arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı.

Sonuç olarak, tip 1 diyabetes mellitus hastaları kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır. Kardiyak hastalık açısından asemptomatik hastaların biyokimyasal parametreler ve doku dopler ekokardiyografi ile değerlendirilerek kardiyak disfonksiyonunun erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Bu nedenle tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adölesanlarda bakılan serum Lp-PLA2 düzeyleri diyabet süresi ile birlikte artış göstermiş, bu da aterosklerozun erken bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ancak bir çok çalışmada ateroskleroz risk faktörü olarak belirtilen ADMA düzeyleri, bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyon ile ilişki bulunmadı ve kardiyovasküler risk belirteci olarak değerlendirilmedi. Bununla birlikte kardiyak hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilen karotis arter İMK artışı, bizim çalışmamızda renkli dopler ultrasonografi ile değerlendirildi. Diyabet süresi arttıkça karotis arter İMK'da artış saptandı. Diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonu tespit etmede değerli olan atım dalga dopler ve doku dopler ekokardiyografi ile tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlar değerlendirildi. Sol kardiyak fonksiyonların atım dalga dopler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, doku dopler ekokardiografide anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da ölçümlerin tek bir anülüsten yapılmasına ve çalışmanın kesitsel olarak gruplar arasında değerlendirilmesine bağlandı. Ancak diyabet süresi arttıkça doku dopler ekokardiyografi Em/Am oranında azalma saptanması, diyastolik disfonksiyon tanısında doku dopler ekokardiografinin değerli olduğu görüşünü desteklemektedir. Benzer çalışmaların daha geniş hasta gruplarında tekrarlanmasıyla doku dopler ekokardiyografi, tip 1 diyabetes mellituslu çocukların izleminde güvenilir ve pratik bir yöntem olarak yerini alacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bennett PH, Knowler WC. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. İn: Kahn CR, Weir GC (eds) Joslin's Diabetes Mellitus (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:331-339
2. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632–641.
3. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180–2184.
4. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271–2276.
5. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998;21:885–887.
6. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger: the Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999;22:1066–1070.
7. Günöz H, Oraltay İş, Güven P. National Working Group for child and adolescent diabetics, *Nutrition and metabolism*, 1999; 12(3).p 232.
8. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 Diabetes in the Child and Adolescent. İn: Lifshitz F (5th ed). Informa Healthcare USA, Inc., New York;2007:64-81.
9. Allen C, Patla M.D, Alessio DJ. Risk of Diabetes in Siblings and Other Relatives of IDDM Subjects. *Diabetes* 1991; 40-83.
10. Eisenbarth GS. Tip 1 Diabetes Mellitus. İn: Kahn CR, Weir GC (eds) Joslin's Diabetes Mellitus (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:399-424.
11. Helmke K, Otten A, Willems WR, et al. Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination. *Diabetologia* 1986;29:30–33.
12. Bodansky HJ, Grant PJ, Dean BM, et al. Islet-cell antibodies and insulin autoantibodies in association with common viral infections. *Lancet* 1986;2:1351–1353.
13. Champsaur H, Bottazzo GF, Bertrams J, et al. Virologic, immunologic and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1982;100:15–20.
14. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen J, et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 1984;2:1083–1086.

15. Nigro G, Campea L, De Novellis A, et al. Breast-feeding and insulin-dependent diabetes mellitus [Letter]. *Lancet* 1985;1:467.
16. Kyvik KO, Green A, Svendsen A, et al. Breast feeding and the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;9:233–235.
17. Samuelsson U, Johansson C, Ludvigsson J. Breast-feeding seems to play a marginal role in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;19:203–210.
18. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, et al. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care* 1994;17:1381–1389.
19. Patterson C. Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Type 1 Diabetes in Various European Populations. *Diabetes Care* 2002;25(10):1755-1760.
20. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in Children. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. In: *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. 2007, 2404-2427.
21. Winter EW. Diabetes Autoimmunity. In: Lifshitz F (5th ed). Informa Healthcare USA, Inc., New York; 2007:83-99.
22. Rosenbloom AL. Diabetes in the Child and Adolescent: Diagnosis and Classification. In: Lifshitz F (5th ed). Informa Healthcare USA, Inc., New York; 2007:58-62.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23[Suppl 1]:S32–S42.
24. Dyck PJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, et al. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy: insights from the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Diabetes* 1997;46[Suppl 2]:S5–S8.
25. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *BMJ* 1987;295:515–517.
26. The Diabetes Control and Complication Research Group. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Nephropathy in with Diabetes Mellitus. *Diab. Care* 1994; 17: 1357-1361.
27. Alello LM, Cavallerano JD: Ocular complications of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:901-922.
28. Low PA. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. In: Kahn CR, Weir GC (eds) *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th ed). Philadelphia: Lea and Febiger 1994:839-851.

29. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:189–224.
30. LoGerfo FW. Vascular disease, matrix abnormalities, and neuropathy: implications for limb salvage in diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1987;5:793–796.
31. Declue TJ, Malone JI, Root AW. Coronary artery disease in diabetic adolescents. *Clin Pediatr (phila)* 1988;27:587.
32. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-638.
33. Williams SB, Cusco JA, Roddy M, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–574.
34. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510–2516.
35. Liu X, Takeda N, Dhalla NS. Troponin I phosphorylation in heart homogenate from diabetic rat. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316:78–84.
36. RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*. 1980;228:376-376
37. Todd et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardioj*. 1995;75:71B-74B
38. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-27–III-32.
39. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547–552.
40. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107–2111.
41. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:383–389
42. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-30.
43. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:6434-8.

44. Erdem S, Ünlü A. Asimetrikdimetilarginin ve Klinik Önemi. Selçuk Tıp Dergi 2009;25 (2):107-115
45. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-30.
46. Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein and histon spesific enzymes. *J Biol Chem* 1988; 263:19024-33.
47. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:33-40.
48. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:977–983.
49. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–575.
50. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989;264:10205-9.
51. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87: 99–105.
52. Wilcken DE, Sim AS, Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism. *Mol Genet Metab* 2007; 91:309-17.
53. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:98-114.
54. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4:41-51.
55. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med* 2005; 10:11-7.
56. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J hysiol* 1986; 250:822-7.
57. Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB: Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007, 92:1881-1885.

58. Sibal L, Agarwall SC, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Home PD. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:27.
59. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:146-154.
60. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF: High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997, 96:25-28.
61. Title LM, Cummings PM, Giddens K, et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilatation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2185-2191.
62. Shige H, Ishikiwa T, Suzukawa M, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in the postprandial state in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999;84:1272-1274.
63. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endotheliumdependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87:1643-1648.
64. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16:383-391.
65. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiology*, 1992;263:321-326.
66. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med*. 1987; 316:1371-1375.
67. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66(suppl 11):58-65.
68. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaides A, et al. Carotid intima-media thickness:correlation with the British regional heart study risk score. *J Intern Med*.1994;235:431-433.

69. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994;236:567–573
70. Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, et al. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2036–2040.
71. Jarvisalo M, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT. Carotid artery intima media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 51:493-498,2002.
72. McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Lab Med.* 2006;26:679-97
73. Kolodgie FD, Burke AP, Taye A, Liu W, Sudhir K, Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is highly expressed in macrophages of coronary lesions prone to rupture. [Abstract 1183, Scientific Sessions of the American Heart Association, Nov 2004. New Orleans, La.] *Circulation.* 110 Suppl 3:246-247.
74. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, Leake DS, Milliner KJ, Patterson RA, Suckling KE, Tew DG, Hickey DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J.* 1999;338:479-87.
75. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:121-5.
76. Yang CY, Raya JL, Chen HH, Chen CH, Abe Y, Pownall HJ, Taylor AA, Smith CV. Isolation, characterization, and functional assessment of oxidatively modified subfractions of circulating low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1083-90
77. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell.* 2001;104:503-16.
78. Safaya R, Chai H, Kougiyas P, Lin P, Lumsden A, Yao Q, Chen C. Effect of lysophosphatidylcholine on vasomotor functions of porcine coronary arteries. *J Surg Res.* 2005;126:182-8.
79. Chaudhuri P, Colles SM, Damron DS, Graham LM. Lysophosphatidylcholine inhibits endothelial cell migration by increasing intracellular calcium and activating calpain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:218-23.

80. Marathe GK, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipids hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:3937–3947.
81. Münzel T, Gori T. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), a marker of vascular inflammation and systemic vulnerability. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2829-31
82. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging.* 1991; 1:68-73.
83. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation.* 1971; 43:711-724.
84. John Wikstrand, *Clin Physiol Funct Imaging.*2007; 27, 341–345.
85. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:482-486.
86. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med.* 1989; 86:33-36.
87. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J.* 1994; 72:501-503.
88. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994; 236:567-573.
89. Paillole C, Dahan M, Paycha F, et al. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler Echocardiography in young type I Diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989; 64:1011-6.
90. Katz EB, Stenbit AE, Hatton K, et al. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4. *Nature* 1995;377:151–155.
91. Stenbit AE, Tsao TS, Li J, et al. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. *Nat Med* 1997;3:1096–1101.
92. Lagadic-Gossmann D, Buckler KH, Le Prigent K, et al. Altered Ca²⁺ handling in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *Am J Physiol* 1996; 270(5 Pt 2):H1529–H1537.
93. Nesto RW. Diabetes and Heart Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease.* 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005.p.1355-66.

94. Liu X, Takeda N, Dhalla NS. Troponin I phosphorylation in heart homogenate from diabetic rat. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316:78–84.
95. Liu X, Takeda N, Dhalla NS. Myosin light-chain phosphorylation in diabetic cardiomyopathy in rats. *Metabolism* 1997;46:71–75.
96. Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 1996;93:1905–1912.
97. Barrett EJ, Schwartz RG, Young LH, et al. Effect of chronic diabetes on myocardial fuel metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 1988;37:943–948.
98. Taegtmeier H. On the inability of ketone bodies to serve as the only energy providing substrate for rat heart at physiological work load. *Basic Res Cardiol* 1983;78:435–450.
99. Russell RR 3rd, Taegtmeier H. Coenzyme A sequestration in rat hearts oxidizing ketone bodies. *J Clin Invest* 1992;89:968–973.
100. Mustonen J, Mantysaari M. *Am Heart J* 1992, 123:804.
101. Zarich S, Arbuckle B, Cohen L, et al. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *J Am Cardiol* 1988; 12:114.
102. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
103. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-458.
104. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
105. Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:28-35.
106. Shiota T, Harada K, Takada G. Left ventricular systolic and diastolic function during early neonatal period using transthoracic echocardiography. *Tohoku J Exp Med* 2002;197:151-8.

107. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jansma W: Spectral pulsed tissue Doppler imaging in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003;146:411-9.
108. Garcia-Fernandez MA, Azvedo J, Moreno M, Bermejo J, Pérez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, García E, Delcán JL. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999;20:496-505.
109. Çaylı M, Usal A, Kanadaşı M, Demir M, Akpınar O. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir yöntem: Doku Doppler Ekokardiyografi. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2004; 32: 618-625.
110. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku dopler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-59
111. Ata N. Doku dopler görüntülemesi. *T Klin Kardiyol* 1999;12:152-155
112. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new dopler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87:86-94.
113. Oguzhan A, Abacı A, Eryol NK, Kıranatlı B, Ünal S, Ergin E, Çetin S. Doku dopler görüntülemesi: Sol ventrikül diyastol sonu basıncın tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2000;28:82-87
114. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir _, Ergelen M, Sağlam M, Yüce M, Alhan C, Çağlar N. Doku dopler görüntüleme ve renkli M-mode dopler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmini. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2000;28:501-508
115. Isaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-9.
116. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr*.1998;11:105-11.
117. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875.
118. Vergely P. De l'angine de poitrine dans ses rapports avec le diabete. *Gaz Hebd Med Chir (Paris) (Series 2)* 1883;20:364-368.
119. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317:1390-1398.

120. Mitsuhashi N, Onuma T Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary artery disease and carotid artery intima media thickness in japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:1308-1312,2002
121. Bernard S, Serusclat A, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assesment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 28:1158-1162,2005
122. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima media thickness measured by ultrasonograph in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*.2000;31:2426-2430
123. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
124. Epidemiology of diabetes interventions and complications (edic) research group. Epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabetes Care*22:99–111, 1999.
125. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 1;97(1):77-82
126. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-5.
127. Järvisalo MJ, Laurila AP, Jartti L. Carotid Artery Intima-Media Thickness in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 51:493–498, 2002
128. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke*. Jan;25(1):66-73. 1994
129. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M. Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in ARIC Study. *Am J of Epidem*, Vol 150, issue 10 1055-1067. 1999
130. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimalmedial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:661–665.
131. Gastomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN, Keil U. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population. *Klin Wochenschr*;66:58-65. 1988

132. Tell GS, Howard G, Mckinney WM. Risk factors for site specific extracranial artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *Journal of Clinical Epidemiology*;42:551-559. 1989
133. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME. Impaired Endothelial Function in Preadolescent Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):681-5.
134. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(1):85-91.
135. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T. Elevated Plasma Asymmetric Dimethylarginine as a Marker of Cardiovascular Morbidity in Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 27:765–769, 2004.
136. Mittermayer F, Pleiner J, Krzyzanowska K, Wiesinger GF, Francesconi M, Wolzt M 2005 Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 117:816–820.
137. Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Mar;13(3):381-7.
138. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease in Individuals with Type 1 Diabetes and Macroalbuminuria. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 January; 7(1): 47–55.
139. Gomes MB, Cobas RA, Nunes E. Plasma PAF-acetylhydrolase activity, inflammatory markers and susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Jul;85(1):61-8.
140. Castro SH, Castro Faria Neto HC, Brito Gomes M. Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH) Activity in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(2): 156-161.
141. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34
142. Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, et al. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington DC Dilated Cardiomyopathy Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:67–74.

143. Coughlin SS, Tefft MC. The epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in women: the Washington DC Dilated Cardiomyopathy Study. *Epidemiology* 1994;5:449–455.
144. Mildenberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984;4: 234–238.
145. Arvan S, Singal K, Knapp R, et al. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988;93:1031–1034.
146. Rynkiewicz A, Semetkowska-Jurkiewicz E, Wyrzykowski B. Systolic and diastolic time intervals in young diabetics. *Br Heart J* 1980;44:280–283.
147. Shapiro LM, Howat AP, Calter MM. Left ventricular function in diabetes mellitus. I: Methodology, and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J* 1981;45:122–128.
148. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, et al. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *BMJ* 1978;1:404–407.
149. Danielsen R. Factors contributing to left ventricular diastolic dysfunction in long-term type I diabetic subjects. *Acta Med Scand* 1988;224:249–256.
150. Di Bello V, Talarico L, Picaro E, et al. Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1408–1415
151. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C: Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
152. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. Original communication the development of wrist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-907.
153. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(2):339-61
154. Dietz WH: Prevalence of obesity in children. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds), *Handbook of Obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998;93-102.
155. Kapusta L, Thijssen JM, Cuypers NHN, Peer PGM, Daniels O. Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue dopler imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:229-237.

156. Yılmaz E. Doku dopler ekokardiyografi ile sağlıklı çocuklarda miyokard doku hızının değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2003.
157. Moustapha A, Lim M, Saikia S, et al. Interrogation of the tricuspid annulus by dopler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001;95:101-104.
158. Yeşildağ O, Oram A, Kes S. Tip I Diabetik Hastalarda Doppler Ekokardiyografi ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının İncelenmesi. *T Klin Kardiyoloji* 1992, 5:173-176.
159. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, et al. Relation of hemoglobin A1C to left ventricular relaxation in patients without overt heart disease, *The American Journal of Cardiology* 2003; 91: 1514-1517.
160. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 841–846.
161. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP et al. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Med* 2006;23:1201–6.
162. Peverill RE, Gelman JS, Mottram PM et al. Factors associated with mitral annular systolic and diastolic velocities in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1146–54.
163. Park HS, Naik SD, Aronow WS et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2006;98:970–2.
164. Kim EH, Kim YH. Left Ventricular Function in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Korean Circ J* 2010;40:125-130.
165. Suys BE, Katier N, Rooman RP. Female Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Have More Pronounced Early Echocardiographic Signs of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 27:1947–1953, 2004.
166. Golfman L, Dixon IM, Takeda N, Chapman D, Dhalla NS: Differential changes in cardiac myofibrillar and sarcoplasmic reticular gene expression in alloxan-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 200:15–25, 1999.

167. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, Hanssen KF: Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1186–1190, 1999.
168. Salem M, El Behery S, Adly A. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009 Dec;10(8):513-21.
169. Geddes J, Deans KA, Cormack A. Cardiac troponin I concentrations in people presenting with diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Biochem*. 2007 Jul;44(Pt 4):391-3.