

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN
METABOLİK KONTROL VE PUBERTE
İLE İLİŞKİSİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ATAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ece BÖBER

İZMİR 2010

TEŞEKKÜR

Pediatric Endocrinology eğitimim sırasında bilim dalı başkanımız olan ve her zaman yol göstericiliği ile bizlere katkı sağlamış olan ve bu katkıları devam eden çok değerli hocam Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz'e, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konusu seçimi, çalışmaların yürütülmesi ve tezimin tamamlanmasında bilgi, katkı ve yardımlarını esirgemeyen, engin hoşgörüsü sahibi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ece Böber'e, , başta Dr. Ayhan Abacı ve Dr. Tolga Ünüvar olmak üzere Pediatric Endocrinology BD'nin tüm çalışanlarına, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD tüm öğretim üyelerine, tezimin yürütülmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen Endocrinology Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Ataş

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1 Tarihçesi	3
2.1.2 Tanım	3
2.1.3. Diyabet Tanısı	4
2.1.4. Tip 1Diyabetes Mellitus	6
2.1.5 Tip 2 diyabet.....	13
2.1.6 MODY Tipi Diyabet	14
2.2. ADİPONEKTİN.....	19
2.2.1. Adiponektinin tarihçesi	19
2.2.2. Adiponektinin yapısı	19
2.2.3. Adiponektinin etkileri	22
2.2.4. Adiponektin salgılanmasının kontrolü	23
2.2.5. İnsülin direnci ve Adiponektin.....	24
2.2.6. Ateroskleroz ve adiponektin.....	24
2.2.7. Tip 1 DM ve Adiponektin	25
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	47

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Diyabetes mellitus tanı kriterleri	4
Tablo 2.	Etyopatogeneze göre diyabetes mellitusun sınıflandırılması	5
Tablo 3.	Çocuklarda görülen diyabet tiplerinin özellikleri	11
Tablo 4.	İnsülin türleri ve etki süreleri	13
Tablo 5.	Hedef kan glukoz ve HbA1c düzeyleri	13
Tablo 6.	Adipositokinler	19
Tablo 7.	Diyabetli ve kontrol grubuna ait oksolojik parametreler	29
Tablo 8.	Grupların cinsiyet dağılımı ve serum adiponektin düzeyleri	30
Tablo 9.	Tip 1 DM'li hastaların özellikleri	30
Tablo 10.	Diyabetli çocuklar ve kontrol grubunun puberte evreleri	31
Tablo 11.	Prepubertal ve pubertal serum adiponektin düzeyleri	33
Tablo 12.	Pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri	34
Tablo 13.	Puberte evre düzeyine göre serum adiponektin düzeyleri	36
Tablo 14.	Kilogram başına kullanılan insülin dozlarına göre serum adiponektin düzeyleri	37
Tablo 15.	Diyabetli grubun lipid profili	38

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	Diyabetin etiyolojik tipleri ve evreleri	5
Şekil 2.	Adiponektinin yapısı	20
Şekil 3.	Adiponektinin trimerik ve oligomerik yapısı	20
Şekil 4.	Diyabetli ve kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri	31
Şekil 5.	Metabolik kontrole göre serum adiponektin düzeyleri	32
Şekil 6.	Prepubertal ve pubertal olguların serum adiponektin düzeyleri ...	33
Şekil 7.	Pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri	35
Şekil 8.	Cinsiyet ve pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri	35
Şekil 9.	Pubertal evre düzeyine göre serum adiponektin düzeyleri	37

KISALTMALAR

Acrp30	: Adiposit kompleman ilişkili protein 30
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
C1q	: Kompleman 1q
CV	: Coefficient variation (Değişim Katsayısı)
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DHEA-S	: Dehidroepiantrosteron sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
IA2	: İnsülin antikoru
IAA	: İnsülin otoantikoru
ICA	: Adacık hücre antikoru
IGF-1	: Insulin-like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	: Maturity onset diabetes of young
mRNA	: Messanger ribonükleik asit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
SDS	: Standart deviasyon skoru
SS	: Standart sapma
TNF	: Tümör nekrozis faktör

ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN METABOLİK KONTROL VE PUBERTE İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Adiponektin yakın zamanda keşfedilen, adipositlerden salgılanan bir sitokindir. Enerji metabolizmasını regüle eder, glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynar. Adiponektinin antieflamaturar ve anti-aterojenik rolü vardır. Erişkinler üzerindeki çalışmalar Tip 2 DM’li hastalarda adiponektinin insülin direnci, metabolik kontrol ve komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda oluşan mikro ve makroanjiopatik komplikasyonlar metabolik kontrolle ilişkilidir. Puberte döneminde metabolik kontrolün bozulması ve diyabetik komplikasyonların puberte döneminde oluşum riskinin artması dolayısı ile serum adiponektin düzeyinin bu dönemde oluşan değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündük.

Amaç: Çalışmamızda Tip 1 Diyabetes mellitus (DM)’lu çocukların serum adiponektin düzeyinin, metabolik kontrol göstergesi olan HbA1c, diyabet süresi, kullanılan kilo başına insülin dozu, puberte evreleri, lipid profili ve cinsiyet ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve metot: Çalışmaya en az 2 yıldır tip 1 DM’li olan, toplam 60 hasta (26 erkek, 34 kız) alındı. Tip 1 DM’li hastaların yaş ortalaması 12,72±3,67 yıl (5,68 - 18 yıl), diyabet süresi ortalama 4,15±2,50 yıldır (2 – 11,27 yıl). Kontrol grubu yaş ortalaması 12,18±3,67 yıl (5,97-18 yıl) olan, 24 kız, 18 erkek toplam 42 çocuktan oluşturuldu. Serum adiponektin düzeyi RIA kiti kullanılarak (Linco Research, ,USA) ölçüldü. İstatistik analizde “Scientific Package for Social Sciences” (SPSS) V13.0 bilgisayar programı kullanıldı.

Bulgular: Tip 1 diyabetli grubun serum adiponektin düzeyi ortalaması (35,70±12,40 µg/ml), kontrol grubunun serum adiponektin düzeyi ortalamasından (14,27±6,39 µg/ml) anlamlı derecede yüksekti (p<0,001).

Prepubertal, pubertal, pubertenin erken evresi, pubertenin geç evresi ve Tanner 1-5 evrelerindeki tip 1 diyabetli çocukların serum adiponektin düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi. Aynı durum kontrol grubu içinde geçerliydi.

Tip 1 DM'li grubun serum adiponektin düzeyleri, puberte evreleri (Tanner E1-5) ile korele değildi ($r=-0,107$, $p=0,42$). Kontrol grubunu oluşturan çocukların serum adiponektin düzeyleri de, Tanner evreleri (1-5) ile korele değildi ($r=0,093$, $p=0,56$).

Kız ve erkek tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p=0,20$). Kontrol grubunu oluşturan kız ve erkek çocukların da serum adiponektin düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p=0,21$).

Tip 1 DM'li hastalardan HbA1c düzeyi %8 ve daha düşük olan hastaların serum adiponektin düzeyi ($37,43\pm 12,41$ $\mu\text{g/ml}$), HbA1c düzeyi %8'in üzerinde olan hastaların serum adiponektin düzeyinden ($34,84\pm 12,46$ $\mu\text{g/ml}$)) istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,41$).

Tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=0,65$, $p=0,62$). Günlük kullanılan total insülin miktarının vücut ağırlığına oranı ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=-0,004$, $p=0,97$). Günlük 1Ü/kg ve üzerinde insülin kullanan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyleri, günlük 1 Ü/kg'ın altında insülin kullanan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyinden farklı değildi ($p=0,17$).

Tip 1 DM'li hastaların serum trigliserid, kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri tip 1 DM'li hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Diyabetik komplikasyon gelişen hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyinin, komplikasyon gelişmemiş olanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda serum adiponektin düzeyi ile HbA1c, diyabet süresi, serum lipid değerleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon beklenebilir. Fakat çalışmamızda böyle bir bulgu tespit edilmedi.

Tip 1 DM'li çocuklarda serum adiponektin düzeyi artışının altındaki fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması ve diyabetik komplikasyonlarla arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konması amacıyla bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Diyabet, Tip 1, Adiponektin, Puberte, İnsülin, Metabolik kontrol, HbA1c

SUMMARY

SERUM ADIPONECTIN LEVEL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: RELATIONSHIP TO METABOLIC CONTROL AND PUBERTAL DEVELOPMENT

Objective: Adiponectin, a recently discovered cytokine, is produced exclusively by adipocytes that regulate energy homeostasis and play a role in glucose and lipid metabolism. It also has anti-inflammatory and anti-atherogenic properties. Investigations on adult diabetic patients showed that adiponectin levels were correlated with insulin resistance, metabolic control, and complications.

The complications in patients with type 1 DM are correlated with levels of HbA1c in serum samples. Thus these complications are likely to arise during the puberty as a result of deterioration in the metabolic control. We planned to investigate the relationship between adiponectin level and metabolic control and complications in pubertal type 1 diabetic patients.

Aims: The aim of the study was to measure serum adiponectin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus and to investigate their relationship with HbA1c, duration of diabetes, insulin doses, pubertal stages, lipid profile and sex.

Patients and methods: Adiponectin concentration was determined in 60 diabetic children with type 1 diabetes mellitus who had diabetes for at least 2 years.(26 boys, 34girls; 5.68-18 years of age) and 42 controls (18 boys, 24 girls; 5.97-18 years of age). Serum adiponectin concentration was determined by a RIA kit provided from Linco (USA).

Results: The diabetic patients had significantly higher serum adiponectin levels than the healthy controls (35.70 ± 12.40 $\mu\text{g/ml}$ vs 14.27 ± 6.39 $\mu\text{g/ml}$; $p<0.0001$).

There were no significant differences in serum adiponectin levels between the group of diabetic patients with good metabolic control (HbA1c<8%) and group of the bad metabolic controls (HbA1c \geq 8%) ($p=0.41$).

There were no significant differences in serum adiponectin levels between prepubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus. There was no difference in adiponectin levels at any stage of puberty among patients with type 1 DM.

In this study no correlation was found between serum adiponectin levels and HbA1c levels, the duration of the diabetes, mean insulin requirement and lipid levels. There was no significant gender difference in adiponectin concentrations among diabetic patients and control subjects.

Conclusions: Many clinical studies indicate that adiponectin levels are even higher in type 1 diabetic patients suffering from microvascular complications. Thus, patients with nephropathy or retinopathy had higher levels of adiponectin than patients without these complications. That is to say, serum adiponectin levels were elevated in all diabetic subgroups, irrespective of the presence of complications. In this study, we found that serum adiponectin levels with diabetic children without complications had significantly higher than control subjects. But we couldn't find any relationship between adiponectin and metabolic control, insulin doses, and pubertal stages in our patients.

The increase in serum adiponectin levels in children with type 1 DM could not be understood the physiopathology therefore; we considered that experimental and clinical research needs to be done.

Key words: Diabetes, Type 1, Adiponectin, Puberty, Insulin, Metabolic control, HbA1c

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (DM) çocukluk çağındaki kronik hastalıkların en sık görülenlerinden biri olup, çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık rastlanan diyabet tipidir. Pankreastaki beta hücrelerince üretilen insülinin mutlak yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rolü vardır. Hastalık 5-7 yaş ve puberte döneminde pik yapar (1). Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde en önemli etyolojik faktör olmakla birlikte hangi mekanizmalar ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir.

Tip 1 DM'li hastalarda oluşan mikro ve makroanjiopatik komplikasyonların metabolik kontrolün kötü olması ile ilgili olarak arttığı iyi bilinmektedir (2). Bu komplikasyonların oluşum riski pubertede artış göstermektedir. Puberte döneminde daha önce başlamış olan diyabetin metabolik kontrolünün bozulduğu ve kullanılan insülin miktarının arttığı rapor edilmiştir (3-5). Bu durumun pubertede salgısı iki katına çıkan büyüme hormonunun etkisiyle ortaya çıkan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) artışı ve insülin direnciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Adiponektin yağ dokusundan salgılanan bir peptid olup, total plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. İnsan adiponektin geni 3q27 kromozom bölgesinde bulunur. Vücut yağ kitlesi ile negatif korelasyonu olduğu ve insülin hassasiyetinde rolü olduğu gösterilmiştir. Kilosu normal bireylerde serum adiponektin düzeyinin vücut kitle indeksi (BMI), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin, insülin rezistansı, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyi ile negatif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (6-7).

Adiponektin serum düzeyi yalnız obezlerde değil (8) aynı zamanda obezite ile seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında (9) ve koroner arter hastalarında (10) da düzeyi önemli oranda düşük bulunmuştur. Çalışmalar adiponektinin antiaterojenik ve antienflamatuar etkileri olduğunu düşündürmektedir (10-13).

Diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyleri diyabetin tipine göre değişiklik göstermektedir. Hem adolesan ve çocuk (14-15), hem de yetişkin (16-17) tip 1 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi diyabetli olmayan kontrol grubundan daha yüksek düzeyde tespit edilmesine rağmen, tip 2 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan düşük bulunur (18). Komplikasyonu gelişen tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyi yüksek bulunur (19).

Bu nedenle tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyi ile diyabet süresi, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi, kullanılan günlük toplam insülinin vücut ağırlığına oranı, puberal evre, serum lipid düzeyi, ve cinsiyetle ilişkili olabileceği düşünöldü

Bu amaçla tip 1 DM'li çocuk hastaların serum adiponektin düzeyinin, metabolik kontrol göstergesi olarak HbA1c, diyabet süresi, kullanılan günlük toplam insülinin vücut ağırlığına oranı, pubertal evre, serum lipid düzeyi ve cinsiyet ile ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Tarihçesi

DM hakkındaki bilgiler M.Ö. 1500 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu dönemdeki Mısır papirüslerinde aşırı idrar yapmakla ilgili hastalıktan bahsedilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet (“daibetes=sifon, süzme, süzülme) adını M.S 130-200 yıllarında yaşayan Kapadokya’lı hekim Aretheaus vermiştir. Willis 1670 yılında, diyabetiklerin idrarın tatlı bir tadı olması nedeniyle hastalığa “Diyabetes mellitus (mellitus=bal) adını vermiştir (20).

1869 yılında Langerhans, pankreastaki adacıkları tanımlamış, 1893 yılında Paul Laguesse, Langerhans tarafından tanımlanan adacıkların endokrin fonksiyonu olabileceğini düşünmüş ve bu adacıkları Langerhans adacıkları olarak adlandırmıştır. Bantig ve Best 1921 yılında pankreas ekstresinin köpeklerdeki yüksek glukoz düzeyini düşürdüğünü göstermiş, 1922 yılında ilk kez bir çocuğa pankreas ekstresinin enjekte edilmesinin yüksek kan glukoz düzeyi düşürdüğü, glukozüri ve ketonemiye engellediği gösterilmiştir (20). İnsülinin moleküler yapısı 1950’li yıllarda aydınlatılmış (21-26), 1980 yılında Bell tarafından insülin geni tespit edilmiştir (27).

2.1.2 Tanım

DM, çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur (28-29).

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerince salgılanan, peptid yapıda glukoregülatör bir hormondur. Hepatik glukojenolizi, hepatik ve renal glukoneojenezi baskılar, kas ve yağ dokusunun glukoz alımını uyarır.

Diyabet, etiyopatogeneze açısından oldukça heterojendir. DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etiyoloji, patogeneze ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. DM çocuk ve adolesanlarda en sık görülen endokrin/metabolik hastalıktır.

Tablo 2’de etyopatogeneze göre diyabetin sınıflandırılması yer almaktadır (29).

2.1.3. Diyabet Tanısı

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat plazma glukozu 140-200 mg/dl arasında ise glukoz intoleransı olarak tanımlanır (29).

Poliuri, polidipsi, ketonüri ve ağırlık kaybı ile birlikte, açlık plazma glukozu 126 mg/dl’nin üzerinde veya oral glukoz tolerans testinin 2. saat veya rastgele alınan kanda plazma glukoz değeri 200 mg/dl’nin üzerinde ise DM tanısı konur (29).

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (29).

Tanımlama	Plazma glukoz değeri (mg/dl)
Rastgele değer (DM semptomları ile birlikte)	
Diyabet	≥200
Açlık plazma glukozu	
Normal	<100
Bozulmuş açlık glukozu	110-125
Diyabet	≥126
Oral glukoz tolerans testi (2.Saat)	
Normal	<140
Bozulmuş glukoz toleransı	140-199
Diyabet	≥200

Klinik belirtilerin olmadığı durumda, bir sonraki gün yöntemlerden herhangi biri ile kontrol edilmesi DM tanısını garantiler. HbA1c ölçümü kan şekeri monitorizasyonunda değerliyse de, DM tanısı için HbA1c düzeyinin ölçümü önerilmez (29).

Tablo 2. Etiyopatogeneze göre diyabetes mellitusun sınıflandırılması (29)

-
- I. Tip 1 diyabet (pankreas β hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği sorumludur)**
- A. Otoimmün nedenli
B. İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet (değişken derecede insülin rezistansı , rölatif insülin eksikliği vardır)**
- III. Diğer spesifik tipler**
- A. Pankreas β hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları**
1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY 3)
 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
 3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY 1)
 4. Mitokondrial DNA mutasyonları
 5. Diğerleri
- B. İnsülin etkisinde genetik defektler**
1. Tip A insülin rezistansı
 2. Leprechaunizm
 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 4. Lipoatrofik diyabet sendromları
 5. Diğerleri
- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları**
1. Pankreatitis
 2. Travma/Pankreatektomi
 3. Neoplazi
 4. Kistik fibrozis
 5. Hemokromatozis
 6. Fibrokalkuloz pankreopati
 7. Diğerleri
- D. Endokrinopatiler**
1. Akromegali
 2. Cushing sendromu
 3. Glukagonoma
 4. Feokromositoma
 5. Hipertiroidizm
 6. Somatostatinoma
 7. Aldosteronoma
 8. Diğerleri
- E. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı**
1. Vacor
 2. Pentamidine
 3. Nikotik asit
 4. Glukokortikoidler
 5. Tiroid hormonu
 6. Diazoksid
 7. β adrenerjik agonistler
 8. Tiazidler
 9. Dilantin
 10. α -interferon
 11. Diğerleri
- F. Enfeksiyonlar**
1. Konjenital rubella
 2. Sitomegalovirus
 3. Diğerleri
- G. İmmün kökenli yaygın olmayan formlar**
1. Stiff-man sendromu
 2. İnsülin reseptör antikorları
- H. Diyabetle birlikte olan diğer sendromlar**
1. Down sendromu
 2. Klinefelter sendromu
 3. Turner sendromu
 4. Wolfram sendromu
 5. Friedreich ataksisi
 6. Huntington koresi
 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
 8. Miyotonik distrofi
 9. Porfiria
 10. Prader-Willi sendromu
 11. Diğerleri
- IV. Gestasyonel diyabet**

Şekil 1. Diyabetin etyolojik tipleri ve evreleri (29)

Evrer	Normoglisemi	Hiperglisemi		
	Normal glukoz regülasyonu	Bozulmuş glukoz toleransı veya Bozulmuş açlık glukozu	İnsülin gerekmez	Kontrol için insülin gerekir
Tip 1	←	→		
Tip 2	←	→		
Diğer spesifik tipler	←	→		
Gestasyonel diyabet	←	→		

2.1.4. Tip 1Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet ciddi insülin eksikliği ile karakterize olup, yaşamı sürdürmek ve ketozisten korunmak için dışarıdan insülin desteğine ihtiyaç duyar. Bu nedenle diyabetin bu formu için insüline bağımlı diyabet tabiri kullanılmıştır. Hastalık genellikle çocukluk yaş grubunda başladığından “Juvenil diyabet” olarak ta tarif edilmiştir. Fakat tip 1 diyabet herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hastalar otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet ve idiopatik tip 1 diyabet olmak üzere iki ayrı grupta incelenir (1, 29).

2.1.4.1. Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet (Tip 1A Diyabetes Mellitus)

Genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu tip diyabetin ailesel özelliği bilinmekte ancak kalıtım şekli Mendelian özellikler taşımamaktadır. Pankreas hücrelerinin yıkımının sıklıkla 6 nolu kromozom üzerindeki HLA bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabet gelişimi ile HLA DR bölgesindeki klas 2 antijenleri kuvvetli korelasyon göstermektedir. Beyaz ırkta immün kaynaklı tip 1 diyabet vakalarının % 90’ından fazlasının HLA DR3 ve/veya DR4 taşıdığı saptanmıştır. Ancak normal popülasyonda da bu oran % 40 civarındadır. Bu nedenle HLA tiplendirme çalışmalarının toplumsal taramalardaki yararlılığı kısıtlıdır (29).

Tip 1 diyabette β hücre harabiyet hızı son derece değişkendir. Pankreas hücreleri immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları, tirozin fosfataz (IA-2) otoantikorlarıdır. Bu antikorlar aşık diyabet gelişmeden yıllar önce saptanabilir. Başlayan otoimmün süreç pankreas hücre kitlesinin tedrici kaybına neden olur hücrelerinin otoimmün yıkımının, birçok genetik predispozan ve hala tam olarak tarif edilemeyen çevresel faktörlerle ilişkisi vardır. Hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar, inek sütü proteini, nitrozaminler, stresli yaşam tarzı gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. Bu hastalar Hashimoto tiroiditi, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır (29).

2.1.4.2. İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diabetes mellitus)

İdiopatik Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda nadiren otoimmünite bulguları olmaksızın insülin eksikliğine bağlı diyabet saptanmaktadır. Tip 1 diyabetin bu formunda etioloji bilinmez. Bu hastaların bazılarında insulopeni kalıcıdır ve ketoasidoza yatkınlık vardır fakat otoimmün sürece ait kanıt yoktur. Bu hastaların çoğunluğu Afrika veya Asya orijinlidir. Bu formdan etkilenen hastalarda episodik diyabetik ketoasidoz oluşur ve bu episodik ketoasidoz periyotları arasında değişik derecede insülin eksikliği görülür. Diyabetin bu formu güçlü bir kalıtım gösteriş hücre otoimmunitesine ait kanıtlar yoktur, HLA birlikteliği bulunmaz. İnsülin replasman ihtiyacı olabilir veya olmayabilir (1).

2.1.4.3. Epidemiyoloji

Bir yaş altında nadir görülür. Tip 1 DM sıklığı için değişik çalışmalarda değişik rakamlar verilmiştir. Türkiye’de 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl olarak bulunmuştur (30). ABD’deki çalışmalara göre sıklık 5 yaşında 1430 da 1 iken, 16 yaşında 360 da 1 oranındadır. Okul çocuklarında takriben 1,9/1000’dir (31). Hastalık sıklığı ile yaş arasında yüksek lineer korelasyon vardır. Hastalığın ortaya çıkışı; 5-7 yaş grubunda

(okulda enfeksiyonlarla karşılaşma) ve puberte zamanında (10-14 yaş) (büyüme hormonu, gonadal steroidler ve emosyonel stres etkisiyle) artar. Erkek ve kız çocuklarda hemen hemen eşit olduğu rapor edilmiştir. Sosyoekonomik durumla korelasyon göstermez (1, 29). Irk ve etnik orijinle hastalığın yaygınlığı arasındaki ilişki araştırıldığında beyaz ırkta daha fazla, Japon ve zencilerde daha az olduğu saptanmıştır. İnsidans Finlandiya'da 100.000 de 35, Çin ve Güney Amerika ülkelerinde 100.000'de bir oranında görülür (1). Mevsimlerle siklik varyasyon gösterir. Sonbahar ve kış aylarında daha çok ortaya çıkar (32). Mevsimsel değişiklikler puberte döneminde daha etkilidir. Viral enfeksiyonlarla hastalık insidansı arasında ilişki olduğu kabul edilmektedir. Virüsler DM etiyojisindeki tetik çekici mekanizmada direkt ve indirekt rol oynarlar (1, 29).

Tip 1 diyabet beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. Buna karşılık siyah ırkta, İspanyol kökenlilerde ve sarı ırkta daha seyrek. Memleketlerinden farklı ülkede yaşayanlarda göç ettikleri ülkenin epidemiyolojik özellikleri görülmektedir (33).

Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %2-3 olduğu belirtilmektedir (1, 29, 34).

2.1.4.4. Klinik

Tip 1 diyabetin başlangıcı akut olup, klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. Bu süre genellikle 4 haftadan azdır. Pankreasın insülin salgısındaki eksikliğe bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler klinik bulgulardan sorumludur. Glukozun kullanımı bozulmuş, glukojenez azalmış, glukojenoliz ve glukoneojenez artmıştır. Sonuçta hiperglisemi ve buna bağlı poliüri, polidipsi, polifajiye rağmen kilo kaybı, halsizlik gibi bulgular görülür. Glukozun böbrek reabsorpsiyon eşiğini aşması ile glukozüri başlar. Kan glukozunun artması osmotik diürece neden olur. Glukoz kendisi ile beraber fazla miktarda su ve elektroliti de sürüklemektedir. Bu durumda poliüri ve dehidratasyon gelişir. Su kaybı

aynı zamanda su içme ihtiyacını da ortaya çıkarır. Tuvalet eğitimi almış bir çocukta enürezisin başlaması diyabetin bir bulgusu olabilir (1, 29).

İnsülin noksanlığı enerji depolarının mobilizasyonuna sebep olur. Lipoliz başlar ve bunun sonucunda serbest yağ asitleri artar. Serbest yağ asitlerinin karaciğerde metabolizasyonu esnasında ketoasit yapımı artmakta ve ketozis oluşmaktadır. Ketozise bağlı olarak hastalarda karın ağrısı ve kusma görülebilir. Kas dokusunda proteinlerin parçalanması ile ortaya çıkan aminoasitler karaciğerde glukoneogenezde kullanılmaktadır. Proteoliz ve lipolizin artması zayıflama ve halsizliğe neden olur. Dolaşımdaki artmış olan glukoz ve serbest yağ asitleri ile hiperosmolalite gelişir. Daha ileri evrede metabolik asidoz ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık 1/4 'ü ketoasidoz tablosu ile hastaneye başvururlar. Dehidratasyon dikkati çeken bir bulgudur. Uzamış, ağır ketoasidozda Kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu vardır. Tablonun ilerlemesi bilinç değişiklikleri ve koma ile sonlanır (1, 29).

2.1.4.5. Tanı

Çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve sıklıkla ketonüri hiperglisemiye eşlik eder. Kan glukoz düzeyi genellikle 200 mg/dl'nin üzerindedir. Erişkinlerde diyabetin tanısı için yaygın olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) çocuklarda çok nadiren gerekir. OGTT açlık kan şekeri bariz olarak artmamış ancak normal değerlerin üst sınırında bulunan, asemptomatik çocuklarda gerekli olur. Çocukta poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik diyabet semptomları ile herhangi bir zamanda alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması, eşlik eden glukozüri ve ketonüri ile birlikte tip 1 DM tanısı koydurur (1, 29).

Adacık antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorları beta hücrelerinin immun kaynaklı harabiyetini gösteren belirleyicilerdir (1).

2.1.4.6. Tip 1 diyabetin özellikleri

- Her yaşta oluşur (önceleri sadece genç yaşta oluştuğu sanıldığı için juvenil diyabet deniliyordu).
- Başlangıç akut ve hızlı seyirlidir. Ketoasidoza büyük eğilim gösterir.
- Yaşam için mutlak insülin gerekir. İnsülin sensitivitesi normal, insülin bağımlılığı total devamlı ve ağırdır.
- Bazı HLA antijenleri (HLA B8/DR3, HLABW15/DR4, HLAB18, A2, CW3, DW3, DQ) normal popülasyona göre 2,5 kat daha sık bulunur.
- Langerhans adacık hücrelerinin sitoplazmik ve hücre yüzey komponentlerine karşı antikorlar %80-90 oranında bulunur. Daha önce eksojen insülin almamış hastalarda insülin antikorları saptanır. Ayrıca adacık hücre innervasyonunda fonksiyon gören glutamik asit dekarboksilaz enzimine karşı antikorlar bulunur.
- Langerhans adacıklarında lenfositik infiltrasyon bulunur.
- Pankreasta insülin (pankreasta gösterilmiş) içeriği sifıra kadar düşer.
- Benzer ikizlerde konkordans hızı %25-50 dir.
- Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunur.
- Genetik: poligenik, multifaktöriyeldir.
- Şişmanlık ve akontozis nigrikans yoktur.

Tablo 3. Çocuklarda görülen diyabet tiplerinin özellikleri (35)

	Tip 1	Tip 2	Klasik MODY
Başlangıç yaşı	5 ve 15 yaşında pik yapar.	Adolesan ve genç adultular	<25 yaş
Özellikle görüldüğü etnik grup	Beyazlar	Zenci, İspanyol kökenli ve Kızılderililerde	Beyazlar
Erkek/kız oranı	1,1/1	1/1,5	1/1
Başlangıcın cidiyeti	Akut, ciddi	Sinsi	Sinsi
Adacık antikoru	(+)	(-)	(-)
HLA-DR3, -DR4	Çok sık	Sıklığı artmamıştır	Sıklığı artmamıştır
Ketoz, Diyabetik ketoasidoz	Sık	Sık değil	Nadir
Obezite prevalansı	Sık değil	≥%90	Sık değil
Genç yaşta görülen diyabet yüzdesi	Genç yaşta görülen en sık diyabet türüdür.	Sıklığı artmaktadır.	≤%5 Beyazlarda görülen diyabet
1. derece akrabalarda oran	≤%15	Değişken fakat sık	% 100
Kalıtım şekli	Poligenik	Nonmendelian, kuvvetli ailevi poligenik	Otozomal dominant, monogenik
Patojeniz	Otoimmün beta hücre hasarı:İnsülinopeni	İnsülin rezistansı+relatif insülinopeni	İnsülinopeni

2.1.5. Ergenlik ve Diyabet

Pubertenin en belirgin etkisi insülin gereksinimindeki artıştır (4). Pubertenin bütün evrelerinde, tip 1 DM’li çocuklarda, normal çocuklara göre daha belirgin insülin direnci olmaktadır (36).

Tip 1 DM en sık 10-12 yaşlarında görülmekte olup, tip 1 DM ile puberte arasında kritik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Normal pubertal gelişim insülin duyarlılığında %30 oranında azalma yapmaktadır. Her iki cinste açlık insülin konsantrasyonları Evre III ve IV puberte dönemlerinde en yüksek düzeylerde olmakta, erken erişkinlik dönemlerinde puberte öncesi değerlere inmektedir (37).

Genel olarak pubertedeki insülin direnci ile ortalama büyüme hormonu konsantrasyonu arasında bir ilişki vardır. Puberte, büyüme hormonu pik amplitüdünde ve ortalama gece büyüme hormonu konsantrasyonunda artma ile karakterizedir. İnsülin duyarlılığında azalmaya paralel olan bu artış pubertenin orta

ve geç dönemlerinde maksimuma ulaşır (38). Kız çocuklarında büyüme atağının daha erken dönemde olması, insülin direncinin erken ortaya çıkmasına neden olur (39).

Pubertede oral veya intravenöz glukozaya plazma insülin cevabı erişkinlere ve küçük çocuklara göre daha fazladır (5). Puberte döneminde insülin duyarlılığındaki bu değişiklikler fizyolojiktir. İnsülin Pubertal büyüme için önemli bir uyarıcıdır; pubertedeki yüksek insülin düzeylerinin hipoglisemiye yol açmaması için insülin duyarlılığı azalmaktadır (40).

Puberte DM'un komplikasyonlarının ortaya çıkmasından kritik bir rol oynamaktadır. Puberte ve sonrasında tanı konan tip 1 DM'li hastaların, puberte öncesi tanı konan hastalara göre retinopati, açık nefropati ve mortalite sıklığı belirgin ölçüde yüksektir (3). Prepubertal diyabet süresinin komplikasyonlar üzerine etkisi oldukça az olduğu ifade edilmektedir (3).

2.1.6. Tedavi

Diyabet tedavisi bir ekip işi olup, bu ekibi pediatrik endokrinolog veya konusunda uzman bir çocuk doktoru, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve psikolog oluşturur. Diyabetli çocuk ve ailesi yanında, çocuğun öğretmeni ve yakını da eğitilmelidir. Hasta ve ailenin eğitimi yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Pediyatrik yaş gurubunda hastaların büyümelerinin ve ruh sağlıklarının da yakından izlemi gerekir.

İnsülin tedavisi tedavinin temel ögesidir. Kullanılan insülin dozu ve kullanılacak insülin türünün (Tablo 4.) seçimi hastaya göre ayarlanır.

Tablo 4. İnsülin türleri ve etki süreleri (1)

İnsülin Türü	Etki başlangıcı (Saat)	Pik etki (Saat)	Etki süresi (Saat)
Kısa etkili analoglar			
• Lispro, İnsülin aspart, insülin glulisin	0,25-0,5	0,5-1	3-5
Kısa etkili insülinler			
• Regüler insülin	0,5-1	2-4	4-8
Orta etkili insülinler			
• NPH insülin	2-4	4-10	12-18
Uzun etkili analoglar			
• İnsülin detemir, İnsülin glargine	2-4	-	18-24

Tedavide amaç metabolik kontrolün düzgün şekilde sağlanarak optimal bir HbA1c düzeyi elde ederek, akut ve kronik komplikasyonlardan korunmaktır. Metabolik kontrolde hedeflenen kan glukoz değerleri ve HbA1c düzeyleri (Tablo 5) çocuğun yaşına göre değişkenlik gösterir (41).

Tablo 5. Hedef kan glukoz ve HbA1c düzeyleri

Yaş (yıl)	Plazma glukozu mg/dl (mmol/L)	HbA1c (%)	Düşünceler
<5	108-216 (6-12)	≤9,0	Kognitif bozukluk olabileceği için bu yaş grubunda hipoglisemiden kaçınmak için dikkatli ol
5-12	72-180 (4-10)	≤8,0	Hastanın yaşına göre hedefleri ayarla
13-18	72-126 (4-7)	≤7,0	Çoğu hasta için uygundur
>18	72-108 (4-6)	≤6,0	Yalnızca güvenilir şekilde erişilebilirse

2.1.5 Tip 2 diyabet

Tüm diyabetiklerin yaklaşık %90-95'ini oluşturur. İnsülin rezistansı vardır ve mutlak insülin eksikliğinden ziyade rölatif bir eksiklik mevcuttur.

Tip 2 DM prevalansı gittikçe artmaktadır (42). Vakaların çoğunluğu 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Geçmiş yıllarda tip 2 DM bir çocukluk hastalığı olarak görülmezken, özellikle son 10 yıldır obez adolesanlarda bu sorun giderek artmaktadır (43-44).

Vakaların çoğu başlangıçta ve takiplerinde genellikle insülin tedavisine gereksinim göstermezler. Uzun süre asemptomatik seyretmesi nedeniyle genellikle geç tanı alırlar (1). Asemptomatik süreyi takiben poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik diyabet belirtileri ortaya çıkar. Tip 2 DM'da genellikle lipolizi ve ketojenezi önleyecek kadar insülin olduğundan, hiperglisemiye rağmen bu hastalarda genellikle ketoasidozis gelişmez. Nadiren stres ve enfeksiyon gibi diğer hastalıkların varlığında gelişebilir (45-46). Uzun süren asemptomatik dönem nedeni ile hastalık tanısı konduğunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına rastlanabilir (47-48).

2.1.6 MODY Tipi Diyabet

Maturity-onset diabetes of young-Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (MODY) pankreas β hücre fonksiyonlarının genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Şu ana kadar 6 tipi tanımlanmıştır. Hastalık genellikle 25-30 yaşından önce ve puberte döneminde başlamakta ve orta derecede bir hiperglisemi saptanmaktadır. Otozomal dominant kalıtılan monogenik defektler söz konusudur. Otoantikorlar yoktur. En sık görülen form (% 65) 12. kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF-1 α) olarak tanımlanan bir hepatik transkripsiyon faktörünün mutasyonları ile ilgilidir (MODY 3). Diyabetin bu şekli seyri ve hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar bakımından tip 2 diyabetten farklılık göstermemektedir (1).

Özellikleri

- Erken, 25 yaşından önce, başlayan hiperglisemi
- Tek gene bağlı, otozomal dominant genetik geçiş (- en az iki, tercihen üç kuşak benzer bir fenotipinin görülmesi (yaşlı akrabalarda ileri yaşlara kadar tanı konulmamış olabilir)
- Tanı konulduktan sonra en az 5 yıl insülin gerektirmemesi
- Bozulmuş insülin salgısı
- Ağır ketozun olmaması
- Aile öyküsü (otozomal dominant) olması.
- Küçük doz insülinle iyi metabolik kontrol olması.

2.1.7. Diyabetin kronik komplikasyonları

Tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinin de kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirir ve kronik hiperglisemi sonucu gelişir. Mikrovasküler sistemdeki komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklardır.

Diyabetik mikroanjiopatinin yapısal özelliği kapiller bazal membranın kalınlaşmasıdır. Bu değişiklik tıkaçıcı anjiopatiye ve doku hipoksisi ve hasara neden olabilir. Mikroanjiopatinin oluşmasında biyokimyasal en önemli patojenik faktör proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu olabilir. Poliol yolağın fazla işlemesi (49), hücre içi protein C aktivitesinin artışı (50) mikrovasküler komplikasyonlara neden olabileceği belirtilmiştir. İnsülin tedavisinin başlanması sonucu, kan şekerinin hızlı düşürülmesi retinada mikrovasküler infarktüse neden olabileceği belirtilmiştir (51). Çalışmalar kronik hipergliseminin düzeltilmesinin retinopati, nöropati ve nefropatiyi önlediği veya görülme sıklığını azalttığını göstermiştir (52-53).

2.1.7.1. Retinopati

Tip 1 diyabette en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Prepubertal dönemde diyabetik retinopati sıklığı %6-8 oranındadır (54). Pubertenin diyabetik retinopati gelişmesinde rolü önemlidir. Diyabet süresi aynı olan pubertal dönemdeki diyabetlilerde retinopati sıklığı, prepubertal gruptan 4,8 kat daha siktir (55).

DCCT çalışması diyabetik retinopati gelişmesi üzerinde diyabet süresi ve metabolik kontrolün etkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışma yoğun insülin tedavisinin kilo artışına neden olduğunu ortaya koymuştur (1). Zhang ve ark.'ları DCCT verilerini tekrar değerlendirdiklerinde retinopati gelişimi üzerinde diyabet süresi ve metabolik kontrol yanında BMI'in de rolü olduğunu gözlemişlerdir (2). Obezite sınırları içinde olmasa bile, BMI'in bir birimlik artışı, retinopati gelişme riskini yaklaşık 1 puan artırmaktadır (56).

2.1.7.2. Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedenidir. Diyabette renal tutulumun etkilendiğinin en erken belirtisi glomerul filtrasyon hızı ve böbrek büyüklüğünün artışıdır. İdrarda mikroalbumin miktarının 30 mg/gün'den (eşdeğer olarak 20 µg/dk'dan veya 20 µg/gr kreatinin) fazla olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır ki bu durum nefropatinin başlamakta olduğunu göstergesi olarak kabul edilir. İdrar ile atılan albümin miktarının 300 mg/gün'den veya 200 µg/dk'dan fazla olması aşikar nefropatinin olduğunu düşündürür (1). Aşikar nefropatisi olan hastaların, 10 yıl içinde %50'sinde, 20 yıl içerisinde %75'inde son dönem böbrek hastalığı gelişir. Hem tip 1 hem tip 2 diyabetli hastalarda, albuminüri aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin de bir göstergesidir (57).

Kan şeker düzeyleri yüksek seyreden hastaların yalnızca %40'ında nefropati gelişmesi, mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında genetik faktörler önemli olabileceğini düşündürmektedir (58).

Puberte öncesi dönemde mikroalbuminüri görülme oranı düşük olsa da, Tip 1 DM'da tanı anından 5 yıl sonra, yıllık olarak mikroalbuminüri taraması yapılmasının gerekliliği belirtilmektedir (47).

2.1.7.3. Nöropati

Tip 1 DM'da görülen nöropati sıklığı yanında ciddiyeti de, obezite ile birlikte artmaktadır (59).

Morfolojik olarak koroner arterlerde aterosklerotik değişiklikler diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlarla aynıdır. Buna karşın özellikle tip 1 DM'da değişiklikler daha sık ve diffüz yayımlıdır (60).

DM hastalarda ateroskleroz en sık ölüm nedenidir. Bir çalışmada 21 yıllık tip 1 DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansının 11 kat fazla olduğu gösterilmiştir (61). 40 yaşından önce ölen ve 15 yaşından önce diyabet saptanan vakaların koroner arter lümeninde daralmanın daha ileri boyutta olduğu saptanmıştır (62).

Koroner arter hastalığı tip 1 DM hastalarda, diyabet süresi uzadıkça artan oranda mortalite nedeni olmaktadır (63). Tip 1 DM'li hastaların büyük arter damarlarında sertleşme erişkinde, hatta çocuk ve adolesanlarda gösterilmiştir (64-65).

Henüz diyabetik mikroanjyopati, hipertansiyon ve obezite gelişmeden, tip 1 DM gençlerin karotis intima media kalınlıklarının, HbA1c ve yaşla doğru orantılı olarak artmakta olduğu saptanmıştır (66).

Adolesan ve genç erişkin tip 1 DM'li hastaların karotis intima media kalınlıkları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (67).

Yamasaki ve ark. yapmış oldukları çalışmada tip 1 DM'li çocukların sadece 10 yaşından büyük olan grupta karotis intima media kalınlıklarının kontrol grubundan yüksek bulunmasına karşın, Yavuz ve ark. 10 yaş altı ve üstü her iki grupta da karotis intima media kalınlıkları, kontrol değerinden yüksek bulmuşlardır (68).

2.1.7.4. Diğer komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmıştır ve bu bireylerde mortalitenin en önemli nedenidir. Diyabetik kardiyomiyopati görülebilir (69). Diyabetik ayak komplikasyonları yaygındır ve genellikle vasküler hastalık, nöropati ve rölatif immünosupresyonla ilişkilidir (70). Ayrıca diyabetik hastalarda kas infarktüsü, karpal tünel sendromu, dupuytren kontraktürü, adezif kapsülit, sklerodaktili gibi romatolojik komplikasyonlar; retinopati ile ilişkisiz göz komplikasyonları, hepatobilier hastalıklar, diyabetik dermatopati, diyabetik skleroderma, vitiligo, granüloma annülare gibi dermatolojik komplikasyonlar; çocukluk çağında ve kronik hipoinsülinemide büyüme geriliği, pubertede gecikme ve hepatomegali ile karakterize Mauriac sendromu gibi komplikasyonlar görülebilir (1).

2.2. ADİPONEKTİN

2.2.1. Adiponektinin tarihçesi

Yağ dokusu fizyolojik olarak aktif birçok peptit salgılar. Bu peptitler, sitokinlerin birçok özelliğini taşıdığı için adipositokinler olarak adlandırılır (Tablo 6) (71). Bundan dolayı son yıllarda yağ dokusunun endokrin bir doku olduğu vurgulanmaktadır. Yağ dokusu salgıladığı adipositokinler ile enerji homeostazisi ve metabolizmasında rol oynar (72).

Bu adipositokinlerden biri de adiponektindir. Kemirici ve insan adiponektini bağımsız gruplar tarafından değişik isimlerle izole edilmiştir. Scherer PE ve ark. 1995 yılında, “Adipocyte complement-related protein of 30 kilodalton”, Hu E ve ark. 1996 yılında, “AdipoQ”, Nakano Y ve ark. 1996 yılında, “Gelatin binding protein of 28 kilodalton” gibi isimlerle adiponektini izole etmişlerdir. Bunlardan ilk ikisi kemirici, sonuncu ise insan adiponektinidir (73-75).

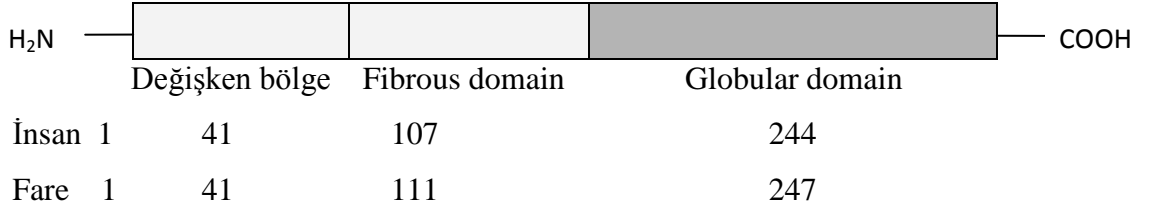
Tablo 6. Adipositokinler

Leptin
Adiponektin
Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)
İnterlökin 6
Rezistin
Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)
Acylation-stimulating protein (ASP)
Adipsin
İnterlökin 6
Transforming growth faktör β
Anjiotensinojen

2.2.2. Adiponektinin yapısı

Adiponektin 30 kDa “adipocyte complement related protein” (Acrp 30), jelatin binding protein-28 ve Adipo-Q olarak da bilinir (73, 76) ve 3q27 kromozomdaki APM1 geni tarafından kodlanır (77), 3 ekson, 2 intron içerir (78-79). Adiponektin 244 aminoasit içeren kollojen benzeri bir protein olup adipoz dokuda sentezlenir ve salınır; C1q, kollojen VIII ve X ile yapısal homoloji gösterir (80).

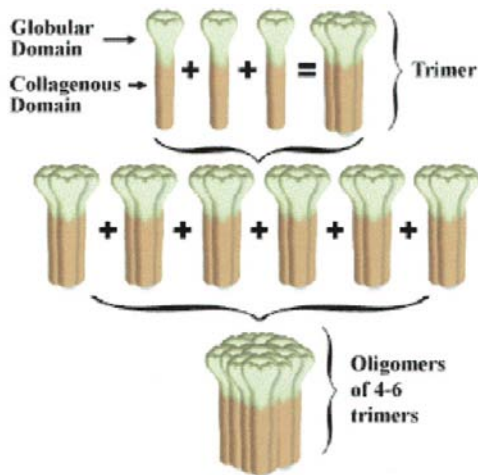
Şekil 2. Adiponektinin yapısı (76)



Adiponektin sentezlendikten sonra memelilerde posttranslational hidrosilasyon ve glikolizasyon ile modifikasyona uğrar. Glikolizlenmiş memeli adiponektini, rekombinant glikolizlenmemiş bakteriyel ürünlerden insülin duyarlılaştırıcı etki bakımından daha potenttir (81). Dolayısı ile adiponektinin optimal biyolojik etkisi açısından posttranslational modifikasyon gerekli gözükmemektedir.

Adiponektin monomerleri bir araya gelerek trimerleri, 4-6 trimer bir araya gelerek oligomer yapıları oluştururlar. Monomerik adiponektin dolaşımda görülmez (82).

Şekil 3. Adiponektinin trimerik ve oligomerik yapısı (82).



Adiponektin total plazma proteinlerinin yaklaşık %0,01'ni oluşturur ve serumda 5-30 µg/ml düzeylerinde bulunur (8). Adiponektin düzeyi cinsler arasında farklılık göstermekte olup, dişi cinsten erkeklerden daha yüksek düzeyde bulunmaktadır (6).

Adiponektin şu ana kadar obezitede negatif olarak regüle edildiği bilinen tek adiposit spesifik proteindir. Longitudinal izlenen 5-10 yaş arası çocukların yağ dokusundaki artışın adiponektin düzeyi ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir (83).

Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (84). Obezlerde kilo kaybı adiponektin düzeyini artırmaktadır (85). Obez hastalar kilo verdiklerinde serum adiponektin düzeyi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada gastrik obezite cerrahisi uygulanarak %21 kilo kaybı sağlandığında serum adiponektin düzeyinin %46 arttığı tespit edilmiştir (85).

Kilosu normal bireylerde serum adiponektin düzeyinin BMI, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin, insülin rezistansı, total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyi ile negatif, HDL-Kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (6).

Adiponektinin 2 adet reseptörü gösterilmiş olup, AdipoR1 kas dokusunda, AdipoR2 esas olarak karaciğerde eksprese olduğu ve 7 transmembran domaini içerdiği gösterilmiştir (86).

Adiponektin serum düzeyi yalnız obezlerde değil (8) aynı zamanda obezite ile seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında (9) ve koroner arter hastalarında (10) da düzeyi önemli oranda düşük bulunmuştur. Tip 2 DM hastalarının birinci derece yakınlarında, serum adiponektin düzeyi normal olmasına rağmen adipoz dokudaki mRNA ekspresyonu düşük bulunmuştur (87).

İnsülin duyarlaştırıcı bir ajan olan troglitazone'un 3 ay boyunca uygulanması sadece tip 2 DM ve insülin rezistansı olan hastalarda değil normal grupta da adiponektin düzeyini artırmıştır (88).

2.2.3. Adiponektinin etkileri

Eksperimental çalışmalar adiponektinin antiaterojenik (10) ve antienflamatuar etkileri (11) olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektin eksikliği olan farelerin, mekanik olarak hasarlanmış arter vasküler düz kas proliferasyonunun arttığı ve ciddi neo-intimal kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (12-13).

Rekonbinant adiponektinin normal ve diyabetik kemiricilerde insülin sekresyonu yapmaksızın serum glukozunu (89), iskelet kasında 5'-AMP- activated protein kinaz'ı fosforilleyerek aktive etmesi ve hepatositlerde glikoneogenezi suprese ederek düşürdüğü gözlenmiştir (90). Adiponektin lipoprotein lipaz aktivitesini artırır (91).

Adiponektin monosit, makrofajlardan ve köpük hücrelerinden TNF- α salgılanmasını azaltır (10). Adiponektin "knock-out" farelerde bu proteinin olmaması durumunda TNF- α 'nın mRNA düzeyinin ve serum TNF- α düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (92). Ayrıca invitro çalışmalarda, adiponektinin hücre içi adezyon molekül-1, endotelial adezyon molekül-1, endotelial E-selektin ekspresyonlarını inhibe ettiği ve , TNF- α tarafından stimüle edilen, monositlerin insan aortik epitelial hücrelerine yapışmasını inhibe eder (8, 93-94).

Adiponektinin fare iskelet kasında serbest yağ asit transportundan ve oksidasyonundan sorumlu olan CD36, acyl-CoA oksidaz, uncoupling protein gibi yapıları kodlayan gen ekspresyonunu artırır (95). Karaciğerde düşük dozda adiponektin serbest yağ asidi transportundan sorumlu CD36 gibi proteinlerin ekspresyonlarını azaltır (95).

Adiponektinin " Peroxisome proliferator-activatedReceptor" (PPAR)- γ 'ın etkinliğini artırıyor gibi görünmektedir. Bu aktivasyon yolu ile karaciğer kaynaklı glukoz üretimi azalır (89), kas dokusunda glukoz alımını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır (86, 90, 96-97).

2.2.4. Adiponektin salgılanmasının kontrolü

Serum adiponektin düzeyi ile leptin, kortizol ve free testosteron arasında bir ilişki tespit edilememiş (98) olmakla birlikte 3T3-L1 adipositlerde testosteronun adiponektin sekresyonunu inhibe ettiği (99) glukokortikoidlerin ise adiponektin mRNA ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (100).

Ghrelin'in adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (101). Beta agonist isoprenalin ve cAMP'in hem subkutanöz hem de visseral fare veya insan adiposit kültürüne eklenmesi adiponektin gen ekspresyonunu ve adiponektin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (102-103).

İnvitro ortamda 3T3-L1 adipositlerin kronik insüline maruz bırakılmaları, bu hücrelerde adiponektin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (100). Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar, gerek insanda gerekse ratlarda insülin infüzyonunun dolaşımdaki adiponektin düzeyini azalttığını göstermiştir (88).

Kilo kaybı olmaksızın yapılan egzersiz insülin rezistansını düzeltmesine rağmen serum adiponektin düzeyinde değişiklik oluşturmaz (104).

PPAR- γ adipositlerin farklılaşmasında ve birçok adiposit genin kontrolünde anahtar transkripsiyon faktörüdür (105). "Thiazolidinedione"lar PPAR- γ 'ın sentetik spesifik ligand aktivatörüdür. Thiazolidinedione uygulanması insülin rezistansı bulunan insan ve kemiricilerde ve tip 2 DM hastalarında adiponektin serum düzeyini artırdığını gösterilmiştir (106-109).

Obezlerde yapılan bir çalışmada, oral glukoz testi sonucu kan insülin ve glukoz düzeyinin artışının, serum adiponektin düzeyinde bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, serum adiponektin düzeyinin pubertal kız çocuklarında, pubertal erkek çocuklarından daha yüksek olduğu, ancak prepubertal dönemde böyle bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada, obez çocukların kilo vermesi durumunda serum adiponektin düzeyinin anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (110).

Okul çocuklarında serum adiponektin düzeyinin erkek çocuklarda kız çocuklarından daha düşük çıkma eğiliminde olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir. Erkek çocuklarda pubertal evre ile serum adiponektin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Aynı negatif korelasyon serum testosteron ve dehidroepiantrosteron sülfat (DHEA-S) ile de tespit edilmiştir. Fakat kız çocuklarında böyle bir ilişki tespit edilememiştir. Aynı şekilde serum estradiol ve adiponektin arasında da bir ilişki tespit edilememiştir (111).

Yine adolesan dönemindeki çocuklarda yapılan bir araştırmada, serum adiponektin düzeyinin kızlarda erkek çocuklarından daha yüksek olduğu, yaş ve cinsiyetleri ayarlandıktan sonra yapılan değerlendirmede adiponektin düzeyi ile BMI, vücut yağ kitlesi, insülin rezistansı, insülin düzeyi, trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon, HDL-kolesterolo ile pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (112).

2.2.5. İnsülin direnci ve Adiponektin

Artmış serum adiponektin düzeyi artmış insülin sensitivitesi ve glukoz toleransı ile birlikte (6). “Thiazolidinedione”lar PPAR- γ 'ın sentetik spesifik ligand aktivatörüdür. Thiazolidinedione uygulanması insülin rezistansı bulunan insan ve kemiricilerde ve tip 2 DM hastalarında adiponektin serum düzeyini artırdığını gösterilmiştir (106-109).

Metformin ise insülin rezistansında etkin olmasına rağmen, plazma adiponektin düzeyi üzerinde etkisizdir (113).

Kilo kaybı olmaksızın yapılan egzersiz insülin rezistansını düzeltmesine rağmen serum adiponektin düzeyinde değişiklik oluşturmaz (104).

2.2.6. Ateroskleroz ve adiponektin

Palazma adiponektin düzeyinin koroner hastalığı olan diyabetlilerde, koroner hastalığı olmayan diyabetlilerden daha düşük bulunması (9), adiponektinin antiaterojen olabileceğini düşündürmektedir.

Longitudinal izlenen 5-10 yaş arası çocukların yağıdokusundaki artışın adiponektin düzeyi ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (83). Obez çocuklarda yapılan çalışmalar yine yağ dokusu ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (114). Aynı çalışmada aterosklerozun bir belirteci olan karotis intima media kalınlıklarının serum adiponektin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (114).

Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (84). Obez hastalar kilo verdiklerinde serum adiponektin düzeyi artmaktadır (85). Yapılan bir çalışmada gastrik obezite cerrahisi uygulanarak %21 kilo kaybı sağlandığında, serum adiponektin düzeyinin %46 arttığı tespit edilmiştir (85).

Kilosu normal bireylerde serum adiponektin düzeyinin BMI, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin, insülin rezistansı, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyi ile negatif, HDL-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (6).

Yüksek duyarlılıklı CRP koroner arter hastalığı için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Anjiyografik testle koroner arter hastalığı tespit edilmiş bireylerin subkutan yağ dokusunda adiponektin mRNA düzeyi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (115). Aynı negatif korelasyon yüksek duyarlılıklı CRP ile adiponektin arasında da tespit edilmiştir (115).

2.2.7. Tip 1 DM ve Adiponektin

Hem adolesan ve çocuk (14-15) hem de yetişkin (16-17) tip 1 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi diyabetli olmayan kontrol grubundan daha yüksek, tip 2 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan düşük bulunur (18).

Tip 1 DM'li yetişkinlerde yapılan çalışmada, insülin ile tedavi öncesi ve insülinle tedavi esnasında serum adiponektin düzeyi arasında bir farklılık tespit edilmemiştir (16).

Nefropati, retinopati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonu gelişen tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi, diyabet komplikasyon gelişmemiş olan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyinden daha yüksek bulunmuştur (19). Serum adiponektin düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (19).

İlginç olarak nefropatisi ile birlikte proliferatif retinopatisi olan grubun serum adiponektin düzeyi, nefropatisi olan ancak retinopatisi olmayan ve nefropatisi ile birlikte basit retinopatisi olan grubun serum adiponektin düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (19).

Tip 1 DM'li yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada makroalbuminüri olan grubun serum adiponektin düzeyi, mikroalbuminüri olan ve mikroalbuminüri olmayan grubun serum adiponektin düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (116).

Kardiyovasküler hastalığı olan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi, kardiyovasküler hastalığı olmayan gruptan yüksek bulunmuştur (19).

İnsülinin adiponektin düzeyi üzerine olan etkisi çok açık değildir. Sıçan ve insanlarda yapılan, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğinde, insülinin adiponektin seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir (117). invitro çalışmalarda ise omental yağ hücrelerinin insüline maruz bırakılmaları adiponektin salgılanmasında artışa neden olmuştur (84).

3T3-L1 adipositler, insülinle kronik olarak karşılaştıklarında doz ve zamana bağlı olarak adiponektin mRNA düzeyinin azalığı tespit edilmiştir (100). NOD farelerde diyabet öncesinde ve diyabet aşikâr hale geldikten sonra, serum adiponektin düzeyinin değişmediği gösterilmiştir (89).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya en az 2 yıldır tip 1 DM ile izlenen hastalar alındı. Kontrol grubu glukoz metabolizma bozukluğu olmayan benzer yaş grubunda olan çocuklardan oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik değerlendirmeleri için yapılan ölçümlerde, boy için Harpenden stadiometresi, kilo için duyarlılığı 100 gr olan elektronik Seca marka tartı cihazı; boy, kilo ve vücut kitle oranlarının persentil ve standart sapma skorlarının hesaplanmasında “National Center for Health Statistics” verileri kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocukların antropometrik ölçümlerinin aynı zaman diliminde yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundan 08:00 - 11:00 saatlerinde periferik venöz kan alınarak, serumları ayrıldı ve adiponektin serum düzeyleri çalışılincaya kadar -20 santigrat derecede muhafaza edildi; adiponektin düzeyleri aynı zamanda ve toplu olarak çalışıldı.

Serum adiponektin düzeyi RIA kiti kullanılarak (Linco Research, Inc., St. Charles, MO.,USA) ölçüldü. Yöntemin sensitivitesi 1ng/ml (100 µg örnek kullanıldığında), intra-assay coefficient varyasyonu (CV) %3,59, inter-assay coefficeient varyasyonu %9,25 idi.

HbA1c, kan glukoz ve kan lipidleri eş zamanlı olarak alınan periferik venöz kandan çalışıldı.

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 22.03.2005 tarih ve 3022 sayı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

İstatistik

İstatistiksel analizler “Scientific Package for Social Sciences” (SPSS) versiyon 13.0 paket program kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grubun ölçümle yapılmış değerlerin karşılaştırılmasında, grup normal dağılım gösteriyor ve grup büyüklüğü 30’un üzerinde olduğunda Student t testi, grup sayısı ikinin üzerinde olduğunda varyans

analizi, bu özellikleri karşılamıyor ise bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, birden fazla grup ortalaması karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişki parametrik verilerde Pearson, nonparametrik verilerde Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendi. $P < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Bu bağlamda araştırmamızda:

1. Tip 1 DM’li çocukların serum adiponektin düzeyi ile kontrol grubunu oluşturan çocukların serum adiponektin düzeyleri Student-t testi kullanılarak,
2. HbA1c düzeyi $HbA1c \leq \%8$ ve $HbA1c > \%8$ olan tip 1 DM’li hastaların serum adiponektin düzeylerinin kendi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak,
3. Tip 1 DM’li olan puberte öncesi ve pubertal dönemdeki çocukların serum adiponektin düzeylerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile Mann-Whitney U testi kullanılarak,
4. Tip 1 DM’li olan grubun pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri Kruskal-Wallis istatistik yöntemi kullanılarak,
5. Kontrol grubunun pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyi kendi aralarında Kruskal Wallis istatistik yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.
6. Tip 1 DM’li çocukların HbA1c düzeyi ve kilogram başına kullandıkları insülin ile serum adiponektin düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
7. Tip 1 DM’li ve kontrol grubunda serum adiponektin düzeyleri ile pubertal gelişim evrelerine arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı.
8. Serum lipid değerleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya en az 2 yıldır Tip 1 DM'li olan, toplam 60 hasta alındı. Tip 1 DM'li hastaların yaş ortalaması $12,72\pm 3,67$ yıl (5,68 - 18 yıl) olup, bu hastaların 26'si erkek (%43,3), 34 kızdı (%56,7) (Tablo 7 ve 8). Diyabetli grubu oluşturan erkek ve kızların serum adiponektin düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0,20$).

Kontrol grubunun yaş ortalaması $12,18\pm 3,34$ yıl olup, 24 kız (%57,1), 18 erkek (%42,9), toplam 42 çocuktan oluşuyordu (Tablo 7 ve 8). Diyabetli grubu oluşturan erkek ve kızların serum adiponektin düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0,21$).

Diyabetli ve kontrol grubuna ait oksolojik parametreler birbirine benzer olup, istatistiksel olarak farklılık yoktu (Tablo 7 ve Tablo 8) ($p>0,05$).

Tablo 7. Diyabetli ve kontrol grubuna ait oksolojik parametreler

	Diyabetli Grup (n:60)	Kontrol Grup (n:42)	p değeri
Yaş (Yıl)	$12,71\pm 3,67$	$12,18\pm 3,34$	0,46
Boy (cm)	$149,11\pm 17,50$	$148,66\pm 18,07$	0,90
Boy Persantili	$40,66\pm 27,06$	$47,30\pm 33,36$	0,27
Boy SDS	$-0,27\pm 1,00$	$-0,10\pm 1,22$	0,44
Ağırlık (kg)	$47,20\pm 16,61$	$44,55\pm 16,93$	0,43
Ağırlık Persantili	$58,81\pm 27,27$	$50,93\pm 29,24$	0,17
Ağırlık SDS	$0,30\pm 1,07$	$0,14\pm 1,01$	0,46
Boya göre kilo %	$113,58\pm 16,51$	$107,54\pm 20,80$	0,11
BMI	$20,51\pm 3,67$	$19,08\pm 4,62$	0,08
BMI SDS	$0,50\pm 0,92$	$0,16\pm 0,98$	0,07

Tablo 8. Grupların cinsiyet dağılımı ve serum adiponektin düzeyleri

Cinsiyet	Diyabetli Grup		Kontrol Grup		p değeri
	n (%)	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	n (%)	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	
Kız	34 (56,7)	33,78 \pm 12,72	24 (57,1)	13,11 \pm 5,17	<0,001
Erkek	26 (43,3)	38,21 \pm 11,73	18 (42,9)	15,83 \pm 7,61	<0,001
Toplam	60	35,70 \pm 12,40	42	14,27 \pm 6,39	
p değeri		0,20		0,21	

Tip 1 DM’li hastaların diyabet süresi ortalama 4,15 \pm 2,50 yıl, HbA1c seviyeleri %9,02 \pm 1,80, kullandıkları insülin düzeyi 0,95 \pm 1,80 Ü/kg/gün’dü (Tablo 9).

Tablo 9. Tip 1 DM’li hastaların özellikleri

	n	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
Yaş	60	12,72 \pm 3,67	5,68 - 18,00
Diyabet Süresi (Yıl)	60	4,15 \pm 2,50	2,00 - 11,27
HbA1c düzeyi (%)	60	9,02 \pm 1,80	6,19 - 13,40
İnsülin (Ünite/kg/gün)	60	0,95 \pm 1,80	0,24 - 1,70

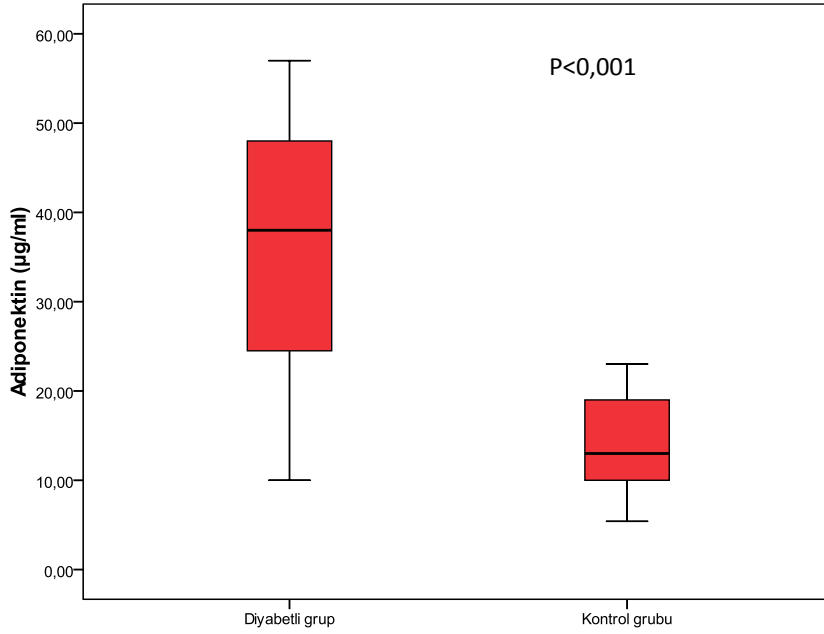
Hastaların 18’i pubertal gelişim yönünden prepubertal (Tanner Evre I), 42 tanesi ise pubertal dönemdedi. Pubertal dönemde olan hastaların 17’si erken pubertal dönemde (Tanner Evre II-III), 25’i ise geç pubertal dönemdedi (Tanner Evre IV-V). (Tablo 10).

Kontrol grubunu oluşturan çocukların 12’i (%28,6) prepubertal (Tanner Evre I), 30’u (%71,4) ise pubertal dönemdedi. Pubertal dönemde olan hastaların 15’si erken pubertal dönemde (Tanner Evre II-III), 15’i ise geç pubertal dönemdedi (Tanner Evre IV-V) (Tablo 10).

Tablo 10. Diyabetli çocuklar ve kontrol grubunun puberte evreleri

Pubertal Evre	Diyabetli Grup n (%)	Kontrol Grup n (%)
Tanner Evre I	18 (30,0)	12 (28,6)
Tanner Evre II	8 (13,3)	6 (14,3)
Tanner Evre III	9 (15,0)	9 (21,4)
Tanner Evre IV	11 (18,3)	7 (16,7)
Tanner Evre V	14 (23,3)	8 (19,0)
Total	60 (100)	42 (100)

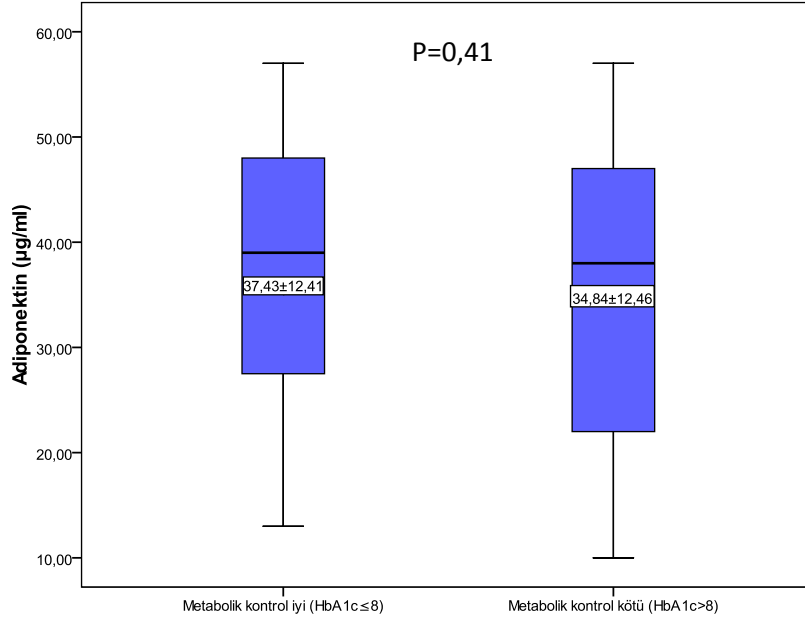
Tip 1 diyabetli grubun serum adiponektin düzeyi ortalaması ($35,70 \pm 12,40$ $\mu\text{g/ml}$), kontrol grubunun serum adiponektin düzeyi ortalamasından ($14,27 \pm 6,39$ $\mu\text{g/ml}$) anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$) (Şekil 4).



Şekil 4. Diyabetli ve kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri

Tip 1 DM'li hastaların metabolik kontrolü iyi olup, HbA1c düzeyi %8 ve daha düşük olan 20 hastanın serum adiponektin düzeyi ($37,43 \pm 12,41$ $\mu\text{g/ml}$), metabolik kontrolü daha kötü olup, HbA1c düzeyi %8'in üzerinde olan 40 diyabetlinin serum

adiponektin düzeyinden ($34,84 \pm 12,46 \mu\text{g/ml}$) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak bu yükseklik anlamlı değildi ($p=0,41$) (Şekil 5).



Şekil 5. Metabolik kontrole göre serum adiponektin düzeyleri

Metabolik kontrolü iyi olan diyabetlilerin serum adiponektin düzeyi ile HbA1c oranları arasında korelasyon tespit edilemedi ($r=0,069$, $p=0,77$). Kötü kontrollü diyabetiklerin serum adiponektin düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında korelasyon yoktu ($r=0,226$, $p=0,16$).

Prepubertal olan 18 diyabetlinin adiponektin serum düzey ortalaması $36,09 \pm 12,53 \mu\text{g/ml}$, pubertal olan 42 diyabetlinin adiponektin düzey ortalaması $35,54 \pm 12,49 \mu\text{g/ml}$ olup (Tablo 11) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,73$) (Şekil 6).

Kontrol grubundaki prepubertal 12 çocuğun serum adiponektin düzeyleri ($13,71 \pm 4,42 \mu\text{g/ml}$), pubertal olan 30 çocuğun serum adiponektin düzeyinden ($14,50 \pm 7,09 \mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,94$) (Tablo 11) (Şekil 6).

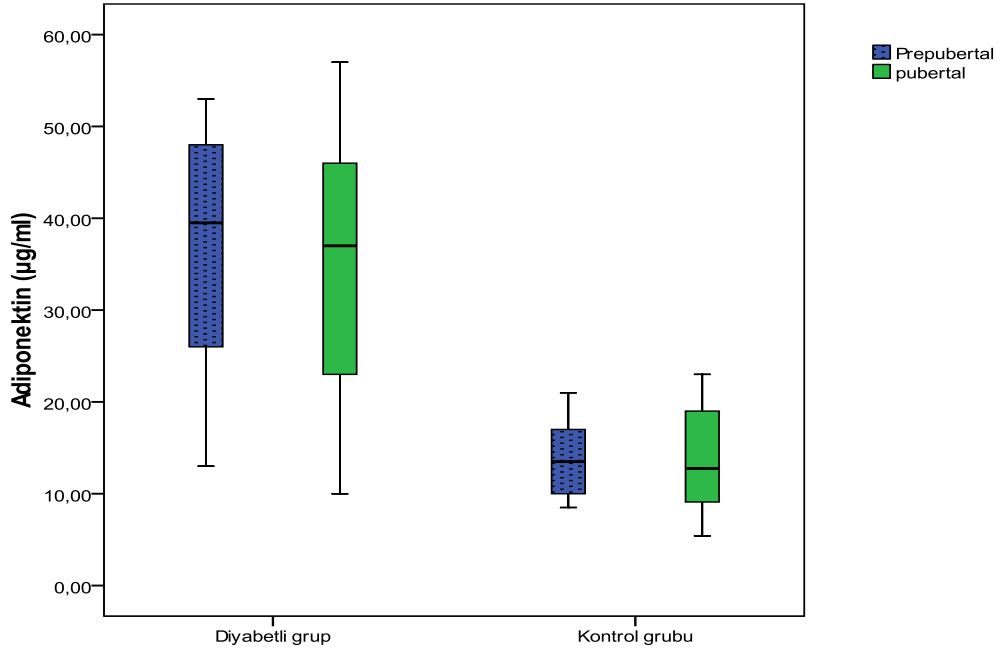
Prepubertal düzeyde olan 18 diyabetli hastanın adiponektin düzeyi $36,09 \pm 12,53 \mu\text{g/dl}$, prepubertal düzeyde olan 12 kişiden oluşan kontrol grubunun adiponektin

düzeıı 13,71±4,42 µg/ml) olup (Tablo 11) aradaki fark önemliııı (p<0,001) (Şekil 6).

Pubertal düzeyde olan 42 diyabetlinin adiponektin düzeyi 35,54±12,49 µg/dl, pubertal düzeyde olan 30 kontrol grubunun adiponektin düzeyi ise 14,50±7,08 µg/ml) olup (Tablo 11) aradaki fark önemli düzeydeııı (p<0,001) (Şekil 6).

Tablo 11. Prepubertal ve pubertal serum adiponektin düzeyleri

	Tip 1 DM Grup		Kontrol Grup		p değeri
	n	Adiponektin düzeyi (µg/ml) ±SS	n	Adiponektin düzeyi (µg/ml) ±SS	
Prepubertal	18	36,09±12,53	12	13,71±4,42	<0,001
Pubertal	42	35,53±12,49	30	14,50±7,09	<0,001
p değeri		0,73		0,73	



Şekil 6. Prepubertal ve pubertal olguların serum adiponektin düzeyleri

Diyabetli grubun ve kontrol grubunun pubertal gelişim evrelerine göre adiponektin düzeyleri tablo 12 ve şekil 7’de gösterilmiştir.

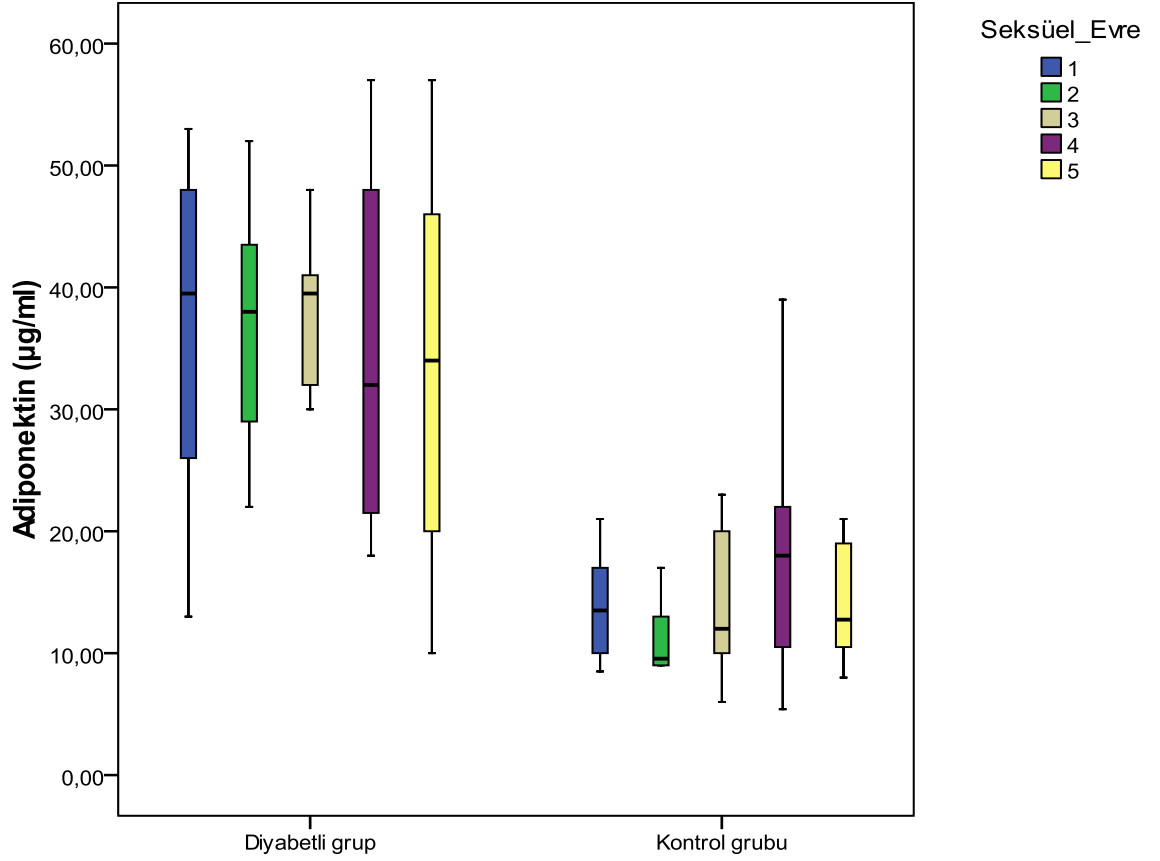
Diyabetli grubun tüm puberte evrelerinde bulunan (Tanner E1-5) çocukların serum adiponektin düzey ortalamaları, kontrol grubunun tüm puberte evrelerinde (Tanner E1-5) bulunan çocukların serum adiponektin düzeyinden anlamlı oranda daha yüksek düzeydeydi (Tablo 12).

Diyabetli grubun kendi arasında pubertal gelişim evrelerine göre adiponektin düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi ($p=0,85$). Diyabetli grubun pubertal gelişim evresi ile serum adiponektin düzeyi arasında korelasyon yoktu ($r=-0,107$, $p=0,42$). Diyabetli grubu oluşturan kız çocukların serum adiponektin düzeyleri pubertal gelişim evrelerine göre birbirinden farklı değildi ($p=0,73$). Aynı durum erkek çocukları içinde geçerliydi ($p>0,73$) (Şekil 8).

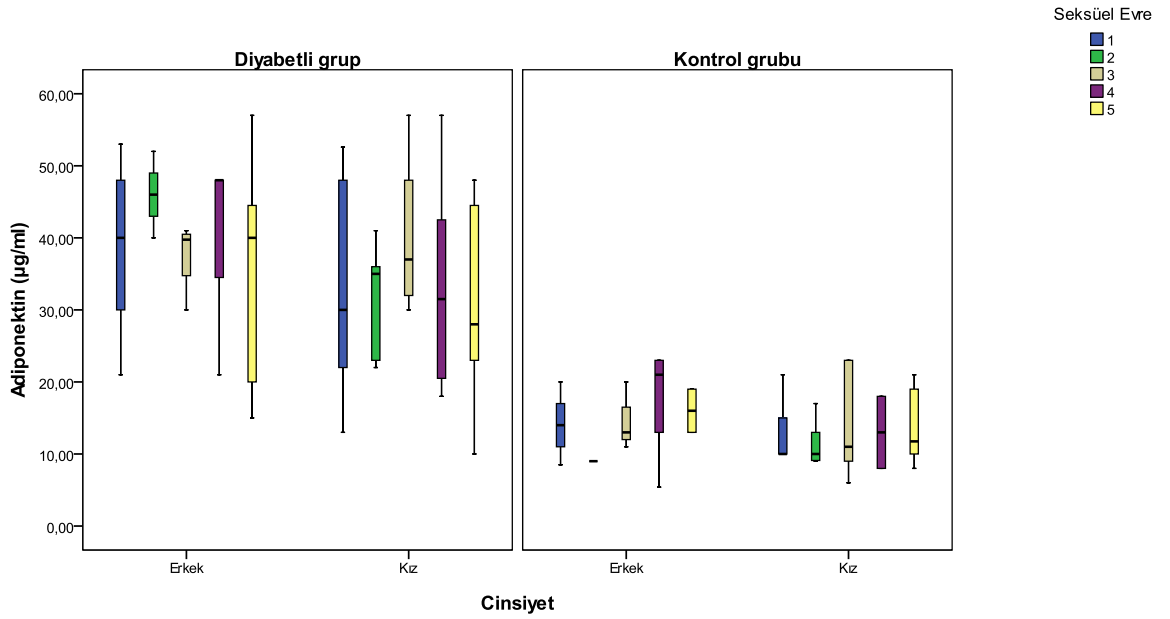
Kontrol grubunun pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzey ortalama değerleri (Tablo 12, Şekil 7) birbirinden farklı değildi ($p=0,67$). Kontrol grubunun pubertal gelişim evresi ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=0,093$; $p=0,56$). Kontrol grubunu oluşturan kız çocukların serum adiponektin düzeyleri pubertal gelişim evrelerine göre birbirinden farklı değildi. Aynı durum erkek çocukları içinde geçerliydi ($p>0,05$) (Şekil 8).

Tablo 12. Pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri

Pubertal evre	Tip 1 DM Grup		Kontrol Grup		p değeri
	n	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	n	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	
Tanner Evre 1	18	36,09 \pm 12,53	12	13,71 \pm 4,42	<0,001
Tanner Evre 2	8	36,87 \pm 10,40	6	11,18 \pm 3,24	0,002
Tanner Evre 3	9	39,39 \pm 8,83	9	14,11 \pm 6,29	<0,001
Tanner Evre 4	11	34,64 \pm 13,89	7	18,20 \pm 11,24	0,026
Tanner Evre 5	14	33,00 \pm 14,79	8	14,19 \pm 4,82	0,003
p değeri		0,85		0,67	



Şekil 7. Pubertal gelişim evrelerine göre serum adiponektin düzeyleri



Şekil 8. Cinsiyet ve pubertal gelişim evrelere göre serum adiponektin düzeyleri

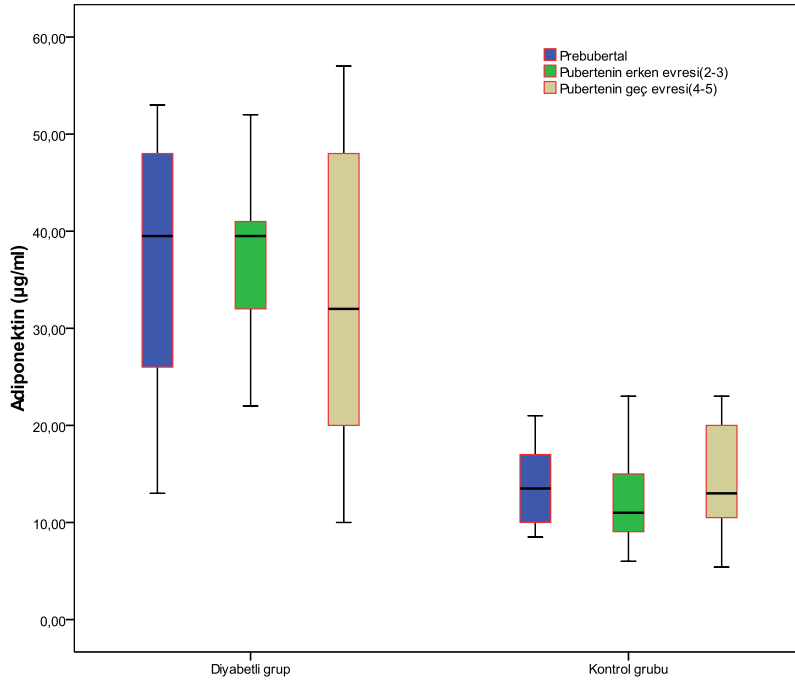
Prepubertal, pubertenin erken evresi ve geç evresinde bulunan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi ile prepubertal, pubertenin erken evresi ve geç evresinde bulunan kontrol grubundaki çocukların serum adiponektin düzeyi ile karşılaştırıldığında, diyabetli grubun serum adiponektin düzeyleri anlamlı oranda daha yüksekti (Tablo 13, Şekil 9).

Diyabetli grubun prepubertal, pubertenin erken evresi ve geç evresinde bulunanların serum adiponektin düzeyleri sırası ile $36,09 \pm 12,53$ $\mu\text{g/ml}$, $38,21 \pm 9,37$ $\mu\text{g/ml}$, $33,72 \pm 12,12$ $\mu\text{g/ml}$ olup birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,56$). Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, pubertenin erken evresinde serum adiponektin düzeyinin hem prepubertal hem de pubertenin geç evresine göre daha yüksekti.

Kontrol grubuna ait çocukların prepubertal, pubertenin erken evresi ve geç evresine göre gruplandırıldıklarında serum adiponektin düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,60$) (Tablo 13, Şekil 9). Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, pubertenin geç evresinde serum adiponektin düzeyleri hem prepubertal hem de pubertenin erken evresine göre daha yüksekti.

Tablo 13. Puberte evre düzeyine göre serum adiponektin düzeyleri

Pubertal Evre (Tanner)	Diyabetli Grup		Kontrol Grup		p değeri
	n	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	n	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) \pm SS	
Prepubertal	18	$36,09 \pm 12,53$	12	$13,71 \pm 4,42$	<0,001
Pubertenin erken evresi(E2-3)	17	$38,21 \pm 9,38$	15	$12,94 \pm 5,35$	<0,001
Pubertenin geç evresi(E4-5)	25	$33,72 \pm 14,12$	15	$16,06 \pm 8,37$	<0,001
Total	60	$35,70 \pm 12,40$	42	$14,27 \pm 6,39$	
p değeri		0,56		0,60	



Şekil 9. Pubertal evre düzeyine göre serum adiponektin düzeyleri

Tip 1 DM’li hastaların kilogram başına kullandıkları insülin dozları (Tablo 9) ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=-0,004$, $p=0,97$).

Tip 1 DM grubun kilogram başına kullanılan insülin dozları $1\dot{U}/kg$ ve üzerinde olanların serum adiponektin düzeyleri ile kilogram başına kullanılan insülin dozları $1\dot{U}/kg$ ’den az olanların serum adiponektin düzey ortalamaları (Tablo 14) istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi ($p=0,17$).

Tablo 14. Kilogram başına kullanılan insülin dozlarına göre serum adiponektin düzeyleri

	Kullanılan insülin		p değeri
	$\leq 1 \dot{U}/kg$	$>1 U\dot{U}/kg$	
Adiponektin düzeyi ($\mu g/ml$) \pm SS	37,43 \pm 12,27	33,10 \pm 12,39	0,17
n	36	24	

Tip 1 DM'li hastaların diyabet süresi, Hb1c seviyeleri (Tablo 9) ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon yoktu (Sırası ile: $r=-0,165$, $p=0,21$; $r=0,65$, $p=0,62$).

Diyabetli grubun trigliserid, total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol düzeyleri (Tablo 13.) ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon mevcut değildi ($r=0,38$, $p=0,77$; $r=0,027$, $p=0,84$; $r=0,156$, $p=0,23$; $r=-0,201$, $p=0,12$), fakat pubertal dönemdeki diyabetli çocukların serum adiponektin düzeyleri ile serum LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,334$, $p=0,031$).

Tablo 15. Diyabetli grubun lipid profili

	Ortalama \pm SS (mg/dl) (n:60)
Trigliserid	114,08 \pm 88,23
Kolesterol	173,33 \pm 37,61
HDL Kolesterol	62,78 \pm 12,07
LDL Kolesterol	89,13 \pm 31,53

Gerek diyabetli grupta, gerekse kontrol grubunda serum adiponektin düzeyleri ile yaş, boy, boy SDS, ağırlık, ağırlık SDS, BMI, BMI SDS, boya göre kilo değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM çocukluk çağındaki kronik hastalıkların en sık görülenlerinden biri olup, çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık rastlanan diyabet tipidir. DM'un kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur. Kronik hipergliseminin diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir etyolojik faktör olmakla birlikte hangi mekanizmalar ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı tam olarak bilinmemektedir.

Adiponektin adipositlerden salgılanan lipid ve glukoz metabolizmasında rolü olan bir adipositokindir (118). Adiponektinin antiaterojenik (10), antienflamatuar etkileri (11) ve insülün hassasiyetini artırıcı etkileri vardır (6).

Hem adolesan ve çocuk (14-15) hem de yetişkin (16-17) tip 1 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi diyabetli olmayan kontrol grubundan daha yüksek düzeyde tespit edilmesine rağmen, tip 2 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan düşük bulunur (18). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubunun serum adiponektin düzeylerinden anlamlı oranda yüksek bulundu. Tip 1 diyabetiklerde serum adiponektin düzeyinin yükselmesinin nedeni belli değildir ve diyabetik komplikasyonların patojenezinde, adiponektinin rolü tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Saraheimo ve ark.'ı adiponektinin glikozilasyonunun adiponektinin fonksiyonunu bozduğu ve "feedback" mekanizmasının azalmasının adiponektin düzeyini artırdığını ileri sürmüşlerdir (116). Saraheimo ve ark.'nın bu hipotezini Abke ve ark.'nın diyabetli hastaların monositleri üzerine adiponektin etkisinin azalmış olması bu hipotezi destekler niteliktedir (119). Tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyindeki artışın nedenini ifade eden bir diğer hipotez Celi ve ark. tarafından dile getirilmiştir. Bu hipoteze göre serum adiponektin düzeyinin artışından sorumlu olan mekanizma insülin eksikliğidir (15). Fakat tanı anında serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını gösteren bir çalışma (120) bu hipotezi desteklememektedir. Bu konuda üçüncü hipotez ise Schalkwijk ve

ark.'nın ifade ettiği, adiponektinin endotelial ve vasküler hasarı azaltıcı kontregülatatör etkisi nedeniyle arttığı hipotezidir (121). Ancak tip 2 diyabette endotelial ve vasküler hasara rağmen serum adiponektin düzeylerinin düşük olması bu hipotezi desteklememektedir.

Genel olarak insülin duyarlılığının erkek çocuklarda kızlardan fazla (122) olması ve insülin direnci olan hastalarda serum adiponektin düzeyinin düşük çıkması nedeniyle kız çocuklarında serum adiponektin düzeyinin erkek çocuklardan düşük çıkması beklenir. Çalışmamızda gerek kontrol grubu gerekse diyabetli grupta kız ve erkek çocuklar arasında serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmamış olsa da her iki grubun erkek çocuklarında serum adiponektin düzeyi kız çocuklarından daha yüksekti. Nemet ve ark.'nın çocuklarda yaptığı araştırmada serum adiponektin düzeyi kız ve erkek çocuklarda farklı bulunmamıştır (123). Galler ve ark.'ı da Tip 1 DM'li çocuklarda serum adiponektin düzeyini kız ve erkek çocuklarda farklı bulmamışlardı (124). Sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada serum adiponektin düzeyi kız çocuklarında erkek çocuklarından anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (111). Aynı çalışmada serum adiponektin düzeyinin puberte evresi ile erkek çocuklarda negatif korele olduğu ancak kızlarda böyle bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak erişkin dönemde ki tip 1 DM'li hastalarda yapılan araştırmada, Saraheimo ve ark. kadınlarda serum adiponektin düzeyini erkeklerden yüksek saptadıklarının ancak farklılığın istatistiksel önemlilikte olmadığını vurgulamışlardır (116). Baratta ve ark. diyabetik olmayan obez ve nonobez vakalarda yapmış oldukları çalışmada kadınlarda serum adiponektin düzeyini erkeklerden anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (125). Sonuç olarak tip 1 DM'li hastalarda ve sağlıklı çocuklarda, cinsler arası farklılığın prepubertal, pubertal ve yetişkin dönemlerde hangi faktörlerden etkilendiği çok açık değildir.

Son zamanlardaki prospektif çalışmalar tip 1 DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (126-127). İnsülin rezistansının klinik anlamı, normogliseminin sürdürülebilmesi için normalden daha fazla insülin ihtiyacının olmasıdır. Diğer bir deyişle hedef dokularda glukozun kullanılabilmesi için kompensatuar hiperinsülineminin gelişmesidir. İnsülin rezistansına etki eden birçok faktör vardır ancak santral obezite ve visseral yağ

birikimi insülin rezistansının gelişmesinde özellikle önemli bir risk faktörüdür (128). Bu risk faktörünün insülin rezistansına nasıl yol açtığına moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yağ dokusundan salgılanan adipositokinlerin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu adipositokinlerden biri de adiponektindir.

Adiponektin infüzyonunun insülin rezistansını geri döndürmesi, adiponektinin insülin rezistansında rolü olduğunu düşündürmektedir (95). İnsülin rezistansı olan hastalarda adiponektin düzeyi düşük bulunur (129). Bir çalışmada hem obez hem nonobezlerde serum adiponektin düzeyi insülin duyarlılığı ile korele bulunmuştur (125). Bu durumda tip 1 DM'li hastaların kilogram başına kullandıkları insülin miktarları ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon beklenir. Ancak çalışmamızda böyle bir korelasyon tespit edilmedi. Kilogram başına kullanılan günlük insülin miktarı 1 Ü/kg ve daha fazla olan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi, kilogram başına kullanılan insülin miktarı 1 Ü/kg'den az olan diyabetli grubun serum adiponektin düzeyinden düşük olmasına rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kilogram başına kullanılan günlük insülin düzeyi insülin rezistansının bir göstergesi olduğu düşünüldüğünde, kilogram başına daha fazla insülin kullananlardaki serum adiponektin düzeyinin düşüklüğü önemli olabilir. Farkın istatistiksel anlamlılığa kavuşmamasının olası nedeni, hasta sayısının yeterince büyük olmamasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Komplikasyon gelişen tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeyinin yüksek bulunması ve komplikasyonların diyabetin süresi ve HbA1c ile yakın korele olması (52) nedeniyle serum adiponektin düzeyi ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon beklenen bir bulgudur. Ancak tip 1 DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda diyabet süresi ve HbA1c ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır (124). Bizim çalışmamızda da bu literatürle uyumlu olarak diyabet süresi ve HbA1c ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon tespit edilmedi.

Bir çalışmada obez olan ve olmayan gruplarda serum adiponektin düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif korelasyon, trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon bulunmuştur (125). Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocukların serum adiponektin düzeyleri ile serum kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol

düzeyleleri arasında korelasyon saptanmadı. Fakat pubertal evredeki tip 1 diyabetli grubun serum LDL-kolesterol düzeyi ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı.

Pubertal dönem diyabetik çocuklar için kritik bir periyottur. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar (130-131), metabolik kontrolün bozulması (132), kız çocuklarda hiperandrojenizm (133) ve kilo alımı görülür.

Tip 1 DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada prepubertal ve pubertal evrelere göre serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada erkek çocukların pubertenin son evresinde serum adiponektin düzeylerinin, prepubertal döneme göre anlamlı oranda düştüğü görülmüş fakat aynı bulguya kız çocuklarında rastlanmamıştır (124). Iniguez ve arak. yapmış oldukları çalışmada ise tip 1 DM'li kız çocukların serum adiponektin düzeyinin pubertal dönemde boyunca anlamlı oranda azaldığı, ancak kontrol grubunda böyle bir bulguya rastlanmadığı belirtilmiştir (134). Çalışmamızda tip 1 DM'li erkek çocukların pubertal dönemlere göre serum adiponektin düzeyleri arasında farklılık tespit edilmedi. Aynı durum kız çocukları için de geçerliydi.

Tip 1 diyabetiklerde serum adiponektin düzeyinin yükselmesinin nedeni tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Tip 1 DM'li hastalarda oluşan komplikasyonların patojenezinde adiponektinin rolü olup olmadığı hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan bir çalışmada tip 1 DM'li hastalarda tanı andındaki serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmamış, tedaviden bir ay sonra anlamlı olarak düzeyinin arttığı görülmüş, tanıdan 4 ay sonra ise tekrar düşerek kontrol grubuna benzer düzeylere geldiği görülmüştür (120). Dolayısı ile tip 1 diyabetiklerde serum adiponektin düzeyinin artışı, diyabetin oluşturduğu uzun süreli etkiler sonucu olduğu düşünülebilir.

Nefropatisi olan tip 1 diyabetiklerde serum adiponektin seviyesinin, nefropatisi olmayan diyabetik gruptan daha yüksek bulunması (116), nondiyabetik erken dönem böbrek hastalığı olan hastalarda ise serum adiponektin düzeyin değişmediğinin

gösterilmesi (135) ve anjiotensin konverting enzim inhibitör ve anjiyotensin II reseptör blokörü kullanan hipertansif hastaların serum adiponektin düzeyinin artmış olması (136), serum adiponektin düzeyinin nefropatiden koruyucu bir mekanizma olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki hiçbir diyabetlinin diyabetik nefropatisi yoktu. Ancak diyabetik nefropatinin bir göstergesi olan mikroalbuminüri değerleri ile serum adiponektin düzeylerinin korele olup olmadığı değerlendirildi. Diyabetik nefropatili hastalarda serum adiponektin düzeyinin yüksek olduğu dikkate alındığında mikroalbuminüri ile serum adiponektin konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olması beklenir. Ancak çalışmamızda böyle bir bulgu tespit edilmedi. Sarahemimo ve ark. yapmış oldukları çalışmada makroalbuminürisi olan diyabetiklerde serum adiponektin düzeyinin yüksek olduğu, mikroalbuminürisi olan hastalarda böyle bir farklılığın tespit edilmemiş olması (116) çalışmamız ile uyumludur.

Prospektif longitudinal bir çalışmada serum adiponektin düzeyinin tip 1 diyabetiklerde koroner kalp hastalığının negatif bir belirteci olduğu tespit edilmiştir (137). Tip 1 DM’li çocuk ve adolesanları içeren longitudinal bir çalışmada serum adiponektin konsantrasyonu kontrol grubundan yüksek olduğu ve izlemde bu yüksekliğin daha da arttığı gösterilmiştir (124). Bizim çalışmamızda tip 1 DM’li grubun serum adiponektin düzeylerini, kontrol grubundan belirgin oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Diyabetli gruptaki bu serum adiponektin konsantrasyon yüksekliği tüm prepubertal, pubertal dönemde de mevcuttu. Tip 1 DM’li grubu pubertal, erken pubertal (Tanner E2-3), geç pubertal (Tanner E3-4) olarak gruplandırdığımızda da serum adiponektin konsantrasyonu her bir diyabetli grupta, kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı. Yine diyabetli gruptaki serum adiponektin düzeyinin yüksekliği tüm pubertal evrelerde (Tanner E1-5) kontrol grubunun her bir evresine göre (Tanner E1-5) daha yüksekti.

Bazı çalışmalar prepubertal diyabet süresinin diyabetik komplikasyonların oluşmasına katkısının daha az olduğunu tespit etmiştir (138-140). Serum adiponektin düzeyinin tip 1 DM’li hastalarda kontrol grubundan hem prepubertal dönem dikkate alındığında yüksek olması, hem de pubertal dönem dikkate alındığında yüksek

ıkması, komplikasyonların oluşmasında adiponektinin rolünü karmaşık hale getirmektedir. Çalışmamızda özellikle pubertal dönemde serum adiponektin düzeyinin LDL-kolesterol ile negatif korele olması, diyabet komplikasyonu gelişen vakalarda serum adiponektin düzeyinin komplikasyon gelişmeyenlerden daha yüksek düzeyde tespit edilmesi, adiponektinin aslında komplikasyonların gelişmesinde koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Tip 1 DM'li çocuk hastaların serum adiponektin düzeyinin, metabolik kontrol göstergesi olarak HbA1c, diyabet süresi, kullanılan günlük toplam insülinin vücut ağırlığına oranı ve pubertal evrelerle ve cinsiyet ile ilişkisinin araştırılmasının amaçlandığı çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya aldığımız tip 1 DM'li hastalar ile kontrol grubunu oluşturan grubun yaş, boy, boy persantili, boy SDS, ağırlık, ağırlık persantili, ağırlık SDS, boya göre ağırlık yüzdesi, BMI ve BMI SDS gibi oksolojik parametreleri birbirinden farklı değildi.
2. Tip 1 diyabetli grubun serum adiponektin düzey ortalaması ($35,70 \pm 12,40$ $\mu\text{g/ml}$), kontrol grubunun serum adiponektin düzey ortalamasından ($14,27 \pm 6,39$ $\mu\text{g/ml}$) anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$).
3. Tüm pubertal evrelerde (Tanner E1-5), tip 1 DM'li grubun serum adiponektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti.
4. Prepubertal, pubertal, pubertenin erken evresi, pubertenin geç evresi ve tüm gelişim evrelerindeki (Tanner E1-5) tip 1 diyabetli çocukların serum adiponektin düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi. Aynı durum kontrol grubu içinde geçerliydi.
5. Tip 1 DM'li grubun serum adiponektin düzeyleri, puberte evresi (Tanner E1-5) ile korele değildi ($r = -0,107$, $p = 0,42$). Kontrol grubunu oluşturan çocukların serum adiponektin düzeyleri de, pubertal evreleri (Tanner E1-5) ile korele değildi ($r = 0,093$, $p = 0,56$).
6. Kız ve erkek tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p = 0,20$). Kontrol grubunu oluşturan kız ve erkek çocukların da serum adiponektin düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p = 0,21$).
7. Tip 1 DM'li hastalardan HbA1c düzeyi %8 ve daha düşük olan hastaların serum adiponektin düzeyi ($37,43 \pm 12,41$ $\mu\text{g/ml}$), HbA1c düzeyi %8'in üzerinde olan hastaların serum adiponektin düzeyinden ($34,84 \pm 12,46$ $\mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak farklı değildi ($p = 0,41$).

8. Tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=0,65$, $p=0,62$).
9. Günlük kullanılan total insülin miktarının vücut ağırlığına oranı ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=-0,004$, $p=0,97$).
10. Günlük 1Ü/kg ve üzerinde insülin kullanan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyleri, günlük 1 Ü/kg'ın altında insülin kullanan tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeyinden farklı değildi ($p=0,17$).
11. Tip 1 DM'li hastaların serum trigliserid, kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi fakat pubertal dönemdeki tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyleri ile serum LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,334$, $p=0,031$).

Tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyinin kontrol grubunun serum adiponektin düzeyinden yüksek çıkması, diyabetik komplikasyonlara karşı bir koruyucu mekanizma mı yoksa komplikasyonların oluşum sürecinin bir sonucu mu olduğu açık değildir.

Pubertal dönemdeki tip 1 DM'li çocukların serum adiponektin düzeyi ile serum LDL-kolesterolü arasında negatif korelasyon tespit edilmesi, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da tip 1 DM'li kız çocuklarında serum adiponektin düzeyinin, erkek çocuklarından daha düşük düzeyde olması ve yine istatistiksel anlamlılığa kavuşmasa da günlük kullanılan insülin miktarı 1Ü/kg'den ve üzerinde olan diyabetli çocukların serum adiponektin düzeylerinin, günlük kullanılan insülin miktarı 1Ü/kg'den az olan çocuklardan düşük olması, serum adiponektin düzeyinin tip 1 DM'li çocuklarda insülin rezistansının bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Tip 1 DM'li çocuklarda serum adiponektin düzeyinin artışının altındaki fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması ve diyabetik komplikasyonlarla arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konması amacıyla bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 374-421.
2. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001;24(7):1275-9.
3. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12(10):686-93.
4. Rogers DG. Puberty and insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin.Pediatr.(Phila)* 1992;31(3):168-73.
5. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J.Pediatr.* 1987;110(3):481-7.
6. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin.Sci.(Lond)* 2002;103(2):137-42.
7. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(26):14478-83.
8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1999;257(1):79-83.
9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000;20(6):1595-9.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-6.
11. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96(5):1723-32.
12. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J.Biol.Chem.* 2002;277(29):25863-6.

13. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J.Biol.Chem.* 2002;277(40):37487-91.
14. Barnes MM, Curran-Everett D, Hamman RF, Maahs D, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, Jr., et al. Determinants of adiponectin levels in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(3):365-9.
15. Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Castellani MS, Ferretti A, et al. Circulating adipocytokines in non-diabetic and Type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glycaemic control and pubertal development. *Diabet Med* 2006;23(6):660-5.
16. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(9):1665-6.
17. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F, et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(6):E1174-81.
18. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
19. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005;48(9):1911-8.
20. David MN, Enrico C, Philip F, Lawrence AF. Diabetes Mellitus. In: *Endocrinology and Metabolism: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 827-926.*
21. Brown H, Sanger F, Kitai R. The structure of pig and sheep insulins. *Biochem.J.* 1955;60(4):556-65.
22. Ryle AP, Sanger F, Smith LF, Kitai R. The disulphide bonds of insulin. *Biochem.J.* 1955;60(4):541-56.
23. Sanger F, Smith LF, Kitai R. The disulphide bridges of insulin. *Process Biochem.* 1954;58(330th Meeting):vi-vii.
24. Sanger F, Thompson EO, Kitai R. The amide groups of insulin. *Biochem.J.* 1955;59(3):509-18.
25. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem.J.* 1951;49(4):481-90.
26. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem.J.* 1951;49(4):463-81.

27. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980;284(5751):26-32.
28. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet.Med.* 1998;15(7):539-53.
29. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S42-7.
30. Günöz H, İşgüven P, the National Working Group for Child and Adolescent diabetics. The incidence of type 1 diabetes in 0-15 year age group in Turkey in 1996. *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 1999;3(12):232.
31. Kyllö CJ, Nuttall FQ. Prevalence of diabetes mellitus in school-age children in Minnesota. *Diabetes* 1978;27(1):57-60.
32. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2002;15(5):645-7.
33. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23(10):1516-26.
34. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42(12):1395-403.
35. Winter WE, Nakamura M, House DV. Monogenic diabetes mellitus in youth. The MODY syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(4):765-85.
36. Beaufrere B, Beylot M, Metz C, Ruitton A, Francois R, Riou JP, et al. Dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetic adolescents: influence of nocturnal growth hormone secretion. *Diabetologia* 1988;31(8):607-11.
37. Smith CP, Dunger DB, Williams AJ, Taylor AM, Perry LA, Gale EA, et al. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1989;68(5):932-7.
38. Delemarre-van de Waal HA, Wennink JM, Odink RJ. Gonadotrophin and growth hormone secretion throughout puberty. *Acta Paediatr.Scand.Suppl* 1991;372:26-31.
39. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1991;72(4):920-6.

40. Dunger DB. Diabetes in puberty. *Arch.Dis.Child* 1992;67(5):569-70.
41. Canadian Diabetes A. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab* 2006;27 (suppl 2):21-3.
42. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
43. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2000;13 Suppl 6:1395-402.
44. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22(2):345-54.
45. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18(8):1187-90.
46. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44(7):790-5.
47. Andersson DK, Svardsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(12):1534-43.
48. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes* 1987;36(6):730-9.
49. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N.Engl.J.Med.* 1987;316(10):599-606.
50. Lee TS, Saltsman KA, Ohashi H, King GL. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1989;86(13):5141-5.
51. hl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1985;290(6471):811-5.
52. Worrall G. Results of the DCCT trial. Implications for managing our patients with diabetes. *Can Fam Physician* 1994;40:1955-60, 63-5.
53. Krentz AJ. UKPDS and beyond: into the next millennium. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab* 1999;1(1):13-22.

54. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, King J, Howard NJ, et al. Diabetes microvascular complications in prepubertal children. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 1997;10(6):579-85.
55. Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, Enger C, Vitale S, Patz A. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1990;108(2):215-8.
56. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients : role of BMI. *Diabetes Care* 2002;25(4):798-9.
57. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S79-S83.
58. Rich SS, Freedman BI, Bowden DW. Genetic epidemiology of diabetic complications. *Diabetes Reviews* 1997;5(2):165-73.
59. De Block CE, De LI, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28(7):1649-55.
60. Krolewski AS, Czyzyk A, Kopczynski J, Rywik S. Prevalence of diabetes mellitus, coronary heart disease and hypertension in the families of insulin dependent and insulin independent diabetics. *Diabetologia* 1981;21(6):520-4.
61. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984;33(3):271-6.
62. Crall FV, Jr., Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am.J.Med.* 1978;64(2):221-30.
63. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am.J.Med.* 1991;90(2A):56S-61S.
64. Hu J, Wallenstein M, Gennser G. Increased stiffness of the aorta in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ultrasound Med.Biol.* 1996;22(5):537-43.
65. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT, Heickendorff L. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32(10):748-52.
66. Kanters SD, Algra A, Banga JD. Carotid intima-media thickness in hyperlipidemic type I and type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1997;20(3):276-80.
67. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, cou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with

IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998;21(6):1004-7.

68. Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sukur M. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2002;15(8):1131-6.

69. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.

70. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):5S-10S.

71. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur.J.Endocrinol.* 2003;148(3):293-300.

72. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):329-39.

73. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J.Biochem.(Tokyo)* 1996;120(4):803-12.

74. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271(18):10697-703.

75. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270(45):26746-9.

76. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1996;221(2):286-9.

77. Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponectin. *Curr.Diab.Rep.* 2003;3(2):151-8.

78. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229(1-2):67-73.

79. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2000;24(7):861-8.

80. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J.Biol.Chem.* 2003;278(11):9073-85.

81. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J.Biol.Chem.* 2002;277(22):19521-9.
82. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol.Metab* 2002;13(2):84-9.
83. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4652-6.
84. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2002;87(12):5662-7.
85. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(8):3815-9.
86. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941):762-9.
87. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(2):E443-8.
88. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51(10):2968-74.
89. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat.Med.* 2001;7(8):947-53.
90. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat.Med.* 2002;8(11):1288-95.
91. von EM, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27(12):2925-9.
92. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731-7.

93. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103(8):1057-63.
94. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102(11):1296-301.
95. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat.Med.* 2001;7(8):941-6.
96. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J.Biol.Chem.* 2003;278(4):2461-8.
97. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2002;99(25):16309-13.
98. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88(10):4823-31.
99. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51(9):2734-41.
100. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 2002;290(3):1084-9.
101. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm.Metab Res.* 2002;34(11-12):640-5.
102. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem.J.* 2002;367(Pt 3):677-85.
103. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;507(2):142-6.

104. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(4):E861-5.
105. Rocchi S, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: a versatile metabolic regulator. *Ann.Med.* 1999;31(5):342-51.
106. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143(3):998-1007.
107. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51(3):314-7.
108. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50(9):2094-9.
109. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(2):376-80.
110. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2004;89(8):3790-4.
111. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2004;89(8):4053-61.
112. Huang KC, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, et al. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes.Res.* 2004;12(1):119-24.
113. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52(3):667-74.
114. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90(8):4792-6.
115. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107(5):671-4.

116. Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28(6):1410-4.
117. Mohlig M, Wegewitz U, Osterhoff M, Isken F, Ristow M, Pfeiffer AF, et al. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm.Metab Res.* 2002;34(11-12):655-8.
118. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002;80(11):696-702.
119. Abke S, Neumeier M, Weigert J, Wehrwein G, Eggenhofer E, Schaffler A, et al. Adiponectin-induced secretion of interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1, CCL2) and interleukin-8 (IL-8, CXCL8) is impaired in monocytes from patients with type I diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:17.
120. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillen L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol* 2006;155(5):757-61.
121. Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CD. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):129-35.
122. Slinger JD, van Breda E, Keizer H, Rump P, Hornstra G, Kuipers H. Insulin resistance, physical fitness, body composition and leptin concentration in 7-8 year-old children. *J Sci Med Sport* 2008;11(2):132-8.
123. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53(1):148-52.
124. Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapellen T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2007;157(4):481-9.
125. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patane G, Vigneri R, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2665-71.
126. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342(8876):883-7.
127. De Cosmo S, Bacci S, Piras GP, Cignarelli M, Placentino G, Margaglione M, et al. High prevalence of risk factors for cardiovascular disease in parents of IDDM patients with albuminuria. *Diabetologia* 1997;40(10):1191-6.

128. Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, et al. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(11):1667-73.
129. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8.
130. Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2006;29(3):538-42.
131. Cummings EA, Sochett EB, Dekker MG, Lawson ML, Daneman D. Contribution of growth hormone and IGF-I to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;47(8):1341-6.
132. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;24(9):1536-40.
133. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3939-45.
134. Iniguez G, Torrealba IM, Avila A, Cassorla F, Codner E. Adiponectin serum levels and their relationships to androgen concentrations and ovarian volume during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2008;70(2):112-7.
135. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):129-34.
136. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42(1):76-81.
137. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP, et al. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2005;48(1):41-8.
138. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26(4):1224-9.
139. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18(3):160-4.

140. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004;27(4):955-62.