

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

TIP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA APELİN DÜZEYİ, APELİN
VE APELİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN
METABOLİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK KELEŞ

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BAYRAM ÖZHAN

DENİZLİ - 2017

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

**TIP I DİYABETLİ ÇOCUKLARDA APELİN DÜZEYİ, APELİN
VE APELİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN
METABOLİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK KELEŞ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BAYRAM ÖZHAN**

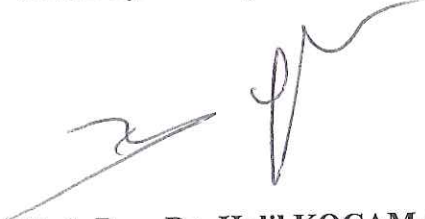
Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2016TIPF010 numaralı
projesi olarak 14.12.2016 tarih ve 2016-04 no'lu kararı ile
desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2017

ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN danışmanlığında Dr. Dilek KELEŞ tarafından yapılan “Tip I Diyabetli çocuklarda apelin düzeyi, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin metabolik kontrol üzerine etkisi” başlıklı tez çalışması 31/03/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN



ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Halil KOCAMAZ



ÜYE: Prof. Dr. Özgür PİRGON



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
31/03/2017

Prof. Dr.

.....
Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER
Pamukkale Üniversitesi
Dekan Yardımcısı
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dolunay GÜRSES başta olmak üzere bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Çalışmamı yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle destekleyen, eğitimimde her daim yardımcı olan danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Bayram ÖZHAN'a,

Tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarım Uzm Dr. Neslihan YILMAZ, Dr. Ece KAYALAP'e, İntörn Dr.Hakan KÜÇÜKKEPECİ'ye, Fizyoloji Anabilim dalı asistan hekimi Dr. Fatih ALTINTAŞ'a, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı asistan hekimi Dr. Levent ELMAS'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Hande ŞENOL'a

Berber başladığımız bu yolda iyi kötü günler geçirdiğimiz ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma

Sadece bu süreçte değil, tüm hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınımaksızın yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan nişanlım, müstakbel eşim Eray KACAR'a ve ailesine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Dilek KELEŞ

Mart, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
SUMMARY	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
DİYABETES MELLİTUS	4
Tarihçesi	4
Tanım.....	4
Tanı Kriterleri	4
Etyolojik Sınıflama.....	6
TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	10
Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet (Tip 1A Diyabetes Mellitus).....	10
İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diyabetes mellitus).....	10
Epidemiyoloji	11
Etyopatogenez	12
Genetik Faktörler:	12
Çevresel Faktörler:.....	13
Otoimmünite:	14
Patofizyoloji	15
Klinik ve bulgular.....	16
Tanı.....	17

Tedavi	18
Komplikasyonlar	21
İzlem	22
Komplikasyonların İzlenmesi.....	23
ADİPOZ DOKU	25
Yağ Dokusu, Adipokinler, İnsülin ve Diyabet İlişkisi	27
APELİN.....	29
Apelin reseptörü (APJ).....	31
Apelinin Doku Dağılımı	31
Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini.....	33
POLİMORFİZM.....	34
APELİN, İNSÜLİN VE DİYABET	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
ÇALIŞMA GRUPLARI	38
TANIMLAMALAR	38
FİZİK İNCELEME VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	39
BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	41
APELİN DÜZEYİ, APELİN VE APELİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ	42
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA	66
5.SONUÇ.....	75
6.KAYNAKLAR	76

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.2. İnsülin tipleri	19
Tablo 2.3. Komplikasyonlar için tip 1 diyabetli çocukların ve ergenlerin düzenli olarak izlenmesi	24
Tablo 2.4. Apelin ve APJ mRNA' sının insan, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı	32
Tablo 2.5. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini	33
Tablo 3.1. Gerçek-zamanlı PCR için reaksiyon karışımı	44
Tablo 3.2. Gerçek-zamanlı PCR için reaksiyon protokolü	45
Tablo 4.1. T1DM ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri	47
Tablo 4.2. Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgular	49
Tablo 4.3. T1DM ve kontrol grubunun kız ve erkek cinsiyete göre antropometrik ve biyokimyasal özellikleri	50
Tablo 4.4. T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyinin antropometrik parametreler ile korelasyonu	50
Tablo 4.5. T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c sınıflamasının antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi, metabolik kontrole etkisi	52
Tablo 4.6. T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi, insülin dozu ve diyabet süresinin komplikasyon ve eşlik eden hastalıkla ilişkisi	53
Tablo 4.7. T1DM ve kontrol grubunda apelin gen polimorfizmi dağılımı	54
Tablo 4.8. T1DM ve kontrol grubunda APJ gen polimorfizmi dağılımı	55

Tablo 4.9.	T1DM'li çocuklarda rs2235306 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	56
Tablo 4.10.	T1DM'li çocuklarda rs2235312 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	57
Tablo 4.11.	T1DM'li çocuklarda rs3115757 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	58
Tablo 4.12.	T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	59
Tablo 4.13.	T1DM'li çocuklarda rs948847 (A445C) APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	60
Tablo 4.14.	T1DM'li çocuklarda rs2282625 APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi	61
Tablo 4.15.	Apelin ve APJ gen polimorfizmlerinin T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyi ile T1DM'li çocuklarda insülin dozuyla ilişkisi	62
Tablo 4.16.	T1DM'li çocuklarda apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin HbA1c ve ortalama HbA1c ile ilişkisi, metabolik kontrole etkisi	63
Tablo 4.17.	T1DM'li çocuklarda polimorfizmin eşlik eden hastalık ve komplikasyon ilişkisi	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Adipoz doku tarafından sekrete edilen adipokinler ve sitokinler	28
Şekil 2.2. Apelinin moleküler yapısı	30
Şekil 4.1. T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c düzeyi dağılımı	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerikan diyabet birliği
APJ	Apelin reseptörü
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CCK	Kolesistokinin
CMV	Sitomegalovirüs
DM	Diyabetes mellitus
EASD	Avrupa diyabet çalışma birliği
EBV	Ebstein Barr virüs
GADA	Glutamik asitdekarboksilaz antikorları
HLA	İnsan lökosit antijeni - human leukocyte antigen
IA-2	İnsülinoma ile ilişkili protein 2
IAA	İnsülin antikorları
ICA	Adacık hücre antikorları
IDF	Uluslararası diyabet federasyonu
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL1	İnterlökin 1
INF	İnterferon
ISPAD	Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği
IVGTT	İntravenöz glukoz tolerans testine
LPL	Lipoprotein-lipaz

MCP-1	Monosit kemoatraktan protein
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MODY	Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
NGF	Nerve growth faktör
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PG F2α	Prostaglandin F2 α
PG I2	Prostaglandin I2
T1DM	Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diyabetes mellitus
TGF-α	Transforming büyüme faktörü- α
TNF	Tümör nekrozis faktör
TNP	Tek nükleotid polimorfizmi
UCP-1	Uncoupling protein-1
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Tip I diyabetli çocuklarda apelin düzeyi, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin metabolik kontrol üzerine etkisi

Dr. Dilek KELEŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon salınımının ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, organ ve işlev kayıplarına sebep olan, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığı anlaşılmasından sonra diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmüştür. Adipositokin olmakla beraber nöropeptid ve kardiyovasküler peptid olan apelin; birçok bölgeden sentezlenir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olan apelin ile insülin arasında birçok hipotez ortaya konmuştur. İnsülin direnci sadece tip 2 diyabet için değil, aynı zamanda tip 1 diyabet (T1DM) için de bir risk faktörü olarak tartışılmaktadır. Bu çalışma da apelin düzeyi ile birlikte apelin ve apelin reseptör (APJ) gen polimorfizminin, T1DM'li ve sağlıklı kişilerde karşılaştırılması, metabolik kontrole etkisinin değerlendirilmesini planlandık.

Çalışmaya 1-18 yaş arasındaki 100 T1DM'li ve 100 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Apelin düzeyi, apelin (rs2235306, rs2235312 ve rs3115757) ve apelin reseptör gen polimorfizmleri (rs11544374 (G212A) ve rs948847 (A445C), rs2282625) çalışıldı. Apelin düzeyi, apelin ve APJ gen polimorfizmleri HbA1c düzeyleri, komplikasyon varlığı ile birlikte değerlendirildi.

Apelin düzeyi, T1DM'li grupta $47,84 \pm 5,0$ (min 5,7- maks.206,1) pg/ml saptanırken kontrol grubunda $50,86 \pm 4,4$ (medyan 31,69, min.8,1-maks.169,9) pg/ml idi, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,042$). T1DM ve kontrol grubunda sadece G212A apelin reseptör gen polimorfizminde anlamlı fark saptandı ($p=0,039$). T1DM'li çocuklarda rs2235312 gen polimorfizm varlığında ortalama HbA1c (son bir yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin

ortalaması) yüksek bulunurken, polimorfizmi olmayanlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,026$).

T1DM'li çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre apelin düzeyleri önemli ölçüde düşük saptandı. T1DM'da sadece G212A apelin reseptör gen polimorfizmi saptanırken apelin düzeyi ve G212A polimorfizmi arasında ilişki bulunmadı. T1DM'li çocuklarda rs2235312 gen polimorfizm varlığında ortalama HbA1c yüksek bulundu. Apelin düzeyi ve polimorfizlerinin diyabet kontrolüne etkisini saptamak için daha ileri ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar: apelin, polimorfizm, tip 1 diyabet

SUMMARY

Effects of apelin levels, apelin gene polymorphism and apelin receptor gene polymorphism to metabolic control for children with type I diabet

Dr. Dilek KELEŞ

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic hyperglycemic metabolic disease that causes organ and function deficits leading to impaired carbohydrate, protein and fat metabolism resulting in absolute or relative insufficiency of insulin hormone release and / or insulin effect. Diabetes has been recognized as an inflammatory disease after the recognition that adipokines and cytokines released from fat tissue lead to insulin resistance. Apelin, a neuropeptide and cardiovascular peptide with adipocytokines; is synthesized from many parts. Several hypotheses have been established between apelin and insulin, which are linked to insulin resistance and hyperinsulinemia. Insulin resistance is being discussed not only as a risk factor for type 2 diabetes but also for type 1 diabetes (T1DM). In this study, we aimed to evaluate the effect of apelin level and apelin and apelin receptor (APJ) gene polymorphism on T1DM and healthy subjects and its effect on metabolic control.

100 T1DM and 100 healthy children aged 1-18 years were included in the study. Apelin level, apelin (rs2235306, rs2235312 and rs3115757) and apelin receptor gene polymorphisms (rs11544374 (G212A) and rs948847 (A445C), rs2282625) were studied. Apelin level, apelin and APJ gene polymorphisms HbA1c levels were evaluated together with the presence of complications.

Apelin level was found to be $47,84 \pm 5,0$ (min 5,7-max 206,1) pg / ml in the T1DM group whereas it was $50,86 \pm 4,4$ (min.8,1-max. 169.9) pg / ml, statistically there was a significant difference between the two groups ($p = 0.042$). Only the G212A apelin receptor gene polymorphism was significantly different in T1DM and control group ($p = 0.039$). The mean HbA1c (average of 4 HbA1c levels observed in the last one year) was high in the presence of rs2235312 gene

polymorphism in children with T1DM, but a statistically significant difference was found between those with non-polymorphism ($p = 0,026$).

In children with T1DM, apelin levels were significantly lower than in healthy controls. Only G212A apelin receptor gene polymorphism was detected in T1DM, but there was no correlation between apelin level and G212A polymorphism. The mean HbA1c was high in the presence of rs2235312 gene polymorphism in children with T1DM. More and more extensive studies are needed to determine the effect of apelin levels and polymorphisms on diabetes control.

Keyword: apelin, polymorphism, type 1 diabetes

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon salınımının ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle organ ve işlev kayıplarına sebep olan, yaşam süresi ve kalitesini etkileyen kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (1). Çocuklarda ve gençlerde görülen diyabetin büyük bölümünü kısmi veya tam insülin eksikliği ile oluşan tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) oluşturmaktadır. T1DM, tüm yaş gruplarında görülebilirken esas olarak çocukluk çağında (1-18 yaş) görülür ve çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıkları arasındadır (2).

Diyabet metabolik bir hastalık olarak değerlendirilirken yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığıın anlaşılmasından sonra inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmüştür (3).

Organizmanın en büyük enerji kaynağı olarak bilinen yağ dokusu bağ dokunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmadığı, aksine aktif bir endokrin organ olarak işlev gördüğü gerçeği yaygın olarak kabul edilmektedir (5). Adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu tespit edilmiştir. Yağ dokusunun da endokrin fonksiyonunu salgıladığı adipokinler aracılığıyla gerçekleştirdiği bilinmektedir. Adipokinlerin sayıları gün geçtikçe yenileri keşfedilerek artış göstermektedir (6).

Adipoz doku tarafından salınan apelin 1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Adipositokin olmakla beraber aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptid olan apelin; birçok bölgeden; genellikle DNA kontrolünde 77 prepeptid olarak sentezlenir (7). Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır (8). Apelinin etkileri formlarına göre değişiklik göstermektedir. Apelinin 13 ve 17 aminoasitten oluşan formu, 36 aminoasit içeren formundan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (9). Apelin ve apelin reseptörü (APJ) tüm vücutta eksprese edilmektedir. Apelinin

ekspresyonu, adiposit farklılaşmasında artar. Gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin salınımını sağlar. Kan basıncını düşürür. Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir (9). Kardiyovasküler sistemde anjiogenik rolü vardır. Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit-aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır. Vazopressin salınımı inhibe ederek diüretik etki gösterir. Ayrıca apelin, güçlü ve uzun etkili pozitif inotropik aktivite gösterir (10). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir (11). Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır (10). Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile inhibe edilmekte ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Bu bilgiler göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin düzeyi ve apelin gen ekspresyonu üzerine direk kontrol sağlamaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir (12). Apelin, obez ve insülin rezistanslı farelerde bozulmuş glukoz toleransını onarır ve glukoz kullanımını artırır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedefdir (13). İnsülin eksikliğine ek olarak insülin rezistansı hem T1DM başlangıcında hemde seyrinde iyi bilinir (14,15). Öte yandan, obezitede insülin direnci yaygındır ve obezite sadece tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) için değil, aynı zamanda çocuklarda T1DM için bir risk faktörü olarak tartışılmaktadır (16,17). Özellikle son yıllarda T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi ile ilgili yapılan iki çalışmadan birinde apelin düzeyi insülininden bağımsız olarak yüksek saptanırken (18), diğer çalışmada apelin düzeyinin düşük saptanması (19) dikkat çekiciydi. İnsülin hormonu ve obezitenin regüle ettiği ve adipositlerden salınan bir adipokinin olan apelin konsantrasyonlarının insülin ile ilişkili olması nedeniyle apelin ve insülin arasında fonksiyonları ve etki mekanizmaları ile ilgili birçok hipotez ortaya konmuştur(13).

Apelinerjik sistem, birçok doku ve organlarda bulunmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dünya çapında yaygın olarak görülen kalp yetersizliği, obezite, diyabet, miyokardiyal iskemi, ateroskleroz, kanser gibi hastalıkların patolojisinde vücudumuzun homeostazisini düzenleyen major bir sistem olarak bilinmektedir. Diyabette özellikle T1DM'de etkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Ayrıca apelin ve APJ geni ile ilgili moleküler çalışmalar

ayrı ayrı ve beraber olmak üzere obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom gibi birçok kronik hastalık üzerinde çalışılmıştır, ancak tip 1 diyabetli ve çocuk hastalarda henüz böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Apelin düzeyleri ile apelin ve APJ gen polimorfizmlerini karşılaştırılan moleküler çalışmaları incelendiğimizde tip 2 diyabet, obezite, insülin direnci ve metabolik sendromda apelin fonksiyonlarını etkileyen rs2235306 (20,21), rs3115757 (22,23,24) apelin gen polimorfizmleri ve rs11544374 (G212A) (23) APJ gen polimorfizmlerinin bakıldığı görüldü. Bunlara ek olarak hipertansiyon ve akut koroner sendromda genetik rolü değerlendirilen rs2235312 (25) apelin gen polimorfizmi, dilate kardiyomyopati ve koroner arter hastalığında değerlendirilen rs948847 (A445C) (26,27) ve şimdiye kadar hiç çalışılmamış rs22582625 apelin reseptör gen polimorfizmlerini de biz kendi çalışmamızda değerlendirdik. Etiyopatogenezi (genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler başta olmak üzere) multifaktöriyel olan T1DM'de yeni bir adipositokin olarak tanımlanan apelinin etkisinin araştırmayı amaçladık. Apelin düzeyi ile birlikte apelin ve APJ gen polimorfizminin; T1DM'li ve sağlıklı kişilerde karşılaştırılması ve metabolik kontrole etkisinin değerlendirilmesini planladık. Bu bilgiler ışığında apelinin diyabette koruyucu, tedavi edici, takibinde ve metabolik kontrolünün sağlanmasında yol gösterici bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

DIYABETES MELLİTUS

Tarihçesi

Diyabetes Mellitus (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 (28).

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 (28). İnsülinin moleküler yapısı 1950'li yıllarda aydınlatılmış, 1980 yılında Bell tarafından insülin geni tespit edilmiştir (29).

Tanım

DM insülin salgılanmasında ve etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve ergen döneminin en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp, etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (30).

Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve

hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (31,32). 2010 yılında diyabet tanısı için yeniden düzenlenen ADA kriterleri ve 2014 Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) kılavuzundaki tanı kriterleri tablo 2.1'de belirtilmiştir(33,34).

Tablo 2.1.Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.)
Veya
2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır.)
Veya
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. OGTT; WHO' nun tanımladığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.
Veya
4. HbA1c değerinin $\geq \% 6,5$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuarlarda yapılmalıdır.)

Etyolojik Sınıflama

DM, patolojik ve etiyolojik mekanizmalara göre dört grupta sınıflanır: Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet (34).

T1DM (önceleri juvenil başlangıçlı veya insüline bağımlı DM olarak adlandırılırdı), çoğunlukla otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkar ve pankreatik adacık β hücre harabiyeti sonucu gelişir. T2DM (önceleri erişkin başlangıçlı veya insülden bağımsız DM olarak adlandırılırdı) ise diyabetin en yaygın şeklidir. Olguların çoğunda insülin direncine eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi bulunur. Eski sınıflama sisteminde çocukta, gençte ve erişkinde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yaşta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (maturity onset diabetes of the young (MODY)) denilmekte ve T2DM'in bir alt tipi olarak düşünülmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY 'diğer spesifik diyabet tipleri' arasında yer almaktadır, çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat T2DM'in en önemli noktalarından biri olan insülin etkisinde minimal ve ya hiç defekt yoktur (35).

Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (34);

I. T1DM (β hücresi yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol acar)

A. İmmün kaynaklı, Tip 1a

B. İdiyopatik, Tip 1b

II. T2DM (Etiyoloji relatif insülin eksikliği ile predominant insülin direncinden, insülin direncinin olduğu veya olmadığı baskın sekretuvar bozukluk arasında değişebilir)

III. Diğer özel tipler

A. β -hücresi fonksiyonunda monogenik kusurlar

1. HNF-1a MODY (MODY3),

2. Glukokinaz MODY (MODY 2)

3. HNF-4 a MODY (MODY 1)
4. HNF-1 s MODY (MODY4)
5. WFS1 Wolfram sendromu
6. Neonatal diyabet
7. Mitokondriyal diyabet
8. Diğer MODY

B. İnsülin etkisine ilişkin genetik kusurlar

1. Tip 1 A insulin direnci
2. Leprekonizm
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Fibrokalkuloz pankreatopati
2. Pankreatit
3. Travma/ pankreatektomi
4. Neoplazi
5. Kistik fibroz
6. Hemokromatoz
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali

2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldesteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç veya kimyasallarla tetiklenmiş

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. β -adrenerjik agonistleri
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. α -İnterferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital kızamıkcık
2. Sitomegalovirus

3. Enterovirus

4. Diğerleri

G. İmmün sistemin neden olduğu diyabetlerin yaygın olmayan formları

1. “Stiff -man” sendromu

2. Anti-insulin reseptor antikorları

3. Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 ve 2

4. IPEX

5. Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik 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. Porfiri

10. Prader-Willi sendromu

11. Diğerleri

IV. Gestasyonel DM

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

T1DM pankreas beta hücrelerinin T-hücre aracılıklı otoimmün veya otoimmünite dışı nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen mutlak insülin yetmezliği ve bunun sonucu olan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Otoimmünitenin varlığına göre Tip 1a ve Tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. Otoimmün kökenli Tip 1a, olguların %90' ını oluşturur (36).

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

Genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas β hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu tip diyabetin ailesel özelliği bilinmekte ancak kalıtım şekli Mendelian özellikler taşımamaktadır. Pankreas β hücrelerinin yıkımının sıklıkla 6 nolu kromozom üzerindeki HLA (İnsan Lökosit Antijeni - Human Leukocyte Antigen) bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (37).

Tip 1 diyabette β hücre harabiyet hızı son derece değişkendir. Pankreas β hücreleri immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları, insülinoma ile ilişkili protein-2 (IA-2, tirozin kinaz) otoantikorlarıdır. Bu antikörler aşikar diyabet gelişmeden yıllar önce saptanabilir. Başlayan otoimmün süreç pankreas β hücre kitlesinin tedrici kaybına neden olur. β hücrelerinin otoimmün yıkımının, birçok genetik predispozan ve 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, çölyak gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır (37).

İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diyabetes mellitus)

Çocukluk yaş grubunda nadiren otoimmünite bulguları olmaksızın insülin eksikliğine bağlı diyabet saptanmaktadır. T1DM'in bu formunda etiyojisi

bilinmez. Bu hastaların bazılarında insülinopeni 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 gösterir, β hücre otoimmunitesine ait kanıtlar yoktur, HLA birlikteliği bulunmaz. İnsülin replasman ihtiyacı olabilir veya olmayabilir (38).

Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörlerle ilişkilidir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkmakta ve çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde 14.8/100.000 ile en yüksek insidansa sahiptir. Başlangıç yaş aralığı bimodal özellik göstermekte olup, zirve yaşlar 5 -7 ve 10-14 yaş aralığındadır. İlk aralıktaki yükseklik okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, puberte dönemindeki artış pubertal cinsiyet steroidleri, büyüme hormonunun artışı ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (39).

2009 da yapılan bir çalışmada 2005-2020 yılları arasında 5 yaş altındaki T1DM'li yeni vakaların sayısı bazı bölgelerde iki katına çıkması; 15 yaş altındaki vaka sayısında ise % 70 artış olması öngörülmektedir. Aynı çalışmada hem diyabetin başlangıç yaşının aşağılara doğru indiği hem de T1DM sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (40).

Tip 1 diyabet insidansı toplumlara göre ve aynı toplum içindeki bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örnek olarak düşük riskli bölge olarak belirtilen Hawaii'de yaşayan Japonlarda T1DM sıklığı Japonya'da yaşayanlara göre 5 kat daha fazladır. Bu konuyu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Göçmen toplumlar T1DM'in gelişmesinde çevresel faktörlerin ne derece önemli olduğunu gösteren örnektir. Bu farklılık toplumdaki heterojen yapıya, enfeksiyöz etkenlere, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlanmaktadır (41). Coğrafi olarak dünyadaki dağılımına bakıldığında Ekvatordan uzaklaştıkça T1DM sıklığında artış gözlenmektedir. Çin'de ve Venezuela'da insidansı 0.1/100000 iken Finlandiya'da 40/100000 olarak tespit edilmiştir (42). Kız-erkek cinsiyet

farkı tespit edilememiş olmakla birlikte, puberte sonrası 2,5 / 1 oranında erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar gözlenmekle birlikte, en çok sonbahar ve kış mevsiminde gözlenmektedir. Bu mevsimsel farklılıktan viral enfeksiyonların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (39).

Türkiyede ki duruma baktığımızda Yeşilkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2013 ve 2016 arasındaki 3 yıllık periyotta tip 1 diyabet tanısı olan 17.175 hasta saptanmıştır. Tip 1 diyabet prevalansı 0.75 / 1000 iken kızlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (0.79 / 0.72 / 1000; P <0.01). 2013'te yeni tanı konulan tip 1 diyabetli vaka sayısı 2465 saptanmıştır. Kızlar arasında görülme oranı (% 50,6) erkeklere (% 49,4) göre biraz daha yüksek saptanırken kız/erkek oranı 1,02 ve insidansı erkeklerde 10,4 / 100 000, kızlarda 11,3 / 100.000 idi. Tanı anındaki ortalama hasta yaşı $10,6 \pm 4,6$ ve % 40,6 oranla en fazla görülme yaşı 10-14 yaş arası çocuklar idi. (43).

Etyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen otoimmün bir hastalık olan T1DM, pankreasta gelişen inflamasyon sonucu ilerleyici beta hücre harabiyeti ve total insülin yetersizliği ile karakterizedir (33). Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan faktörler; genetik faktörler, çevresel faktörler ve otoimmünite olmak üzere üç grupta toplanır (44).

Genetik Faktörler:

Etyopatogenezinde birden fazla gen tanımlanmıştır. Hastalığa yatkınlık ve direnç, 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki Major Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex - MHC)'nin HLA olarak bilinen kısmı ile ilişkilidir. Diyabet gelişmesinde HLA üzerinde bulunan DR ve DQ allellerinin rolü önemlidir. HLA- DR antijenlerinden HLA-DR3 veya HLA-DR4'ün tek başına bulunması, T1DM gelişme riskini 2-3 kat, bu antijenlerin ikisinin aynı kişide bulunması, riski 7-10 kat artırmaktadır. Bunun yanında; normal kişilerin %30-35'inde DR3 veya DR4 varlığı saptanmakta, ancak bu antijenik yapıya sahip olanların %20-30'unda DM gelişmektedir. HLA-DR3 ve

HLA-DR4 antijenlerinin birlikte pozitif olduğu kişilerde, hastalık daha ağır klinik seyir göstermektedir (45, 46). HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (non Asp/non Asp), T1DM gelişimi için rölatif riski yaklaşık 100 kat artırır. Heterozigot yokluğu ise(non Asp/Asp), homozigotlara göre daha az olmakla birlikte DM gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca, araştırmalar T1DM için hayat boyu riskin, monozigot ikizlerde %70 dizigot ikizlerde ise %10-15 olduğunu göstermiştir (47).

Çevresel Faktörler:

Genetik olarak T1DM'ye yatkın pek çok bireyde hastalık gelişmeyebilir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, beslenme alışkanlıkları ve diyet içerikleri, kimyasal maddeler ve toksik ajanlar, emosyonel ve fiziksel stres, infeksiyöz nedenler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün süreç başlamakta, buna bağlı olarak insülin eksikliği ile giden T1DM gelişmektedir (48, 49).

a) İnfeksiyöz Ajanlar: Tip I diyabet etyolojisinde infeksiyöz ajanların iki mekanizma ile rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, virüslerin direkt olarak sitotoksik etkileri ile hücre harabiyetine neden olup, mutlak insülin eksikliğini ortaya çıkarması; diğeri ise ajanların, uzun yıllar içerisinde otoimmüniteyi tetikleyip, otoimmün saldırıyı başlatmak suretiyle yaptığı hasardır. İnfeksiyöz ajanlar içinde rubella, suçiçeği, koksaki, kabakulak, Ebstein Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler önemli oranda rol oynar (50). Kabakulak virüsü, aşı sonrası ya da infeksiyon sırasında pankreasta β hücre hasarına neden olabilecek antikorlar geliştirebilmektedir. Koksaki B3 ve B4 virüsleri insanlar için diyabetojeniktir, direkt sitotoksik etkiyle pankreas β hücrelerini hedef alıp hasar verebilir. Koksaki B4 viral antijeni, duyarlı bireylerde, β hücre antijeni glutamik asit dekarboksilaz ile çapraz reaksiyon vererek otoimmüniteyi de uyarmaktadır. Ayrıca koksaki virüsleri, β hücrelerinde interferon- α yapımını uyararak aktivasyonu başlatabilirler. CMV infeksiyonu sonrası ölen kişilerde yapılan otopsilerde insülitis saptanmıştır (51,52).

b) Beslenme Özellikleri: Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğu düşünülmektedir. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde adezyon molekülleri

daha yüksek saptanmış olup, buna bağlı olarak tip I DM gelişme riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (51,53). Süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin DM riskini azaltacağı belirtilmiştir (54, 55). Diyetle C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin eksikliği sonucu oluşan serbest radikaller, adacık hücrelerini tahrip etmekte ve DM gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin besinlerin sık tüketilmesinin, içme sularında bulunan yüksek nitrat içeriğinin ve çinkodan fakir beslenmenin Tip I DM ile ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Eser elementlerin eksikliği ise glukoz toleransında bozulmaya ve DM komplikasyonlarının gelişmesine yol açmaktadır (56).

c) Toksik ve Kimyasal Ajanlar: Pentamidin, streptozotosin, fare zehiri (vacor), siproheptadin, siklosporin gibi kimyasal ajanların DNA parçalanması ve oksidatif hasara yol açarak β hücrelerinde hasar oluşturup DM gelişimine neden olduğu bilinmektedir (57).

d) Emosyonel ve Fiziksel Stresler: Yaşanan stres, immünolojik sistemde değişikliğe yol açarak steroid salgılanmasına yol açarak insülin ihtiyacını artırmakta ve DM'nin belirgin hale gelmesine neden olmaktadır (44, 58).

Otoimmünite:

Tip 1 diyabette beta hücrelerine karşı otoantikörlerin varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi ve immunsupresif tedaviye duyarlılığı otoimmün etyopatogenezi destekleyen bulgulardır (59). Tip 1 diyabetli hastalarda birçok tipte otoantikör tanımlanmasına rağmen, araştırmacılar özellikle dört tip antikör üzerinde çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Bunlar adacık hücre antikörleri (ICA), insülin antikörleri (IAA), insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2) antikörleri, glutamik asitdekarboksilaz antikörleri (GADA) dır. Yeni tanı konan T1DM'li hastaların yaklaşık % 80-90'ında adacık hücre antikörleri ortaya çıkar ve bu antikörler adacık hücrelerinin harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konan diyabetlilerde ayrıca % 80 oranında GAD antikörleri ve % 30-40 oranında insülin antikörleri (IAA) saptanır. Diyabetik olmayan hastalarda T1DM gelişimini

saptamak açısından bir antikor varlığı birden fazla antikor varlığı kadar etkili değildir. Çoğul antikor saptandığında T1DM gelişim riski artar (60). Genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlerle etkileşim sonucunda otoimmün hasarın tetiklendiğine dair bulgular vardır. Makrofaj ya da antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC moleküllerinin antijenik uyarısı sonrasında CD4 + T hücre, yüzey reseptörüyle birleşerek otoimmün aktivasyonu başlatır. Bazı virüslerin protein yapılarının GAD ile moleküler benzerliği sonucunda pankreas beta hücrelerinde yıkım oluşturduğu bilinmektedir. Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinler ile ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır ve beta hücrelerine karşı özgün olmayan immün yanıt başlatılır. Eğer kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik uyarıyla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC molekülleri aşırı uyarılır. Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC molekülleriyle T lenfosit yüzeyindeki reseptör CD3 birleşmesi aşamasında adezyon molekülleri önemli rol oynar. Aktive T lenfositleri IL1 (interlökin 1) beta ve TNF (tümör nekrozis faktör) alfa salınımı ile, sitotoksik makrofajlar nitrik oksit, TNF beta ve INF (interferon) gama salınımı ile yıkıcı insülini başlatır. İnsülitis periferik kanda otoantikorların (ICA, IAA, GADA, IA-2A) gösterilmesiyle saptanır. İnsülitis ve IL1 gibi sitokinlerle nitrik asit sentetaz, hücre içinde nitrik oksit yapımını hızlandırır. Nitrik oksit DNA bant kırılmalarına neden olur, uyarı devam ederse hücre ölümü kaçınılmaz olur (59, 60).

T1DM için otoimmün etiolojinin diğer bir göstergesi T1DM'in hipotiroidi, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, Addison ve Çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesidir (61).

Patofizyoloji

Tip1 diyabetin ortaya çıkışı çeşitli evreler halinde gösterilebilir. Genetik yatkınlık dönemi HLA tiplerinin tayini ile belirlenebilir. Herhangi bir zamanda çevresel tetikleyici etmenler otoimmün olayı başlatır ve pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti (=insulitis) gelişir. Zamanla intravenöz glukoz tolerans testine (IVGTT) insülin yanıtı azalır, bunu izleyen dönemde OGTT'ye yanıtlar

bozular. Beta hücre kütlelerinin %80'inin kaybıyla klinik diyabet gelişir. Klinik diyabetin başlangıcında C-peptid yanıtı vardır. Beta hücre yedeğinin tamamen harabiyeti ile C-peptid yanıtları da kaybolur ve tam insülin eksikliği gelişir (38).

İnsülin hücresel glukoz alınması ve depolanmasında önemli bir role sahiptir. Beslenmeye yanıt olarak insülin salınımı, nöral, hormonal ve substrat ile ilişkili mekanizmaların etkileşimiyle, alınan besinlerin enerji olarak depolanması ve daha sonra kullanılması için mükemmel bir şekilde düzenlenir. Açlık sırasında depolanan enerjinin daha sonra serbestleştirilmesi için insülin düzeyi düşük olmalıdır. Bu nedenle normal metabolizmada, karaciğer, kas ve yağ dokusunu etkileyen tokluk (yüksek insülin, anabolik durum) ve açlık (düşük insülin, katabolik durum) arasında düzenli bir dalgalanma vardır. Tip 1 diyabet bu metabolik sürecin beslenme ile düzelmediği, aksine daha da kötüleştiği ilerleyici, düşük insülinli katabolik bir durumdur (39, 62).

Tip 1 diyabette oluşan metabolik değişiklikler, temelde insülin eksikliği veya yokluğuna bağlıdır. Asıl bozukluk insülin yetmezliği olmasına rağmen, insülin karşıtı hormonların (glukagon, büyüme hormonu, glukokortikoidler, katekolaminler) plazma düzeylerinin artması hipergliseminin hakim olduğu metabolik bozuklukların gelişmesine ve ağırlaşmasına katkıda bulunur (63,64).

Klinik ve bulgular

Tip 1 diyabetin başlangıcı akut olup, klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. Bu süre genellikle 4 haftadan azdır (38).

Çocuk diyabetinin klinik gidişi dört evre olarak değerlendirilir (37);

- a) Akut başlangıç
- b) Remisyon (balayı) dönemi
- c) Şiddetlenme ve total diyabet

a) Akut Başlangıç: Klasik belirtiler poliüri, polidipsi ve polifaji triadını oluşturur. Hiperglisemiye bağlı idrarla su kaybı olur. Dehidratasyona bağlı susuzluk hissi, fazla su içme, fazla idrara çıkma, halsizlik ve fazla yemek

yenmesine rağmen kilo kaybı başlıca yakınmalardır. Bazen de ketoasidoza bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma ilk belirtiler olabilmektedir. Oyun çağı ve daha büyük çocuklarda başlayan enürezis nokturna diyabet şüphesi uyandırmalıdır. Semptomlar günler, haftalar içinde gelişebilir. Genellikle bu süre bir aydan kısadır. Metabolik bozukluk hızla ilerleyerek hasta kusma, kusmaul solunumu, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve sonuçta koma tablosuyla kliniğe gelebilir. Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri enfeksiyonları ve monilyazise bağlı vajinit bazen tanı sırasında rastlanabilen bulgulardır. Bazı vakalar karındaki hassasiyet nedeniyle apandisit, hiperpne nedeniyle pnömoni sanılarak tanı yanlışlıkları yapılabilir (62).

b) Remisyon Dönemi: Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Çocuk diyabetinin balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Vakaların %65 inde bu kısmi iyileşme (parsiyel remisyon) çok belirgin olur ve insülin gereksinimi 0,5 U/kg/gün altına iner. En düşük insülin gereksinimine tedavinin başlanmasından 2-8 hafta sonra ulaşılır. Bu geçici iyileşme dönemi aylarca sürebilir, bazı vakalarda 1-2 yıla kadar uzayabilir. Bununla birlikte ailenin ve çocuğun kronik hastalık durumuna alışması açısından psikolojik nedenlerle bu dönemde 0,1 Ü/kg/gün gibi hipoglisemi oluşturmayacak çok küçük insülin dozlarının verilmesi uygundur. Balayı dönemi tanıyı izleyen yıl içinde çıktığı için daha sonraki dönemlerde görülebilecek bir remisyon inceleme gerektirir. Bu tür geç remisyonun en sık sebebi hipotiroidi gibi bir endokrin sorun olabilir (62, 64).

c) Şiddetlenme ve Total Diyabet: Hastalığın ortaya çıkışını izleyen ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybıyla klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diyabet dönemine girer (62).

Tanı

Tip I diyabetin tanısı, klasik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konulur. Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanıyı

kuvvetle düşündürür. Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde glukoz >200mg/dl), glukozüri, ketonüri saptanması tanıya götürür ve çoğu kez OGTT tanı için gerekli değildir. Glukozüri bazen normal renal glukozüri yapan diğer nedenler (izole renal glukozüri, Fanconi sendromu veya diğer renal tübülopatiler) ve nadiren galaktozemi, pentozüri ve fruktozüri ile karışabilirse de hiperglisemi yokluğu ile DM tanısı kolaylıkla dışlanır. Bazen travma veya enfeksiyona bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüri görülebilir. Bu vakalar akut hastalık tablosu geçtikten haftalar sonra OGTT ile (en az 3 gün yeterli beslenme sonrası) DM açısından araştırılmalıdır. Bu gibi durumlarda otoantikörlerin tayini de yararlıdır (34).

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. Pediatrik yaş gurubunda hastaların büyümelerinin ve ruhi sağlıklarının da yakından izlemi gerekir.

Diyabet tedavisinde ana hedefler hiperglisemi, ketoasidoz ve hipoglisemi atakları gibi akut komplikasyonları engellemek, normal büyüme-gelişmeyi sağlamak, ruh sağlığını korumak, gelişebilecek otoimmün hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı gibi) erken belirlemek, kronik komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) engellenmektir. Bunun için de iyi bir metabolik kontrol sağlamak gerekir. Tedavinin insülin tedavisi, beslenme planı, egzersiz, eğitim olmak üzere dört önemli basamağı vardır (65).

a) İnsülin Tedavisi: 1980'li yıllarda Amerika'da başlatılan ve sonuçları 1993 de yayınlanan DCCT 'nin (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) geniş kapsamlı çalışmasında yoğun insülin tedavisinin daha iyi metabolik kontrol sağladığı ve uzun süreli komplikasyonları önlediği, hatta erken yakalanan komplikasyonları geriletmediği gösterildi. Böylece normogliseminin tedavide kesin ana hedef olması gerektiği vurgulandı. Bu çalışmalar hedeflenen

normoglisemiyi sağlamak için insülinin fizyolojik salınımını en iyi hangi yolla sağlarız fikrinden hareketle yapılmıştır (66).

Sağlıklı bireylerde açlık durumunda genellikle bazal salgılanan insüline ek olarak, yemek sonrası gastrointestinal sistemden emilen glukoz artışını dengelemek için artmış insülin salgısı olur. Bu nedenle fizyolojik insülin salınımını sağlamak için de çoklu doz ya da sürekli ciltaltı insülin infuzyonu (insülin pompası) kullanılmaktadır. Açlık durumunda salgılanan insülin uzun etkili insülin analogları (bazal insülin) ile yemek sonrası hızlı artış ise yemek öncesi uygulanan kısa ya da hızlı etkili insülin analogları (bolus insülin) ile taklit edilmeye çalışılmaktadır (65).

Tablo 2.2. İnsülin tipleri (34)

Zaman	Başlama süresi	Pik etki süresi(saat)	Etki süresi(saat)
Hızlı etkili analoglar			
Lispro	15 dk	1	2-3
Aspart	15 dk	1	2-3
Glulisin	15 dk	1	2-3
Kısa etkili			
Regüler	30 dk-1 saat	2-4	4-6
Orta etkili			
NPH	30 dk-1 saat	4-6	8-16
LENTE	3-4 saat	6-12	12-18
Uzun etkili			
Ultralente	1-4 saat	8-16	18-22
Bazal uzun etkili analoglar			
Detemir	30 dk-1 saat	Pik yapmaz	12-24
Glargine	30 dk-1 saat	Pik yapmaz	23-26

b) Beslenme Planı: Diyabet tedavisinde amaç çocuğun yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, şişmanlıktan kaçınmak, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir (62).

T1DM'li çocuklar büyüme çağında oldukları için kalori kısıtlaması söz konusu değildir. Eğer kalori kısıtlanırsa çocuğun büyümesi duraklar. T2DM'lu hastalar gibi kalori kısıtlaması olmadığı için, diyet yerine beslenme planlaması denmesi daha doğrudur. T1DM'li çocukların beslenmesi aynı yaş ve cinsteki normal çocukların aldıkları kalori miktarına eşit olmalıdır. T1DM'li hastalarda kan şekerinin dalgalanmasını ve oluşabilecek hipoglisemileri önlemek için üç defa alınan ana öğünlere ek olarak ara öğünler verilebilir(64).

c) Egzersiz: T1DM'li hastalarda düzenli egzersiz önemlidir. Egzersiz ile kan glukoz kullanımı artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini daha iyi hisseder. Egzersizle insülinin enjeksiyon yerinden emiliminin artması başlıca etkilerinden biridir. Diyabetli kişi her türlü egzersizi yapabilir, ancak egzersiz sırasında ve sonrasında hipoglisemi atakları geliyorsa ek kalori almak veya insülin dozunu azaltmak gerekebilir. Hastanın egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozunun bilinmesi yararlıdır. Egzersiz zamanı insülin etkisinin en fazla olduğu zamana rastlamamalı ve hasta yanında glukoz tableti, şeker ya da şekerli içecekler bulundurulmalıdır (38, 64).

Diğer yandan kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300mg/dl) hastalarda egzersiz insülin karşıtı hormonları uyarır ve metabolik tabloyu daha da bozarak ketoasidoza yol açabilir. Nöropati ve proliferatif retinopati komplikasyonlarının olması durumunda da egzersizde çok dikkatli olunmalıdır (62, 64).

d) Eğitim: İyi bir metabolik kontrol sağlamak hasta ve ailesine diyabeti kendi kendilerine yönetebilme yeteneğini kazandıracak kapsamlı ve sürekli bir eğitim ile mümkündür. Diyabetin bir hastalıktan çok bir yaşam biçimi olarak algılanmasını sağlamak ve izlemde bireysel özelliklere göre bilgileri hastaya vermek gerekir. Hasta ve ailesine evde kan şekeri izlemini nasıl yapacakları, kan şeker düzeylerine göre beslenme ve insülin doz değişiminin özellikleri, hipergliseminin kontrolünün nasıl yapılacağı, beslenme bilgileri, düzenli sporun yararları, hipogliseminin engellenmesi ve tedavisi, ketoasidozun engellenmesi, hastalık durumlarının yönetimi ve tedavinin hedeflerinin belirli aralıklarla değerlendirilmesinin gerekliliği öğretilmelidir (33).

Komplikasyonlar

DM'da çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların büyük bir bölümü iyi bir izlem ile önlenemeyen metabolik bozukluklardır. Diyabetin uzun dönem izleminde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar iş gücü kaybı, sakatlık ve erken ölüm gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, diyabetli hastaların uzun dönem izlemi diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınarak diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir (67). Diyabet seyrinde gelişen komplikasyonlar ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılır(39).

Akut Komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Beyin ödemi
- İnsülin alerjisi
- Enfeksiyonlara eğilim
- Serebral tromboz

Subakut Komplikasyonlar

- Lipodistrofi
- Büyüme geriliği
- Hiperlipidemi
- Pubertal ve menstrüel bozukluklar
- Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı
- Emosyonel bozukluk

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Retinopati
- Nefropati

- Nöropati

Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner kalp hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Hipertansiyon

İzlem

Yeni tanı almış T1DM hastası taburcu edildikten sonra ilk ay haftada bir, sonraki üç ayda ayda bir, daha sonra ise 3-6 ayda bir çağrılmalıdır. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarla büyüme ve gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir (64).

a) Fizik Muayene: 3-6 ay arayla hastanın tartı, boy ölçümü ve puberte değerlendirmesi yapılır. İyi bir metabolik kontrol sağlanan çocuk, normal bir büyüme ve normal bir puberte gelişimi gösterir. Her fizik muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Tiroid bezi guatr açısından kontrol edilmelidir. Ayrıca eklem hareketinde kısıtlılık olup olmadığına bakılmalıdır (30, 62).

b) Kan Şekeri: Günümüzde iyi bir metabolik kontrolün sağlanması için hastanın evde kan şekerini izlemesi gerektiği tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Genelde açlık kan şekerinin 80-120 mg/dl arası, öğün sonrası kan şekerinin ise 150-180 mg/dl arasında tutulması istenir. Ancak 6 yaş altı çocuklarda hipoglisemiden kaçınmak için açlık kan şekerinin 100-140 mg/dl gibi daha yüksek sınırlarda tutulması önerilir (62, 64).

c) Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c): Glukozun nonenzimatik yolla hemoglobine bağlanması ile oluşan HbA1c ölçümü ile yaklaşık 2-3 aylık bir dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. HbA1c düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte, genellikle normal kişilerde %6'nın altındadır. Yaklaşık %6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, %7,5-9,0 arası değerler orta kontrolü, %9,0 un üstündeki değerler de kötü kontrolü gösterir (62).

Komplikasyonların İzlenmesi

T1DM'de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati, retinopati ve nöropati oluşturmaktadır. Prepubertal dönemde, özellikle 12 yaş altında görülme sıklığı düşük iken, puberte döneminden sonra ve tanı anından 5 yıl sonra metabolik kontrol ile ilişkili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde halen tartışma konusu olmakla birlikte, birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir. Beş yaşından önce diyabet tanısı alan çocukların mikroalbuminüri ve retinopatisiz geçirdikleri süre, 5 yaşından sonra tanı alanlara göre yüksek bulunmuştur. Prepubertal dönemde geçirilen her diyabet süresinin retinopati riskini %28, puberte döneminde geçirilen diyabet süresinin ise retinopati riskini %38 artırdığı saptanmıştır. Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrol önemli rol oynamasına karşın, diyabetin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon diğer önemli faktörlerdir (67).

Mikrovasküler komplikasyonların taranması amacıyla idrarda protein düzeyleri, göz muayenesi, elektromiyografik inceleme yapılmalıdır.

a) İdrarda Protein Düzeyleri: Stik ile değerlendirilen idrarda albumin pozitif olması, 300 mg/gün düzeyinde bir albumin olduğunu gösterir. Ancak bu dönemden önce sessiz mikroalbuminüri dönemi (30-300 mg/gün) vardır ve daha duyarlı metotlarla saptanır. Beş yıldan fazla tip1 DM'li adolesanların %10-15'inde idrarda albumin atılımı bulunmaktadır. Bu nedenle 5 yıldır T1DM nedeniyle takip edilen hastalarda her altı ayda bir mikroalbuminüri bakılmalıdır (33).

b) Göz Muayenesi: Altı ay veya yılda bir kez fundoskopik muayene yapılmalıdır. Erken tanı komplikasyonların önlenmesinde önemlidir (33).

c) Elektromiyografik İnceleme: Yılda bir kez yapılmalıdır. Periferik nöropati için önemlidir (64).

Makrovasküler komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda özellikle 30 yaş altında görülmesi nadirdir. En sık görülen vasküler hastalıklar koroner arter hastalığı, periferik ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır. Sigara, dislipidemi ve hipertansiyon varlığı komplikasyon sürecinin hızlanmasında ve gelişiminde önemli risk faktörleridir (67).

Tablo 2.3. Komplikasyonlar açısından T1DM çocukların ve ergenlerin düzenli olarak izlenmesi ve değerlendirilmesi (33,34)

Değerlendirme	Amaç	Tarama	Tekrarlama
Hipoglisemi	Hipoglisemi atakları ve bunlarla ilişkili semptomları sorun ve kan glikozu izleme kayıtlarını gözden geçirin	Tanı anında	3 ayda bir
Psikososyal değerlendirme	Depresyon, aile çatışması, risk içeren davranışları veya diğer psikososyal işlev bozukluğu	Tanı anında	3 ayda bir
Kan basıncı	Hipertansiyon	Tanı anında	3 ayda bir
Vibrasyon testi ve basınç ile ayak muayenesi	Polinöropati	Diyabet tanısından 10 yıl sonra ya da pubertenin başlangıcı, Ergenlerde diyabet tanısından 5 yıl sonra	Yılda bir
İdrar albümin / kreatinin oranı	Nefropati	Ergenlerde diyabet tanısından 5 yıl sonra	Yılda bir
HbA1C	Glisemik kontrol	Tanı anında	3 ayda bir
Lipit profili	Dislipidemi	10 yaş ya da puberte başlangıcı	Normal ise 3-5 yılda bir; anormal ise yılda bir
TSH	Otoimmün tiroiditler, hipotiroidi	Tanı anında	Her 1-2 yılda bir veya hipotiroidi semptomları gelişirse
Doku transglutaminaz (tTG), IgA	Çölyak hastalığı	Tanı anında	Her 2-3 yılda bir veya gastrointestinal belirtiler ortaya çıkarsa
Göz muayenesi Çoğu vakada her yıl	Retinopati	10 yaş ya da puberte başlangıcı, Diyabet tanısı konulduktan 3-5 yıl sonra	Yılda bir

ADİPOZ DOKU

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır (6).

Beyaz yağ dokusu, ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserid halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda da hızla dolaşıma verebilir. Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler v.b.) kontrol edilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir (4,5). Genel olarak besin alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez, kan basıncının düzenlenmesi ve immünite üzerine etki etmektedir (68). Yağ dokusu endokrin fonksiyonunu salgıladığı adipokinler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Adipokinlerin sayıları gün geçtikçe yenileri keşfedilerek artış göstermektedir. Bunlar resistin, adiponektin, leptin, son keşfedilenlerden visfatin, apelin, vaspin, hepcidin, chemerin, lipocalin 2, adipsin, omentin; inflamasyonla ilişkili TNF- α , IL-1 Beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, TGF- β , IL-17D, IL-18, transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), monosit kemoattractan protein (MCP-1), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandin F2 α (PG F2 α), nerve growth faktör (NGF); akut faz reaksiyonlarında yer alan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), haptogloblin, serum amiloid A, α 1-asit glikoprotein ve anjiyotensinojen, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi çok sayıda proteindir (6).

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur. Yağ hücresi enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından idare edilir. Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan bir hücredir ve bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla

diğer hücrelerle haberleşir. Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur. Enerji lipid damlacıkları halinde trigliserid olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık %90'dan fazlasını oluşturur, geri kalanını ise diğer hücre organelleri oluşturur. Kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusundan oluşan yağ dokusunun kahverengi yağ hücrelerinin çok sayıda uncoupling protein-1 (UCP-1)'i içeren mitokondrileri, erişkinde çok az bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağdan ayrı incelenir. Beyaz yağ dokusu, viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan yağ, omental yağ) ve subkutan yağ olmak üzere iki kısımda incelenir. Viseral yağ total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanma ile bu oran %20'lere kadar artabilir. Subkutan ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından farklılıklar vardır. Örneğin; viseral yağ dokusundan interlökin-6 (IL-6) salgılanması subkutan yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazladır. Viseral yağ dokusunun kanlanması portal sisteme drene olur ve salgılanan yağ asitleri karaciğere gider. Karaciğerde glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir, böylece karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insüline bağlı lipojenik etki azaltılmış olur. Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein-lipaz (LPL) bakımından zengindir. Yağ dokusu hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir (5).

Yağ hücresinin 3 ana görevi (5);

1. Metabolizma fazlası enerjiiyi, trigliseridlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve endokrin yolla metabolik kontrolü sağlamaktır.

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek olan trigliserid halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol

edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler. Yağ hücresi ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliserid sentezi (lipogenez) ve depolanması insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin, yağ hücresinde, yağ hücre membranı LPL aktivitesini ve hücre içerisine yağ asidi girişini artırır. Yağ hücresinde trigliseridlerin yıkımı (lipoliz) adrenalinin ve noradrenalinin hormona duyarlı lipaz enzimini aktive etmesiyle olur ve yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanır. Bu nedenle egzersizde ve stres halinde zaman zaman plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artar. Yağ asitlerinin kana geçmesini sağlayan diğer maddeler arasında büyüme hormonu, kortizol, tiroksin sayılabilir. Sonuç olarak yağ dokusu ve salgıladığı maddeler ile ilgili yağ dokusunun bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem uyarıcısı gibi çalıştığı, yağ dokusunda leptin, TNF- α ve IL-6 üretiminin noradrenalin ve adrenalin tarafından düzenlendiği söylenebilir. Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar (69).

Yağ Dokusu, Adipokinler, İnsülin ve Diyabet İlişkisi

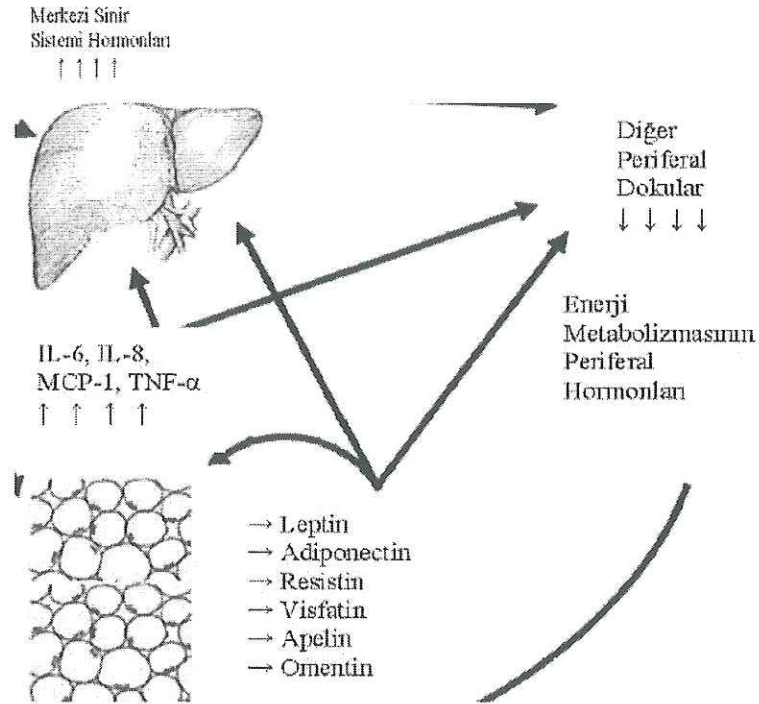
Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar patolojik olup hiperlipidemi, insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (70). Diyabet şimdiye kadar inflamatuvar bir hastalıktan çok metabolik bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığı anlaşılmasından sonra diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmüştür. Yüksek glukoz seviyesi proinflamasyonu artırır. Sitokinler, insülin reseptörünün fosforilasyon bölgesini etkileyerek insülin hassasiyetini azaltır. Diyabette leptin seviyesi genelde artarken, adiponektin seviyesi ise düşer. Ayrıca adiponektinin trimer ve multimer formlarının oranı da insülin hassasiyeti için önem taşır (3). Adipokinler ile insülin arasında kesinliği bilinen ilişki aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

İnsülin Hassasiyetine Neden Olan Adipokinler

- a) **Adiponektin:** Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, T2DM ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (71).
- b) **Leptin:** Leptin iskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin hassasiyeti geliştirerek düşürür (72).

İnsülin Direncine Neden Olan Adipokinler

- a) **Resistin:** Yağ dokusundan salınarak obez ve insüline dirençli farelerde insülin hassasiyetini düzenlemektedir (73).
- b) **Tümör Nekroz Faktörü (TNF):** İnsülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder (74).
- c) **İnterlökin-6:** Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu deri altı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir (75).



Şekil 2.1. Adipoz doku tarafından sekrete edilen adipokinler ve sitokinler

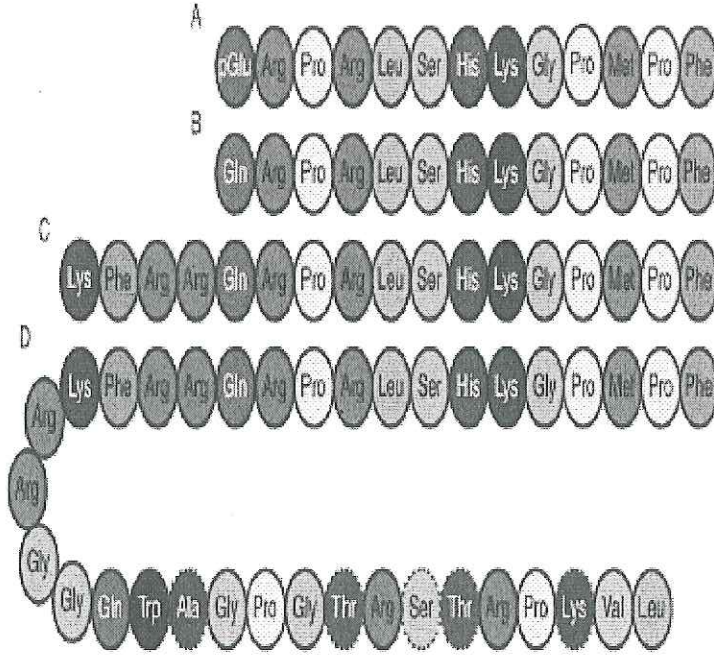
APELİN

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Vücudun çeşitli bölümlerinde endotel hücrelerinden üretilen bu peptid, adipoz dokunun önemli bir ürünüdür. APJ ise 7-transmembran reseptörlü G-proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlandı (7).

Sığır mide ekstraktlarından 1998 yılında izole edilen apelin, 2005 yılında yağ dokusundan da izole edilmiş ve adipokin ailesinin yeni bir üyesi olarak kabul edilmiştir (7). Deneysel apelin çalışmaları başlangıçta kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşmış ise de daha sonra yapılan çalışmalarda apelinin; gıda alımının düzenlenmesinde (9), sıvı metabolizmasının regülasyonunda (76), deneysel ağrı modellerinde (77), kemik metabolizmasında (78) ve insan adipositlerinde oluşan oksidatif stresin önlenmesi (79) gibi çok sayıda süreçte rol oynadığı rapor edilmiştir. Ayrıca, apelinin insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile simian immun yetmezlik virüsü (SIV) için koreseptör olarak etki gösterdiği de bildirilmiştir (80).

Apelin bir adipokin olmakla beraber aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptidtir (7). Apelin “ters farmakoloji” ile keşfedilmiş bir adipokindir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, ardından 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (10). Geni, Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunan apelin (81), 77 aminoasitlik bir preproapelin köken alır ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur (Şekil 2.2). Apelin reseptörünün aktivasyonunu sağlayan apelin formları en az 12 C uç kalıntısı içerir (7,12). Son 12 C uç aminoasit formu en kısa aktif sıradır, bundan daha kısa peptidler (apelin-11, apelin-10) ise inaktiftir (7). Apelinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre bağlanmasında preproapelinin C ucu büyük önem taşımaktadır. Apelin formlarının N uç kısmı ise, peptidin reseptöre bağlanmasında anahtar rol oynamaktadır. Apelinin etkileri formlarına göre değişiklik göstermektedir. 13 ve 17 aminoasitten oluşan apelinin, 36 aminoasit içeren apelin formundan daha güçlü

bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olduğu için biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına oranla daha yüksektir. Apelin-13'ün apelin-17'den 8, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (9). Apelinin insanlardaki plazma seviyesinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml (82), dolaşımdaki yarılanma ömrünün ise yaklaşık 8 dakikada olduğu bildirilmiştir (83). Ancak apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça azdır. Bu da apelinin dolaşımında bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (84).



Şekil 2.2. Apelinin moleküler yapısı, Amino asit dizisi (A) (Pyr1) apelin-13, (B) apelin-13, (C) apelin-17 ve (D) apelin-36. Siyah daire içerisine alınan diziler, insan, sığır, sıçan ve fare için özdeş olanları göstermektedir (85).

Apelin reseptörü (APJ)

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında Anjiyotensin tip I reseptör geniyle benzer dizilime sahip bir gen keşfedildi (86). Bu gen APJ olarak adlandırıldı ve 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından endojen ligandı tanımlanmaya kadar orfan reseptör olarak anıldı (9). Apelin reseptör geni kromozom 11 (11q12) üzerinde bulunur ve mRNA'sı vasküler endotel hücrelerinde, merkezi sinir sisteminde, miyokard'da ve diğer organlarda (akciğerler, böbrekler, mide, pankreatik adacıklar, yağ dokusu) tespit edilmiştir. 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir (86). Apelinin, APJ eksprese eden hücrelerde forskolinle indüklenmiş siklik adenosin monofosfat (cAMP) yapımını inhibitör G proteinlerine bağlanarak inhibe ettiği gösterilmiştir (87). Pertusis toksininin apelinin etkilerini bloke etmesi de bu görüşü desteklemektedir. Pitkin ve ark. fare ve sıçanlardaki apelin reseptörünün 377 aminoasitten oluştuğunu ve insanlardaki APJ'nin aminoasit dizilimiyle büyük benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Birçok canlı türünde ve vücut dokusunda apelin reseptörünün geniş dağılım göstermesi, apelinin vücutta birçok fizyolojik mekanizmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (88).

Apelinin Doku Dağılımı

Apelin'in dokulardaki dağılımı ve preproteininin mRNA ekspresyonu sıçanlarda ve farelerde ayrıntılı şekilde incelenmiştir. İnsanlarda, preproapelinin mRNA'sı ilk olarak santral sinir sisteminin (SSS); hipokampus, talamus, hipotalamus, frontal korteks ve spinal kord gibi çeşitli bölgelerinde bulunmuştur (12,89). Daha sonra, SSS'nin diğer bölgeleri (korpus kallosum amigdala, substansiya nigra ve hipofiz) ile böbrek, adipoz dokuda, kalp, akciğer, meme bezleri ve plasenta gibi çeşitli doku ve organlarda saptanmıştır (12). Biyolojik olarak aktif olan apelin gastrik mukozanın epitel hücrelerinde, miyokard ve endokard içerisinde, büyük ve küçük damarların endotelinde de tespit edilmiştir (90, 91).

Tablo 2.4. Apelin ve APJ mRNA' sının insan, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı (12, 89).

	APJ			Apelin		
	Sıçan	Fare	İnsan	Sıçan	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz	+		+	+		++
Spinal kord	+++	++	+	++	-	++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce bağırsak	+		++	+		
Kalın bağırsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plasenta	++		++			+++
Adipoz doku	++	++	+	+	+	-

Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini

Tüm vücutta yaygın olarak bulunan apelinin birçok fizyolojik mekanizmada önemli rolleri mevcuttur (Tablo 2.4). Gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin (CCK) salınımını sağlar. Kan basıncını düşürür. Apelin ve apelin reseptörü (APJ) tüm vücutta ekspres edilmekte, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir (7). Kardiyovasküler sistemde anjiogenik rolü vardır. Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit-aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Ayrıca apelin, güçlü ve uzun etkili pozitif inotropik aktivite gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir. Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır (10).

Tablo 2.5. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini (10,92)

Sistem	Etkileri
Kardiyak	<ul style="list-style-type: none">•Kalp hızı ve kalp kasılmasını uyarır•Kardiyomiyopatili hastalarda değişen apelin düzeyi ve reseptör konsantrasyonu•Olası kardiyoprotektif etkiler
Vasküler	<ul style="list-style-type: none">•Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı)•Anjiogeneizde mediatör
Pitüiter	<ul style="list-style-type: none">•Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımını inhibisyonu•Luteinizing hormon (LH), follikül stimulating hormon (FSH) ve prolaktinin seviyelerinde azalma
Hipotalamus	<ul style="list-style-type: none">• Su tüketimini artırır.•Apelin reseptörün hipertonic solüsyon tüketiminden ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslardaki artışı.•Vücut sıcaklığını artırır.
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">•Gastrik hücre proliferasyonun ve kolesistokinin salınımının artışı
Adipoinsülinler aks	<ul style="list-style-type: none">• Adipositlerden salınma•Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir ve obezite ile ilişkili hastalıklarda artış gösterir•Hızlı insülin cevabını inhibe eder. (intravenöz glukoz enjeksiyonu sonucu oluşan)

POLİMORFİZM

Gen polimorfizmi, aynı genin DNA dizisindeki değişikliklerdir. Bir veya daha fazla bazın diziyeye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu meydana gelebilir. Polimorfizm bir genin popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan çeşidinin (alellerinin) bulunmasını tanımlamak için kullanılır. Bundan daha az rastlanan aleller mutasyon olarak adlandırılır ve polimorfizmlere göre çok daha nadirdir. Polimorfizmler iki ana grupta incelenmektedir.

a) Tek nükleotid polimorfizmi/ TNP (Single nucleotid polymorphism: SNP)

b) Değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR)

a) Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) = SNP

TNP'ler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen ve insan genomunda en çok görülen polimorfizmlerdir. TNP'ler genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunurlar. TNP'ler, molekülün ekspresyon seviyesini veya protein yapısında meydana getirebileceği değişiklikler yoluyla da fonksiyonunu etkileyebilirler (93).

c) Mikrosatellitler

VNTR'nin en sık incelenen bir alt tipi "kısa tekrar edilen dizi= mikrosatellit" tir. Mikrosatellitler genomda tekli, ikili, üçlü, dörtlü tekrarlanan ardışık kısa DNA dizileridir (TGT...TG, CAACAA...CAA, AAATAAAT...AAAT gibi). Mikrosatellitler popülasyonlarda bireyden bireye farklı sayıda nükleotid tekrarları gösterirler ve genom içerisinde rastgele dağılmışlardır (94).

Polimorfizmlerinin Önemi

Bir polimorfizmin etkisi, o polimorfizmin yerleşimine bağlıdır. Genin kodlanan bölgesinde meydana gelen farklılıklar protein dizisini etkileyebileceğinden protein yapısı ve fonksiyonu değişebilir. Ayrıca proteinin

kodlayan bölgenin dışında, genin sonundaki düzenleyici bölgede veya intronik dizilerde de pek çok nükleotid değişiklikleri görülebilir. Genin promoter bölgesinde transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için uygun DNA motifleri vardır. Bu bölgede meydana gelen polimorfizmler transkripsiyon faktörlerinin bağlanmalarını veya bağlanma etkinliklerini değiştirebilir. Böylece genin transkripsiyon aktivitesi artabilir veya azalabilir. mRNA kopyasının kalıcılığını ve dayanıklılığını ise 3'UTR bölgesi etkiler. Bu bölgedeki polimorfizmler, mRNA kalıcılığını düzenleyen proteinlerin mRNA'ya bağlanmasını ve sentez edilen protein miktarının değişmesine sebep olabilir (95).

APELİN, İNSÜLİN VE DİYABET

Apelin, insulin hormonu ve obezitenin regüle ettiği ve adipositlerden salınan bir adipokinidir. Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Hem insan hem de fare adipositleri çalışmasında, yeni bir adipokin olarak apelinin yağ hücrelerinden salındığı ve insülin ile up-regüle edildiği bildirilmiştir. Apelin sentezi adipositlerde insülin sekresyonu ile uyarılır. Plazma apelin seviyeleri obezitede, hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. O nedenle apelinin plazma konsantrasyonu obez kişilerde, zayıf olanlara göre daha yüksektir (10). Hiperinsülinemi ve vücut yağ içeriğinin artmasına paralel adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda da artış tespit edilmiştir. Akut intravenöz olarak apelin enjekte edilen farelerde glukoz kullanımı iskelet kasında artmakta ve kan şekeri güçlü bir şekilde düşmektedir. Apelin obez ve insülin rezistanslı farelerde bozulmuş glukoz toleransını onarır ve glukoz kullanımını artırır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir. Plazma apelin konsantrasyonlarının insülin ile ilişkili olması nedeniyle apelin ve insülin arasında fonksiyonları ve etki mekanizmaları ile ilgili birçok hipotez ortaya konmuştur. Normal ve insülin dirençli farelerdeki tüm vücudun glukoz kullanımında apelinin büyük oranda potansiyel bir rolü olduğu ve normal farelerde akut apelin i.v. enjeksiyonu sonucunda güçlü glukoz düşürücü etki gösterdikleri bilinmektedir. Apelin özellikle kaslarda nitrik oksit sentaz (NOS), AMPK (Adenozin Monofosfat Protein Kinaz) ve Akt (Akut ve Kronik Stres) bağımlı yollarla glukoz alımını stimüle etmektedir. Apelinin obez ve insülin

dirençli farelerde, insülin duyarlı dokulardaki glukoz alımını artırması glukoz metabolizmasında rolü olduğunu açıkça göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda AMPK'nın; nitrik oksit (NO) sinyalizasyonunun artırıcı bir mediatörü olduğu ve AMPK'nın iskelet kaslarındaki yağ asidi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Lie ve arkadaşları kalpte AMPK aracılı glukoz alımında NO yolağının rolünü tanımlamışlar ve ilk kez olarak apelinin iskelet kasında AMPK fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir. AMPK; apelinin glukoz metabolizması üzerine sistemik etkisini düzenlemesi için gerekli bir yolak olduğu düşünülmektedir. Apelin ayrıca insülin yolağına bir bağımlı mekanizma ile glukoz alımını uyarır. Apelin bir insülin sinyalizasyonu olan PI3K/Akt seviyesinde bir etkileşim göstererek, Akt fosforilasyonunu etkilediği bilinmektedir (13).

Boucher ve ark. yaptıkları çalışmalarında; insanlarda ve farelerde adipositlerden apelinin salgılandığını tespit etmişler ve dört farklı obez fare modelinin karşılaştırılması sonucunda; sadece hiperinsülinemi olan modellerde apelin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma, insüline bağımlı farelerde düşük insülin düzeylerinin adipositlerden apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada insülin gibi, apelin ekspresyonunun da açlık ile güçlü bir şekilde inhibe edildiği ancak; besin alımını takiben apelin düzeyinin hızla normale döndüğü ortaya konulmuştur (96). Castan-Laurell ve ark. obez hastalarda diyetle ilgili kilo kaybı gerçekleştiğinden 3 ay sonra yapılan değerlendirmede. adipoz dokuda hem apelin hem de APJ mRNA ile plazma apelin düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (97). Cavallo ve ark. diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında; T2DM'li hastalarında apelin düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeyde olduğunu ancak; T1DM'li hastaları ile kontrol grubu arasında ise apelin düzeyleri bakımından önemli bir farklılığın bulunmadığını belirtmişlerdir (98). Apelinin insülin direnci, hemoglobin-A1c seviyesi ile negatif insülin duyarlılığı ile pozitif bir korelasyon ilişkisi gösterdiği tespit edilmiştir ve apelinin kaslarda glikoz kullanımını artırarak kan şekerini düşürdüğü de ileri sürülmüştür (96). Bu özelliklerinden dolayı apelinin; insülin direncinin kontrol edilmesinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

İnsülin adipositlerden apelin gen ekspresyonunu direkt olarak kontrol ederek, apelin kan konsantrasyonunu belirlemektedir. Streptozotosin ile insülin eksikliği yapılan farelerde adipositlerden apelin ekspresyonu azalmaktadır. Apelin in vivo ve in vitroda glukoza hızlı insülin cevabını inhibe etmektedir (99). Özellikle son yıllarda T1DM'li çocuklarda yapılan bir çalışmada diğer araştırmalardan farklı olarak insülin bağımsız olarak apelin seviyelerinin yükselmesi dikkat çekiciydi (18).

Apelinerjik sistem, birçok doku ve organlarda bulunmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dünya çapında yaygın olarak görülen kalp yetersizliği, obezite, diyabet, miyokardiyal iskemi, ateroskleroz, kanser gibi hastalıkların patolojisinde vücudumuzun homeostazisini düzenleyen major bir sistem olarak bilinmektedir. T1DM'de de etkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Ayrıca apelin ve APJ gen polimorfizmi ile ilgili moleküler çalışmalar ayrı ayrı ve beraber olmak üzere obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom gibi birçok kronik hastalık üzerinde çalışılmıştır ancak T1DM'li ve çocuk hastalarda henüz böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Apelin düzeyleri ile apelin ve APJ gen polimorfizmlerini karşılaştırılan moleküler çalışmaları incelediğimizde T2DM, obezite, insülin direnci ve metabolik sendromda apelin fonksiyonlarını etkileyen rs2235306 (125,127), rs3115757 (22,23,24) apelin gen polimorfizmleri ve rs11544374 (G212A) (23) APJ gen polimorfizmlerinin bakıldığını görüldü. Bunlara ek olarak hipertansiyon ve akut koroner sendromda genetik rolüne bakılan rs2235312 (25) apelin gen polimorfizmi, dilate kardiyomiyopati ve koroner arter hastalığında değerlendirilen rs948847 (A445C) (26,27) ve şimdiye kadar hiç çalışılmamış rs22582625 APJ gen polimorfizmlerini de biz kendi çalışmamızda değerlendirdik. Etyopatogenezi (genetik, otoimmünite ve çevresel nedenler başta olmak üzere) multifaktöriyel olan T1DM'de yeni bir sitokin olarak tanımlanan apelinin etkisini araştırmayı amaçladık. Apelin düzeyi ile birlikte apelin ve APJ polimorfizminin; T1DM'li ve sağlıklı kişilerde karşılaştırılması ve metabolik kontrole etkisinin değerlendirilmesini planladık. Bu bilgiler ışığında apelinin diyabette koruyucu, tedavi edici, takibinde ve metabolik kontrolünün sağlanmasında yol gösterici bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde Mart 2016–Agustos 2016 arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Pamukkale Üniversitesi ilaç dışı etik kuruldan (14.12.2016 tarih ve 2016/04 sayılı karar) onay alındı. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2016TIPF010 no'lu karar ile desteklendi.

ÇALIŞMA GRUPLARI

Hasta grubu olarak Çocuk Endokrinoloji bilim dalı tarafından Tip 1 diyabet tanısıyla takipli olan tüm hastalardan çalışmayı kabul edenler (100 tip 1 diyabetli çocuk) seçildi. Kontrol grubu olarak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve çocuk izlem polikliniğine başvuran, tip 1 diyabet, hipertansiyon, kardiyak patolojisi, obezite ve kronik sistemik hastalığı olmayan benzer yaştaki sağlıklı 100 çocuk çalışmaya dâhil edildi.

TANIMLAMALAR

Tip 1 Diyabet Mellitus Tanısı

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.)

Veya

2. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır.)

Veya

3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)' nde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. OGTT; WHO' nun tanımladığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.

Veya

4. HbA1c değerinin $\geq \% 6,5$ olması. (Bu test, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.) (6)

FİZİK İNCELEME VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ayrıntılı bir fizik inceleme sonucunda olguların yaş, cins, boy, kilo, vücut kitle indeksi, boy, kilo ve vücut kitle indeksi persentilleri kaydedildi. Ölçümler aynı kişi tarafından aynı cihazlarla öğleden önce 09.00-11.00 saatleri arasında alındı. Apelin düzeyi, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmi bakılması için kan tetkiki alındığı dönemde fiziki ve antropometrik ölçümleri kaydedildi.

Yaş

Desimal yaş olarak kaydedildi.

Boy Ölçümü

Düz bir duvara tespit edilmiş boy ölçer cihazıyla 1 mm'ye duyarlı düz milimetrik ölçüm göstergesi kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce çocuğun ayaklarının çıplak olmasına dikkat edildi. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın Frankfort planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntısının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi.

Vücut Ağırlığı Ölçümü

Ayakkabısız olarak hafif giysilerle ve aynı kişi tarafından ölçümler yapıldı.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplaması

Olguların tartı ve boy ölçerle ölçümleri yapıldıktan sonra, vücut kitle indeksi vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi (kg/m^2) şeklinde hesaplandı. Vücut kitle indeksi ve standart sapma skoru, cinsiyet ve yaşa göre Türk çocukları için hazırlanan persentil kartları kullanılarak değerlendirildi.

Puberte

Tanner evrelemesine göre değerlendirildi. Tanner evre 1 olan hastalar prepubertal, Tanner evre 2, 3, 4 ve 5 olan hastalar pubertal olarak kaydedildi.

Diğer

İnsülin dozu: yoğun insülin tedavisi alan grubun beslenme şekli kaydedildi. Günlük alınan ortalama insülin dozları; apelin ve apelin ve apelin reseptör gen polimorfizm için kan alındığı döneme ait son bir aylık kayıtları incelenerek randomize seçilen üç günde aldıkları total insülin dozları üzerinden kilogram başına hesaplandı.

Komplikasyon ve eşlik eden hastalıklar: hastalar diyabete eşlik eden durum, hastalıklar ve komplikasyonlar açısından araştırıldı. Hipertansiyon, prehipertansiyon, mikroalbuminüri, retinopati ve nöropati varlığı ayrıca tiroid ve çölyak hastalığı varlığı kaydedildi. Hipertansiyon, prehipertansiyon, mikroalbuminüri, retinopati ve nöropatiden herhangi biri varlığı komplikasyon var olarak değerlendirildi. Aynı şekilde hashimoto ve çölyak hastalıklarından herhangi biri varlığında eşlik eden hastalık var olarak kabul edildi.

Diyabet süresi: tanı konulan tarihten apelin düzeyi ve apelin gen polimorfizmi bakılması için kan tetkiklerinin alındığı tarihe kadar olan süre yıl olarak hesaplandı.

BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tetkiklerden kan glukozu, lipit profili, HbA1c Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında çalışıldı. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgiler verildikten sonra, imzalı izinleri de alındıktan sonra çocuklardan sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası vakumlu jelli tüpe ve EDTA'lı tüpe venöz kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Vakumlu jelli tüpe alınan kan, pıhtılaşması için 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Bekletilen kanlar 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Hastalardan elde edilen serum örneğinden aynı gün glukoz, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, VLDL kolesterol düzeyleri bakıldı. CBC tüpüne alınan venöz tam kan örneğinden HbA1c ölçümü yapıldı.

Kan glukozu: Venöz kan örneğinden glukoz düzeyi otoanalizörde (Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya) fotometrik yöntem ile çalışıldı. Kan glukozu için çalışmanın yapıldığı dönemde son 3 günün kan glukozu değerlerinin ortalaması alınmıştır.

Lipid Profili: Serum trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri otoanalizörde (Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya) enzimatik, kolorimetrik yöntemle ölçüldü. LDL ve VLDL Kolesterol değerleri serumdan elde edilen total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol değerleri kullanılarak Friedewald Formülü ile hesaplandı.

Friedewald Formülü'ne göre;

$$\text{LDL Kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - (\text{Trigliserid}/5 + \text{HDL kolesterol})$$

$$\text{VLDL Kolesterol} = \text{Trigliserid}/5 \text{ hesaplandı.}$$

HbA1c: HbA1c düzeyleri apelin düzeyi, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmi çalışıldığı dönemde alınan kan numunelerinden, otomatize glikohemoglobin analizöründe (Tosoh HLC-723G8, Japonya) iyon-değişimi yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Ortalama HbA1c ise son bir yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması olarak tanımlandı. HbA1c düzeyleri <%7,5 iyi metabolik kontrol, %7,5-%9,0 arası orta metabolik kontrol, >%9,0 kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi.

APELİN DÜZEYİ, APELİN VE APELİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocuklara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgiler verildikten sonra, imzalı izinleri de alındıktan sonra çocuklardan apelin düzeyi bakılması için 1 (iki) ml antikoagulansız tüpe, apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmi bakılması için 1 ml EDTA'lı tüpe kan alındı. Alınan kan örneklerinden Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı laboratuvarında apelin düzeyi ve apelin-apelin reseptör gen polimorfizmi bakıldı.

Apelin düzeyi:

Apelin düzeyi için gerekli olan periferik kan örneği 1 ml antikoagulansız tüpe alınıp santrifüj edildi, elde edilen serum örnek çalışılana kadar -80 de muhafaza edildi. Saklanan serum örneğinden apelin düzeyi bakılması için 120 ng/ml, 60 ng/ml, 30 ng/ml, 15 ng/ml, 7.5 ng/ml özel standart solüsyonlar hazırlandı ve kendi özel ELİSA platerinde çalışıldı. Yıkama solüsyonu, antibody ve HRP avidin hazırlandı. Blank kuyusuna 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standart kuyularına 50'er µl Streptavidin-HRP ve standartlar 50 µl yüklendi. Örnek kuyularına 40 µl örnek, 10 µl AP-antibody ve 50'er µl Streptavidin-HRP konuldu. Üzeri kapatılarak 37°C de 2 saat inkübe edildi. Her bir kuyu aspire edilip, 350 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı yıkama solüsyonu 1 dk kuyuda bırakıldı. Her kuyuya kromojen solüsyon A dan 50 µl, kromojen solüsyon B dan 50 µl eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C de 10 dk inkübe edildi. Her kuyunun içine stop çözeltisinden 50 µl ml eklendi. Renk değişikliği gözlemlendi. Mikroplate

okuyucu yardımıyla her bir kuyunun optik yoğunluk değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Genetik analiz:

DNA izolasyonu için gerekli periferik kan örneği 1 ml'lik EDTA'lı tüplere alındı örnek çalışılana kadar -80 de muhafaza edildi. Bu kan örneklerinden DNA izolasyonu ve PCR işlemleri fizyoloji laboratuvarında kit yardımı ile yapıldı.

Apelin gen polimorfizmi:

Apelin genine ait rs2235306, rs2235312 ve rs3115757 polimorfizmleri hedef bölgeler uygun primer ve Taqman prob seti kullanılarak gerçek-zamanlı PCR (real-time PCR) yöntemi ile analiz edilmiştir.

Gerçek-zamanlı PCR reaksiyonu için; “40X Genotyping Assay”, “2X Taqman Universal PCR Master Mix (No AmpErase UNG)”, “DNase-RNase içermeyen su” ve “20 ng genomik DNA” kullanılmıştır.

Reaksiyon karışımını hazırlamadan önce, kitin önerdiği protokole göre, 40X Genotyping Assay, 20 µl reaksiyon hacminde 2X konsantrasyonda istenmektedir. Bu amaçla, 40X Genotyping solüsyonu 1X TE tamponu ile dilüe edilerek 20X'lik çalışma stoğu elde edilmiştir. Reaksiyon karışımı Tablo 3.1'de belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Tablo 3.1 Gerçek-zamanlı PCR için reaksiyon karışımı

Bileşenler	Gerekli hacim (µl)	Son konsantrasyon
2X Taqman Universal PCR Master Mix	10	1X
20X SNP Genotyping Assay	1	2X
DNA	Hesaplanır	20 ng
dH ₂ O	9-Hesaplanan DNA hacmi	-
Toplam Hacim	20	

Gerçek-zamanlı PCR işlemi “StepOnePlus real-time PCR” (ThermoFischer Scientific, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gerçek-zamanlı PCR koşulları sırasıyla; denaturasyon işlemi 60 °C’de 30 sn, 95 °C’de 10 dk, amplifikasyon basamağı için; 50 döngü boyunca 92 °C’de 15 sn, 60 °C’de 90 sn, son okuma olarak 60 °C’de 30 sn olarak gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.2). Gerçek-zamanlı PCR işleminden sonra; rs2235306 bölgesi için atasal allel “T” (refSNP allel C/T FWD), rs2235312 bölgesi için “G” (refSNP allel A/G FWD) , rs3115757 bölgesi için “C” (refSNP allel C/G rev). rs2235306 için TT homozigot; TC heterozigot; CC ise polimorfik olarak tanımlandı. rs2235312 için GG homozigot; GA heterozigot; AA ise polimorfik olarak tanımlandı. rs3115757 için CC homozigot; CG heterozigot; GG ise polimorfik olarak tanımlandı.

Tablo 3.2 Gerçek-zamanlı PCR için reaksiyon protokolü

PRE-PCR OKUMA	HOLDING STAGE	AMPLİFİKASYON (50 döngü)	POST-PCR OKUMA
60°C’DE 30 sn	95°C’de 10 dk	92°C’de 15 sn	60°C’de 30 sn
		60°C’de 1:30 dk	

Apelin reseptör gen polimorfizmi:

Apelin genine ait rs11544374 (G212A) ve rs948847 (A445C), rs2282625 polimorfizmleri hedef bölgeler uygun primer ve Taqman prob seti kullanılarak gerçek-zamanlı PCR (real-time PCR) yöntemi ile analiz edilmiştir.

Gerçek-zamanlı PCR reaksiyonu için; “40X Genotyping Assay”, “2X Taqman Universal PCR Master Mix (No AmpErase UNG)”, “DNase-RNase içermeyen su” ve “20 ng genomik DNA” kullanılmıştır.

Reaksiyon karışımını hazırlamadan önce, kitin önerdiği protokole göre, 40X Genotyping Assay, 20 µl reaksiyon hacminde 2X konsantrasyonda istenmektedir. Bu amaçla, 40X Genotyping solüsyonu 1X TE tamponu ile dilüe edilerek 20X’lik çalışma stoğu elde edilmiştir. Reaksiyon karışımı Tablo 3.1’de belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Gerçek-zamanlı PCR işlemi “StepOnePlus real-time PCR” (ThermoFischer Scientific, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gerçek-zamanlı PCR koşulları sırasıyla; denaturasyon işlemi 60 °C’de 30 sn, 95 °C’de 10 dk, amplifikasyon basamağı için; 50 döngü boyunca 92 °C’de 15 sn, 60 °C’de 90 sn, son okuma olarak 60 °C’de 30 sn olarak gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.2). Gerçek-zamanlı PCR işleminden sonra; allel isimlendirmesi şu şekilde değerlendirildi; rs11544374 bölgesi için atasal allel “G” (refSNP allel A/G rev), rs948847 bölgesi için “G” (refSNP allel G/T FWD), rs2282625 bölgesi için “G” (refSNP allel A/G FWD). Rs1154374 için CC homozigot; CT heterozigot; TT ise polimorfik olarak tanımlandı. rs948847 için GG homozigot; GT heterozigot; TT ise polimorfik olarak tanımlandı. rs2282625 için GG homozigot; GA heterozigot; AA ise polimorfik olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 21.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-18 yaş arasındaki 100 T1DM'li ve 100 sağlıklı, toplam 200 çocuk dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin 104'ü kız 96'ı erkek idi. Çalışmaya alınan T1DM'li çocukların 56'si kız (%56) ve 44'ü erkek (%44) olup, ortalama yaş $11,1 \pm 4,4$ yıl idi. Kontrol grubun 48'u kız (%48) ve 52'si erkek (%52) olup, ortalama $10,1 \pm 4,4$ yıl idi. T1DM ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,259$, $p=0,069$).

T1DM'li hastaların vücut ağırlığı ortalaması $41,1 \pm 18,8$ kg, ağırlık SDS ortalaması $-0,06 \pm 1,1$, boy ortalaması $143,3 \pm 23,8$ cm, boy SDS ortalaması $0,05 \pm 1,17$ olarak bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalama $35,2 \pm 15,9$ kg, ağırlık SDS ortalama $-0,19 \pm 0,88$, boy ortalamaları $135,0 \pm 23,0$ cm, boy SDS ortalaması $0,37 \pm 0,74$ olarak bulundu. T1DM'li çocuklarda VKİ ortalama $19,08 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ saptanırken, kontrol grubunda VKİ ortalama $18,09 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ saptandı. Vücut ağırlığı, boy ve boy SDS ortalamalarında T1DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, ağırlık SDS, VKİ ve VKİ SDS ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

T1DM'li çocukların 58'ü (%58) prepubertal ve 42'si (%42) pubertal dönemde olurken, kontrol grubunda çocukların 56'sı (%56) prepubertal ve 44'ü (%44) pubertal dönemdeydi. İki grup arasında puberte açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. T1DM ve kontrol grubun demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. T1DM ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri

	T1DM	Kontrol	p
Cinsiyet (K/E) (n,%)	56/44 (%56/%44)	48/52 (%48/%52)	>0,05
Yaş (yıl) (ortalama)	11,2 ± 4,4	10,1 ± 4,4	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	41,1±18,8	35,2±15,9	0,026
Vücut ağırlık SDS	-0,06±1,1	-0,19±0,88	>0,05
Boy (cm)	143,3±23,8	135,0±23,0	0,007
Boy SDS	-0,05±1,17	0,37±0,74	0,024
VKİ (kg/m ²)	19,08±4,02	18,09±2,9	>0,05
VKİ SDS	-0,05±1,04	-0,04±0,97	>0,05

p<0.05 anlamlı

T1DM'li çocukların açlık kan glukozu 186,3±56,8 mg/dl saptanırken kontrol grubunda 93,3±12,1 mg/dl idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000). T1DM'li çocukların trigliserid düzeyi ortalaması 101,03±65,8 mg/dL, total kolesterol düzeyi ortalaması 159,4±40,6 mg/dl, LDL düzeyi ortalaması 85,4±30,3 mg/dL ve HDL düzeyi ortalaması 51,7±15,9 mg/dl olup, kontrol grubunda trigliserid düzeyi ortalaması 85.03±41.36 mg/dL, total kolesterol düzeyi ortalaması 139,06 ±27.69 mg/dl, LDL düzeyi ortalaması 70,86±18,30 mg/dL, HDL düzeyi ortalaması 56.90±12.93 mg/dl idi. T1DM grubunda trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,032, p=0,043, p=0,045), HDL düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptandı ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,052).

Apelin düzeyi, T1DM'li grupta 47,84±5,0, (medyan 22,2, min 5,7- maks.206,1) pg/ml saptanırken kontrol grubunda 50,86±4,4 (medyan 31,69, min.8,1-maks.169,9) pg/ml idi, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0,042) (Tablo 4.2). T1DM'li kızlarda apelin düzeyi 51,6±6,8 (medyan 23,7, min.5,7- maks.190,1) pg/ml, erkeklerde 42,9±7,5 (medyan 19,8, min.7,9- maks.206,7) pg/ml idi. Kontrol grubunda kızlarda apelin düzeyi 45,5±6,0

(medyan 23,7, min.8,1- maks.165,02) pg/ml, erkeklerde 55,7±6,5 (medyan 34,8, min.12,9- maks.169,9) pg/ml saptandı. Hem T1DM'li grupta hem kontrol grubunda apelin düzeylerinin cinsiyetle arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,181 ve 0,079 idi) (Tablo 4.3). Apelin düzeyi prepubertal ve pubertal döneme göre baktığımızda T1DM'li grupta prepubertal dönemde apelin düzeyi 50,1±7,6 (medyan 23,3, min.5,7-maks.174,6) pg/ml iken pubertal dönemde 46,1±6,8 (medyan 21,6, min. 7,9-maks.206,7) pg/ml idi. Kontrol grubunda prepubertal dönemdeki apelin düzeyi 55,4±7,6 (medyan 30,2, min. 11,08-maks.169,9) pg/ml saptanırken pubertal dönemde 47,2 ± 5,2(medyan 34,5, min. 8,1-maks.165,02) pg/ml idi. Gruplar arasında prepubertal ve pubertal dönemdeki apelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

T1DM'li grupta diyabet yaşı 1 ay ile 13,3 yıl arasında değişen 100 hastanın 2 tanesi 10 yıl üzerinde 22 tanesi 5 yıl üzerinde T1DM tanısıyla takip ediliyordu. Diyabet tanı süresi ortalama 3,1±2,9 yıl idi. T1DM'li çocukların çalışma sırasında bakılan HbA1c ortalaması 9,07±2,12 saptanırken, ortalama HbA1c düzeyleri (son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması) 8,7±1,4 saptandı. İnsülin dozları 1,01±0,43 U/kg/gün saptandı. T1DM ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. T1DM ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları

	T1DM	Kontrol	p
Açlık Glukoz (mg/dl)	186,3±56,8	93,3±12,1	<0,001
Diyabet süresi (yıl)	3,1±2,9	-	-
İnsülin dozu (U/kg/gün)	1,01±0,43	-	-
Hba1c%	9,07±2,12	-	-
Ortalama Hba1c%	8,7±1,4	-	-
Apelin (pg/ml) mean±standart error (min-maks)	47,8±5,0 (min 5,7- maks.206,1)	50,5±4,4 (min.8,1-maks.169,9)	0,042
Trigliserid (mg/dl)	101,03±65,8	85,03±41,36	0,032
Total Kolesterol (mg/dl)	159,4±40,6	139,06±27,69	0,043
LDL (mg/dl)	85,4±30,3	70,86±18,30	0,045
HDL (mg/dl)	51,7±15,9	56,90±12,93	>0,05

p<0.05 anlamlı

T1DM ve kontrol grubunun kız ve erkek cinsiyete göre antropometrik ve biyokimyasal özelliklerine bakıldığında T1DM'li grupta kızlarda ve erkeklerde vücut ağırlığı ve boylarda istatistiksel anlamlı fark saptanırken p değerleri sırasıyla 0,008 ve 0,004 saptandı. Kontrol grubunda ise yaş, boy, boy SDS, VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,016 p=0,012, p=0,028, p=0,019). T1DM ve kontrol grubunun kız ve erkek cinsiyete göre antropometrik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.3.'de görülmektedir.

Tablo 4.3. T1DM ve kontrol grubunun kız ve erkek cinsiyete göre antropometrik ve biyokimyasal özellikleri

	T1DM		P	Kontrol		P
	Kız	Erkek		Kız	Erkek	
Yaş (yıl)	10,6±4,7	12,0±4,0	>0,05	11,3±4,5	9,06±4,1	0,016
Vücut ağırlığı (kg)	36,7±16,4	46,7±20,3	0,008	39,7±16,8	31,0±13,9	0,012
Vücut ağırlık SDS	-0,25±1,1	0,16±1,1	>0,05	-0,11±0,95	-0,27±0,81	>0,05
Boy (cm)	137,7±23,8	150,4±22,1	0,014	140,4±22,6	130,0±22,8	>0,05
Boy SDS	-0,16±1,2	0,08±1,1	>0,05	-0,32±0,69	-0,42±0,80	0,028
VKİ (kg/m ²)	18,6±3,8	19,6±4,1	>0,05	18,9±3,4	17,3±2,2	0,019
VKİ SDS	-0,16±1,0	0,08±1,08	>0,05	0,0±1,1	-0,08±0,81	>0,05
Apelin (pg±ml) mean/standart error (min-maks)	51,6±6,8 (5,7- 190,1)	42,9±7,5 (7,9- .206,7)	>0,05	45,5±6,0 (8,1- 165)	55,7±6,5 (12,9-169,9)	>0,05

p<0.05 anlamlı

T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyi ile antropometrik parametrelerden yaş, vücut ağırlığı, vücut ağırlık sds, boy, boy sds, VKİ ve VKİ SDS arasında anlamlı fark saptanmadı. T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyinin antropometrik parametrelerle korelasyonu Tablo 4.4'de gösterildi.

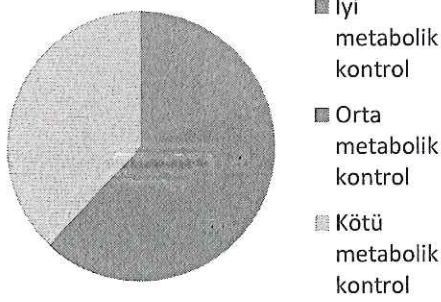
Tablo 4.4. T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyinin antropometrik parametreler ile korelasyonu

	Apelin -T1DM		Apelin-Kontrol	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,103	0,306	-0,174	0,083
Vücut ağırlığı (kg)	-0,073	0,470	-0,180	0,074
Vücut ağırlık SDS	-0,036	0,722	-0,025	0,808
Boy (cm)	-0,162	0,106	-0,188	0,061
Boy SDS	0,001	0,990	-0,066	0,516
VKİ (kg/m ²)	0,030	0,771	-0,155	0,124
VKİ SDS	0,022	0,825	-0,077	0,446

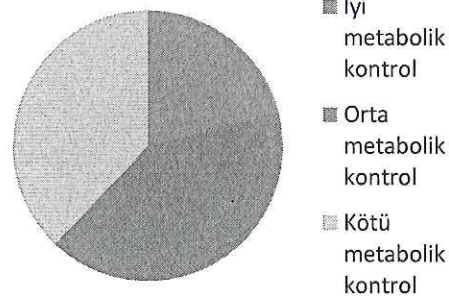
p<0.05 anlamlı

T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c düzeyini iyi orta ve kötü metabolik kontrol olarak sınıflandırıp <%7,5 iyi metabolik kontrol, %7,5 ve %9,0 arası orta metabolik kontrol, >%9,0 kötü metabolik kontrol kabul edildi. T1DM'li çocukların %21'inde HbA1c <%7,5 altında iyi metabolik kontrol olarak değerlendirilirken, %41'inde HbA1c %7,5 ile %9,0 arasında idi. HbA1c'si >%9,0 olan %38 hasta kötü metabolik kontrollü değerlendirildi. Ortalama HbA1c çalışma esnasındaki HbA1c ile uyumluydu, %38 hastada %9,0'un üzerindeydi. T1DM'li hastalarda apelin ve ortalama HbA1c düzeylerinin dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Ortalama HbA1c* düzeyi dağılımı



HbA1c ** düzeyi dağılımı



Şekil 4.1. T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c düzeyi dağılımı

* Ortalama HbA1c: son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

** HbA1c: Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

HbA1c düzeylerine göre apelin düzeyi iyi metabolik kontrolde 55,6 pg/ml, saptanırken orta metabolik, kötü metabolik kontrole göre yüksek saptandı. Trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri ise iyi metabolik kontrolde kötü metabolik kontrole göre belirgin düşük saptanırken HDL düzeyi tam tersi şekilde iyi metabolik kontrolde yüksek kötü metabolik kontrolde düşük idi. T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c düzeylerinin antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi, metabolik kontrole etkisi Tablo 4.5.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. T1DM'li hastalarda HbA1c ve ortalama HbA1c sınıflamasının antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi, metabolik kontrole etkisi

	<%7,5	%7,5- %9,0	>%9,0
	İyi metabolik kontrol	Orta metabolik kontrol	Kötü metabolik kontrol
	Ortalama HbA1c*	Ortalama HbA1c*	Ortalama HbA1c*
Apelin (pg/ml) mean±medyan (min-maks)	55,6±15,1 (10,7-190,1)	46,3±6,8 (5,7-206,7)	42,6±7,7 (8,9-177,9)
Yaş (yıl)	12,8±4,4	11,0±3,9	12,0±4,0
Vücut ağırlığı (kg)	47,3±19,4	41,1±17,6	42,9±18,5
Boy (cm)	151,0±18,7	145,7±22,0	144,3±22,1
VKİ (kg/m²)	19,8±4,9	18,3±3,1	19,4±4,7
Trigliserid (mg/dl)	78,2±43,5	78,8±43,6	135,5±79,3
Total Kolesterol (mg/dl)	148,2±19,2	150,0±30,1	169,0±58,1
LDL (mg/dl)	71,3±24,2	83,2±21,6	95,0±37,3
HDL (mg/dl)	55,1±19,5	53,2±14,8	48,4±14,9

* Ortalama HbA1c: son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li hastalar apelin düzeyi insülin dozu ve diyabet süresinin komplikasyonlar ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde apelin düzeyi, insülin dozu ve diyabet süresi ile komplikasyonlar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Komplikasyon varlığında apelin düzeyi daha düşük saptanırken komplikasyon olmayan çocuklarda apelin düzeyi daha yüksekti. Eş zamanlı olarak komplikasyonları olan çocuklarda insülin dozu daha düşük saptanırken komplikasyonu olmayan çocuklarda insülin dozu yüksek saptandı. Ancak aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi, insülin dozu ve diyabet süresinin komplikasyonlar ile arasındaki ilişki Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. T1DM’li çocuklarda apelin düzeyi, insülin dozu ve diyabet süresinin komplikasyonlar ile ilişkisi

	Komplikasyon		P
	Var	yok	
Apelin (pg/ml) mean±standart error (min-maks)	74,2±18,3 (8,2-206,7)	43,1±4,9 (5,7-177,9)	>0,05
İnsülin dozu (U/kg/gün)	0,94 ± 0,32	1,02 ±0,45	>0,05
Diyabet süresi (yıl)	4,1 ±3,4	2,9 ± 2,8	>0,05

p<0.05 anlamlı

T1DM’li çocuklar ve kontrol grubunda rs2235306, rs2235312 ve rs3115757 apelin gen polimorfizmleri ile birlikte rs11544374 (G212A), rs948847 (A445C), rs2282625 apelin reseptör gen polimorfizmleri çalışıldı.

T1DM’li grubunda altı kişide rs 2235312 apelin gen polimorfizmi iki kez çalışılmasına rağmen genotipleme yapılamamıştır. Hem T1DM’li çocuklarda hem de kontrol grubunda rs2235312 apelin gen polimorfizmi yüksek saptandı. T1DM’li çocuklarda bu oran %80 iken kontrol grubunda %84 idi. T1DM’li çocuklar ve kontrol grubunda rs2235306, rs2235312, rs3115757 apelin gen polimorfizminin genotip dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,128, p=0,530, p=0,162). T1DM ve kontrol grubunda apelin gen polimorfizmlerin genotip sıklığı Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. T1DM ve kontrol grubunda apelin gen polimorfizmi dağılımı

	T1DM	Kontrol	p
rs2235306*			
TT	90 (%95,7)	92(%92)	>0,05
TC	4 (%4,3)	5(%5)	
CC	0	3(%3)	
rs2235312			
GG	3 (%3)	1 (%1)	>0,05
GA	17 (%17)	15 (%15)	
AA	80 (%80)	84(%84)	
rs3115757			
CC	80 (%80)	85 (%85)	>0,05
CG	16 (%16)	8 (%8)	
GG	4 (%4)	7 (%7)	

p<0.05 anlamlı

* Altı hastada genotipleme yapılamamıştır

T1DM ve kontrol grubunda çalışılan apelin reseptör gen polimorfizmlerinden rs948874 (A445C), ve rs2282625 apelin reseptör gen polimorfizmleri birer çocukta (T1DM grubunda) 2 kez çalışılmasına rağmen genotiplemesi yapılamamıştır. T1DM ve kontrol grubunda rs11544374 (G212A) apelin reseptör gen polimorfizmi T1DM grubunda CC %59, CT %34 TT %7, kontrol grubunda CC %41, CT %49, CT %10 saptanırken iki grup arasında anlamlı fark vardı p değeri 0,039 saptandı. T1DM’li ve kontrol grubu arasında rs948847 (A445C) ve rs 2282625 apelin reseptör gen polimorfizmleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,501, p=0,395). T1DM ve kontrol grubunda apelin reseptör gen polimorfizmlerinin genotip dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir

Tablo 4.8. T1DM ve kontrol grubunda APJ gen polimorfizmi dağılımı

	T1DM	Kontrol	p
rs11544374 (G212A)			
CC	59 (%59)	41 (%41)	0,039
CT	34 (%34)	49 (%49)	
TT	7 (%7)	10 (%10)	
rs948847 (A445C)*			
GG	17 (%17,2)	22 (%22)	>0,05
GT	40 (%40,4)	43 (%43)	
TT	42 (%42,4)	35 (%35)	
rs2282625*			
GG	58 (%58,6)	53 (%53)	>0,05
GA	29 (%29,3)	38 (%38)	
AA	12 (%12,1)	9 (%9)	

p<0.05 anlamlı

* Bir hastada genotipleme yapılamamıştır.

T1DM'li çocuklarda rs2235306 gen polimorfizminde CC genotipi hiçbir çocukta saptanmazken genotipler ve antropometrik, klinik parametreler arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. T1DM'li çocuklarda rs2235306 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. T1DM'li çocuklarda rs2235306 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs2235306			P
	TT	TC	CC	
Yaş (yıl)	12,1±4,0	7,9±2,7	*	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	44,1±18,2	29,8±12,1	*	>0,05
Boy (cm)	147,5±20,3	130,6±21,8	*	>0,05
VKİ (kg/m ²)	19,2±4,3	16,8±1,7	*	>0,05
HbA1c**	9,1±2,1	8,8±0,05	*	>0,05
Ortalama HbA1c***	8,7±1,5	8,7±1,1	*	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	101,5±69,1	84,0±12,1	*	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	157,5±44,7	176,5±16,2	*	>0,05
LDL (mg/dl)	85,0±31,3	99,2±18,2	*	>0,05
HDL (mg/dl)	52,4±15,7	60,2±5,6	*	>0,05

*p<0.05 anlamlı

* rs2235306 geni için CC genotipi (polimorfizm) tip 1 diyabetli çocuklarda saptanmamıştır.

**HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

*** Ortalama HbA1c=son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li hastalarda rs2235312 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde ortalama HbA1c ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken p değeri 0,026 idi. Ortalama HbA1c GG genotipi varlığında %8,6±1,4, GA genotipi varlığında %8,5±1,2, AA genotipi varlığında %8,7±1,5 saptandı. Yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, HbA1c, trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. T1DM'li çocuklarda rs2235312 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.10.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. T1DM'li çocuklarda rs2235312 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs2235312			p
	GG	GA	AA	
Yaş (yıl)	10,0±8,4	10,3±3,0	12,3±4,1	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	35,3±27,3	33,9±12,5	45,5±18,4	>0,05
Boy (cm)	135,2±46,9	137,8±14,5	148,7±20,6	>0,05
VKİ (kg/m ²)	17,3±2,8	17,2±2,8	19,5±4,4	>0,05
Hba1c*	8,05±0,07	8,8±1,6	9,1±2,2	>0,05
Ortalama Hba1c**	8,6±1,4	8,5±1,2	8,7±1,5	0,026
Trigliserid (mg/dl)	56,0±31,1	85,3±37,6	104,9±72,1	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	157,0±8,4	164,3±16,0	157,3±48,0	>0,05
LDL (mg/dl)	79,0±12,7	88,2±19,0	86,3±33,2	>0,05
HDL (mg/dl)	65,5±12,0	58,9±14,1	51,2±15,5	>0,05

p<0.05 anlamlı

* HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

** Ortalama HbA1c=son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li hastalarda rs3115757 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak trigliserid düzeyleri arasındaki fark göze çarptı, CC genotipinde trigliserid düzeyi 104,9±72,1 mg/dl saptanırken, CG'de 86,5±39,0 mg/dl, GG'de 61,3±23,8 mg/dl saptandı. Total kolesterol, LDH ve HDL'de benzer farklılıklar gözlenmedi. T1DM'li çocuklarda rs3115757 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. T1DM'li çocuklarda rs3115757 apelin gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs3115757			p
	CC	CG	GG	
Yaş (yıl)	12,3±4,1	10,3±3,2	10,1±5,9	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	45,5±18,4	33,06±12,7	38,2±19,9	>0,05
Boy (cm)	148,7±20,4	136,7±14,5	140,6±34,4	>0,05
VKİ (kg/m ²)	19,5±4,4	17,1±2,9	17,9±2,3	>0,05
HbA1c*	9,1±2,2	8,8±1,6	8,2±0,3	>0,05
Ortalama HbA1c**	8,7±1,5	8,6±1,3	8,3±0,1	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	104,9±72,1	86,5±39,0	61,3±23,8	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	157,3±48,0	163,4±16,3	163,0±12,0	>0,05
LDL (mg/dl)	86,3±33,2	87,5±19,4	84,6±13,3	>0,05
HDL (mg/dl)	52,2±15,5	58,4±14,6	65,3±8,5	>0,05

p<0.05 anlamlı

* HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

** Ortalama HbA1c= son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) gen polimorfizmidle HbA1c düzeylerine bakıldığında CC genotipinde % 9,1±2,1, CT genotipinde % 9,2±2,1, TT fenotipinde % 7,5±1,2 saptandı. Aynı şekilde ortalama HbA1c düzeylerine bakıldığında CC genotipinde % 8,6±1,5, CT genotipinde % 8,9±1,4, TT fenotipinde % 7,7±1,04 saptandı. HbA1c ve ortalama HbA1c düzeylerinin TT genotipinde (polimorfizm varlığında) CC ve CT genotiplerine göre düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. T1DM'li çocuklarda apelin rs11544374 (G212A) gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs11544374 (G212A)			P
	CC	CT	TT	
Yaş (yıl)	11,7±3,7	12,0±4,3	13,4±6,4	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	42,3±17,0	44,9±20,3	46,6±19,4	>0,05
Boy (cm)	146,0±19,2	147,5±19,2	147,5±22,05	>0,05
VKİ (kg/m ²)	19,0±4,3	19,2±4,4	19,9±3,0	>0,05
HbA1c*	9,1±2,1	9,2±2,1	7,5±1,2	>0,05
Ortalama HbA1c**	8,6±1,5	8,9±1,4	7,7±1,04	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	81,9±73,0	99,1±61,6	88,4±54,3	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	161,2±48,4	154,0±39,1	156,2±20,8	>0,05
LDL (mg/dl)	90,0±36,9	80,8±19,3	84,2±15,6	>0,05
HDL (mg/dl)	50,7±14,7	55,2±14,7	58,2±25,4	>0,05

p<0.05 anlamlı

* HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

** Ortalama HbA1c= son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li hastalarda rs948847 (A445C) gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametrelerden yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, HbA1c, ortalama HbA1c, trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tip 1 diyabetli hastalarda rs948847 (A445C) gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. T1DM'li çocuklarda rs948847 (A445C) APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs948847 (A445C)			p
	GG	GT	TT	
Yaş (yıl)	11,6±5,1	11,8±4,3	12,2±3,5	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	40,9±18,3	44,4±19,0	43,5±17,6	>0,05
Boy (cm)	142,9±25,4	146,5±22,2	148,2±17,0	>0,05
VKİ (kg/m ²)	18,4±3,6	19,8±4,1	18,8±4,6	>0,05
HbA1c*	8,8±2,5	9,2±1,8	9,08±2,3	>0,05
Ortalama HbA1c**	8,5±1,6	8,9±1,3	8,5±1,6	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	81,4±38,4	114,1±71,1	94,5±71,3	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	143,1±43,0	167,4±47,4	155,0±39,5	>0,05
LDL (mg/dl)	80,9±17,8	92,5±35,8	82,4±29,1	>0,05
HDL (mg/dl)	55,5±17,2	53,8±15,0	50,7±15,4	>0,05

p<0.05 anlamlı

*HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

**Ortalama HbA1c= son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

T1DM'li çocuklarda rs2282625 gen polimorfizminin klinik parametrelerden trigliserid, total kolesterol, HDL düzeyleri AA genotipi varlığında (polimorfizm varlığında) GG genotipine göre daha düşük saptanırken aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. T1DM'li çocuklarda rs2282625 gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi Tablo 4.14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. T1DM'li çocuklarda rs2282625 APJ gen polimorfizminin antropometrik ve klinik parametreler ile ilişkisi

	rs2282625			p
	GG	GA	AA	
Yaş (yıl)	11,9±3,9	12,1±4,2	11,3±4,9	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	41,6±16,3	46,9±20,6	43,2±1,0	>0,05
Boy (cm)	145,6±20,0	149,9±21,3	143,2±21,9	>0,05
VKİ (kg/m ²)	18,8±3,9	19,5±4,7	19,9±4,6	>0,05
HbA1c*	9,2±2,0	8,8±2,3	9,1±2,2	>0,05
Ortalama HbA1c**	8,8±1,4	8,4±1,7	8,6±1,2	>0,05
Trigliserid (mg/dl)	103,5±65,8	100,7±77,7	87,3±49,9	>0,05
Total Kolesterol (mg/dl)	162,5±42,1	152,2±45,6	155,4±50,1	>0,05
LDL (mg/dl)	91,5±28,3	79,5±24,0	80,6±52,0	>0,05
HDL (mg/dl)	55,1±13,6	49,5±18,1	49,9±15,8	>0,05

p<0.05 anlamlı

*HbA1c= Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

**Ortalama HbA1c= son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

Apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmlerinin T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi ve insülin dozuyla ilişkisine bakıldığında rs2235306 apelin geninde TT genotipinde apelin düzeyi 47,8±5,4 pg/ml, insülin dozu 1,02±0,45 U/kg/gün saptandı. TC genotipinde apelin düzeyi 62,4±30,6 pg/ml, insülin dozu 0,81±0,24 U/kg/gün saptandı apelin düzeyi heterozigot genotip varlığında artarken eş zamanlı insülin ihtiyacında azalma saptandı. Yine aynı şekilde rs2235312, rs3115757, rs11544374 (G212A) genlerinde de benzer durum söz konusuydu. Apelin düzeyi ile günlük insülin dozu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

T1DM'li çocuklarda rs2235306, rs3115757 rs11544347 genlerinde polimorfizm varlığında apelin düzeylerinde yükselme saptandı. T1DM'li ve

kontrol grubunda rs2235312, rs948847 ve rs2282625 genlerinde polimorfizm varlığında apelin düzeylerinde düşüş saptandı. Apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmlerinin T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyi ile T1DM’li çocuklarda insülin dozuyla ilişkisi Tablo 4.15.’da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Apelin ve APJ gen polimorfizmlerinin T1DM ve kontrol grubunda apelin düzeyi ile T1DM’li çocuklarda insülin dozuyla ilişkisi

		Apelin düzeyi(pg/ml) (mean±medyan)		İnsülin dozu (U/kg/gün) T1DM
		T1DM	Kontrol	
rs2235306	TT	47,8±5,4	52,3±4,7	1,02±0,45
	TC	62,4±30,6	31,4±13,0	0,81±0,24
	CC	-	37,4±11,3	-
rs2235312	GG	59,3±38,4	58,45*	0,93±0,06
	GA	59,7±12,8	26,1±3,7	0,99±0,25
	AA	44,8±5,6	55,1±5,1	1,02±0,47
rs3115757	CC	45,0±5,6	54,7±5,1	1,02±0,47
	CG	57,2±13,4	25,2±6,5	0,97±0,26
	GG	67,0±281	32,8±5,5	0,96±0,08
rs11544374 (G212A)	CC	46,5±6,9	47,3±7,5	1,09±0,34
	CT	50,2±8,2	53,2±6,2	1,05±0,59
	TT	47,5±19,1	53,6±12,4	0,92±0,27
rs948847 (A445C)	GG	69,4±13,5	57,0±9,1	1,04±0,83
	GT	42,5±7,9	51,6±6,7	0,99±0,25
	TT	45,0±7,4	45,9±7,9	1,02±0,35
rs2282625	GG	46,1±5,7	50,8±6,1	0,97±0,29
	GA	55,9±11,8	30,4±7,8	1,12±0,64
	AA	39,8±14,4	30,4±3,2	0,95±0,39

*Kontrol grubunda apelin rs2235312 geninde GG genotipinde olan bir hasta vardır.

Tablo 4.16. T1DM'li çocuklarda apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin HbA1c ve ortalama HbA1c ile ilişkisi, metabolik kontrole etkisi

		HbA1c* (n/%)			p	Ortalama HbA1c**(n/%)			p
		<%7,5	%7,5-9	>%9		<%7,5	%7,5-9	>%9	
rs2235306	TT	20 (%22,2)	36 (%40)	34 (%37,8)	>0,05	17 (%19,1)	38 (%42,7)	34 (%38,2)	>0,05
	TC	0	3 (%75,0)	1 (%25,0)		0	3 (%75,0)	1 (%25)	
	CC	0	0	0		0	0	0	
rs2235312	GG	0	2 (%66,7)	1 (%33,3)	>0,05	0	2 (%66,7)	1 (%33,3)	>0,05
	GA	4 (%23,5)	8 (%47,1)	5 (%29,4)		4 (%23,5)	6 (%35,3)	7 (%41,2)	
	AA	17 (%21,3)	31 (%38,8)	32 (%40,0)		14 (%17,7)	35 (%44,3)	30 (%38,0)	
rs3115757	CC	18 (%22,5)	30 (%37,5)	32 (%40,0)	>0,05	15 (%19,0)	35 (%44,3)	29 (%36,7)	>0,05
	CG	3 (%18,8)	8 (%50,0)	5 (%31,3)		3 (%18,8)	5 (%31,3)	8 (%50,0)	
	GG	0	3 (%75,0)	1 (%25,0)		0	3 (%75,0)	1 (%25,0)	
rs11544374 (G212A)	CC	10 (%16,9)	26 (%44,1)	23 (%39,0)	>0,05	12 (%20,7)	24 (%41,4)	22 (%37,9)	>0,05
	CT	7 (%20,6)	14 (%41,2)	13 (%38,2)		4 (%11,8)	16 (%47,1)	14 (%41,2)	
	TT	4 (%57,1)	1 (%14,3)	2 (%28,6)		2 (%28,6)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	
rs948847 (A445C)	GG	8 (%47,1)	3 (%17,6)	6 (%35,3)	>0,05	5 (%29,4)	6 (%35,3)	6 (%35,3)	>0,05
	GT	6 (%15,0)	19 (%47,5)	15 (%37,5)		4 (%10,0)	20 (%40,0)	16 (%40,0)	
	TT	7 (%16,7)	19 (%45,2)	16 (%38,1)		9 (%22,0)	17 (%41,5)	15 (%36,6)	
rs2282625	GG	12 (%20,7)	23 (%39,7)	23 (%39,7)	>0,05	13 (%22,4)	22 (%37,9)	23 (%39,7)	>0,05
	GA	6 (%20,7)	15 (%51,7)	8 (%27,6)		4 (%14,3)	16 (%57,1)	8 (%28,6)	
	AA	3 (%25,0)	3 (%25,0)	6 (%50,0)		1 (%8,3)	5 (%41,7)	6 (%50,0)	

p<0.05 anlamlı

* HbA1c: Apelin düzeyi bakılırken saptanan HbA1c düzeyi

** Ortalama HbA1c: son 1 yılda bakılmış 4 adet HbA1c düzeyinin ortalaması

Tip 1 diyabetli çocuklarda apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin HbA1c ve ortalama HbA1c ile ilişkisine bakıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. T1DM'li çocuklarda HbA1c ve ortalama HbA1c düzeyleri ve genotip dağılımı Tablo 4.16'da görülmektedir.

Tablo 4.17. T1DM'li çocuklarda polimorfizmin komplikasyon ile ilişkisi

	Komplikasyon		P
	var	yok	
rs2235306			
TT	14 (%15,6)	76 (%84,4)	>0,05
TC	0	4 (%100,0)	
CC	0	0	
rs2235312			
GG	0	3 (%100,0)	>0,05
GA	2 (%11,8)	15 (%88,2)	
AA	13 (%16,3)	67 (%83,8)	
rs3115757			
CC	14 (%17,5)	66 (%82,5)	>0,05
CG	1 (%6,3)	15 (%93,8)	
GG	0	4 (%100)	
rs11544374 (G212A)			
CC	6 (%10,2)	53 (%89,8)	0,040
CT	9 (%26,5)	25 (%73,5)	
TT	0	7 (%100,0)	
rs948847 (A445C)			
GG	4(%23,5)	13 (%76,5)	>0,05
GT	7 (%17,5)	33 (%82,5)	
TT	4 (%9,5)	38 (%90,5)	
rs2282625			
GG	9 (%15,5)	49 (%84,5)	>0,05
GA	5 (%17,2)	24 (%82,8)	
AA	1 (%8,3)	11 (%91,7)	

p<0.05 anlamlı

T1DM'li çocuklarda apelin ve apelin gen polimorfizmlerinin komplikasyonlarla arasındaki ilişkiye bakıldığında rs11544374 (G212A) apelin reseptör gen polimorfizmi ile komplikasyonu olan çocuklar ve olmayan çocuklar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark saptandı, p değeri 0,040 idi. Komplikasyon varlığında polimorfizmin (TT genotip) saptanmaması rs11544374 (G212A) reseptör gen polimorfizminin komplikasyonlardan koruyucu özelliğinin olabileceğini düşündürdü. Bunun haricinde rs2235306, rs2235312, rs3115757 apelin gen ve rs948847 (A445C), rs2282625 apelin reseptör gen polimorfizmlerinin komplikasyonlarla arasında genotip dağılımı açısından anlamlı

fark saptanmadı. T1DM'li çocuklarda polimorfizmin eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlarla ilişkisi Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

5.TARTIŞMA

Diyabet, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu ortaya çıkan yaşam süresi ve kalitesini etkileyen kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (1). Çocuklarda ve gençlerde görülen diyabetin büyük bölümünü T1DM oluşturmaktadır. T1DM, tüm yaş gruplarında görülebilirken esas olarak çocukluk çağında (1-18 yaş) görülür ve çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıkları arasındadır (2).

Organizmanın en büyük enerji kaynağı olarak bilinen yağ dokusu adipositlerden oluşur (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmadığı, aksine aktif bir endokrin organ işlevi gördüğü gerçeği yaygın olarak kabul edilmektedir. Adipositlerin endokrin fonksiyonlarını salgıladıkları adipokinler aracılığıyla gerçekleştirdikleri bilinmektedir. Adipokinlerin sayıları da gün geçtikçe yenileri keşfedilerek artış göstermektedir (5). Adipoz doku tarafından salgılanan bir adipokin olan apelinin sıvı homeostazı, iştah düzenleme, kardiyak kontraktilite, kan basıncı ve apoptoza katılmak gibi özellikleri tanımlanmıştır. Günümüzde çalışmalar glukoz metabolizmasında apelinin rolü üzerine odaklanmaktadır (100). Apelinin adipositlerden üretimi insülin tarafından uyarılırken, apelinin kendisi insülin salınımını engeller ve glukoz kullanımını artırır, bu nedenle insülin direncinde etkili olduğu düşünülmektedir. (13,96,100).

Apelin seviyeleri ile obezite arasındaki bağlantıyı değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Daha önceki çalışmalar obez yetişkinlerde serum apelin düzeylerinin belirgin olarak arttığını (100,101) ve anoreksi nervoza olan gençlerde azaldığını (102) rapor etmiş olsa da, çocukluk döneminde yayınlanan çalışmalarda apelin düzeyleri ve obezite arasında ortak bir karar bulunmamaktadır (103-104). Apelin sentezinin insülin tarafından uyarıldığı ve plazma apelin düzeylerinin, hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak obezitede arttığı bildirilmiştir (96). Tapan ve ark.'na göre (103), apelin düzeyleri obez çocuklarda kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak azalmış; Reinehr ve ark.'nın çalışmasında ise bu düşüş anlamlı bulunmamış ve kilo kaybının apelin konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olmadığını bildirmişti (105). Pediyatrik verilerden farklı

olarak, Ba ve ark. obez kızlardan oluşan bir alt grupta apelin düzeylerinde artış bildirmişti (104). Soriguer ve arkadaşları (106), morbid obez hastalardaki apelin düzeylerinin, ancak obez hastalar diyabetik olduğu zaman kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Diyabetik olmayan kontrol grubunda apelin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif bir ilişki bulundu. Bununla birlikte, diyabetik hastalarda apelin konsantrasyonlarının artmış VKİ'nden bağımsız olarak daha yüksek olduğunu gösterdi. Bu veriler, obezitenin daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak T2DM'li hastalarda plazma apelin düzeyinin ana belirleyicisi olmadığını ortaya koymaktadır (105,106,107). Bizim çalışmamızda da hem T1DM'li grupta hemde kontrol grubunda apelin düzeyi ile VKİ, vücut ağırlığı, boy ve bu değerlerin SDS'leri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Kotanidou ve ark.'nın yaptığı çalışmada obez çocuk ve ergenlerde serum apelin düzeylerine bakıldı ve özellikle puberte öncesi dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu(108). Bizim çalışmamızda hem tip 1 diyabetli hemde kontrol grubunda prepubertal dönemde ki apelin düzeyi pubertal döneme göre daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine yaşa bağlı da apelin düzeyinde değişiklik olmadığı görüldü.

Habchi ve ark.'nın T1DM ve T2DM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda apelin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmişti. Tip 1'de tip 2 diyabetik hastalardan daha fazla olan apelin yükselmesinde obezitenin ana belirleyici olmadığını yine ortaya koymaktadır. T2DM'li hastalarda HbA1c ile apelin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış ve bu ilişki apelinin glisemik denge ve hatta insülin duyarlılığında rol oynadığını düşündürmüştür (109). T2DM'li hastalarda iki çalışmada daha düşük apelin seviyesi bulmuştur (110,111). İnsanlarda yapılan birçok çalışmada, apelin düzeyi ve diyabet arasındaki ilişki değerlendirilmesine rağmen sonuçlar hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda T2DM'li hastalarda apelin düzeyi artmış bulurken bazı çalışmalar diyabetik olmayanlara göre yeni tanı almış T2DM'li obez hastalarda düşük plazma apelinini bildirdiler (107-111). Obez bireylerde apelin artışı gözlenmesi apelin seviyelerinin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (10). Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile inhibe edilmekte ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Bu bilgiler

göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin düzeyi ve apelin gen ekspresyonu üzerine direk kontrol sağlamaktadır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedef olabileceği düşünülmüş. Ancak çalışmamıza baktığımızda T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi arttıkça kullanılan insülin dozunda azalmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Apelin, T2DM ve obezite ile ilgili birçok çalışma olmasına karşın T1DM'le ilgili çalışmalar kısıtlıdır. İnsülin eksikliğine ek olarak insülin rezistansı hem T1DM başlangıcında hem de seyirinde iyi bilinir (14,15). Öte yandan, obezitede insülin direnci yaygındır ve obezite sadece tip 2 için değil, aynı zamanda çocuklarda T1DM için bir risk faktörü olarak tartışılmaktadır (16,17). T1DM ile serum apelin konsantrasyonları arasındaki bağlantıyı değerlendiren kısıtlı çalışmada ki sonuçlar da çelişkilidir. Yayınlanan beş çalışmadan ikisi, tip 1 diyabetli çocuk hastalarda yapılmış ve birinde apelin düzeyi yüksek (18) saptanırken diğerinde düşük (19) bulunmuştur. Meral ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli 30 çocuğu 45 kontrol ile karşılaştırmış ve yaş, VKİ, cinsiyet, kilo ve lipid profili bakımından herhangi bir fark bulamazken, plazma apelin düzeyinin T1DM'li hastalarda kontrollerden daha yüksek olduğu görülmüştür(18). Polkowska ve ark.'nın 80 T1DM'li çocukta yaptığı diğer çalışmada apelin düzeyi tam tersi düşük saptanmıştır(19). Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında apelin düzeylerine bakıldığında çocuklarda yapılan çalışmalardan Polkowska ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmayla benzer şekilde apelin düzeyi T1DM'li grupta kontrol grubuna göre düşük saptandı. Apelin düzeyindeki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı.

T1DM'li erişkinlerde yapılmış çalışmalarda benzer şekilde çelişkilidir. Yapılan üç çalışmanın ikisinde apelin düzeyi yüksek (109, 112) saptanırken birinde T1DM ve kontroller arasında fark saptanmamıştır (98). Alexiadou ve ark.'nın yaptığı çalışmada 100 T1DM ve 52 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Plazma apelin düzeyleri, T1DM'li hastalarda kontrollerden daha yüksek saptanırken, apelin düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (112). Şaşırtıcı bir şekilde diğer çalışmada T1DM'li hastalar ile kontroller arasında fark bulunamazken T2DM'li hastalarda diyabetik olmayan

kişilere kıyasla serum apelin düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (33).

Çocukluk çağında artan şekilde kendini gösteren adiposit dokuda artış ve insülin direnci, erişkinlerde artmış kardiyovasküler mortalite ve metabolik sendromun belirteçlerindedir (113,114). Meral ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada T1DM'li hastalarda günlük insülin dozu (U / kg / gün) ile değerlendirilen insülin duyarlılığı ve apelin düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. T2DM hastalarda ise tam tersi düşük plazma apelin seviyelerine rağmen apelin ve insülin direnci arasında anlamlı negatif korelasyon bildirildi (110). Bizim çalışmamızda insülin dozu ve apelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı, önceki çalışmalarla uyumlu veriler elde edildi. Genel olarak, bu veriler, apelinin düzenlenmesinin T1DM'li hastalarda insülin duyarlılığı ile ilişkili görünmediğini göstermektedir. Ayrıca insülin ile apelin arasındaki ilişkinin fizyolojik ya da patolojik koşullar altında her zaman aynı yönde olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda T1DM'li hastalarda düşük saptanan apelin düzeyinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Apelin düzeyinin cinsiyete göre değişmediği düşünüldü.

Gençler ve yetişkinler arasındaki apelin düzeylerindeki farkın zamana bağlı değiştiği düşünülebilir. Boucher ve arkadaşları apelin sekresyonundaki insülinin etkisinin hem doza hem de zamana bağlı olduğu kanıtlanmıştır ve bozulmuş glukoz metabolizmasına maruz kalma süresi apelin sekresyonunda çok önemli bir faktör teşkil ettiğini göstermişlerdir (96). Metabolik bozukluğun erken evrelerinde örneğin yeni tanı almış T1DM veya bozulmuş glukoz metabolizması ile birlikte olan obezitede, apelin ekspresyonunun hiperinsülinemiye bağlı olarak azaldığı görülmektedir. Bununla birlikte, hiperglisemi süresi arttıkça, beta hücrelerinin hasar görmesinden dolayı insülin direncinin ve insülin sekresyonunun bozulması gibi çeşitli metabolik bozukluklar gelişir ve serum apelin düzeylerinin yükselmesine neden olur (98). Çalışmamızda da iyi metabolik kontrolü sağlanmış hastalarda apelin düzeyi yüksek saptanırken kötü metabolik kontrolü olan hastalarda apelin düzeyi düşük saptandı. Bu bulguları destekler nitelikte olarak

trigliserid, total kolesterol ve LDL iyi metabolik kontrolü olan hastalarda kötü metabolik kontrolü olanlara kıyasla daha düşüktü. HDL ise kötü metabolik kontrolü olan hastalarda düşük iyi metabolik kontrolü olan hastalarda yüksekti. Bu da hiperapelineminin, hiperinsülinemi ve kötü metabolik kontrol gelişimi ile mücadele eden olumsuz bir geri bildirim düzenleme mekanizmasını temsil edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda T1DM'li çocuklarda komplikasyon varlığında apelin düzeyi düşük bulundu. Komplikasyon varlığı ve apelin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ancak apelinin düzeyinin komplikasyon varlığında düşük bulunması komplikasyon gelişiminde koruyucu özelliği olabileceğini düşündürmektedir.

İnsanlarda apelin geni tarafından kodlanan bir peptid olan apelin, G-proteinine bağlı reseptör APJ'nın endojen ligandıdır (9). Apelin geni X kromozomu (Xq25-26.1) üzerinde bulunur ve 3 ekzon içerir, kodlama bölgesi ekzon 1 ve 2'yi kapsar. Apelin-APJ sistemi, merkezi sinir sisteminde, akciğerler, böbrekler ve kalp gibi çeşitli periferik dokularda geniş bir alanda bulunur ve kardiyovasküler homeostazın önemli bir regülatörü olarak görev yapmaktadır. Ventriküler hipertrofiye neden olmadan kontraktiletiyi uyarır, hafif diüretik etkiye sahiptir (115,116). Cekmez ve ark. (117), diyabetik annelerin gestasyonel yaşa göre LGA olan bebeklerinde apelin düzeyi, HOMA-IR değerleri ve açlık insülin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu buldular. Bulgular, apelinin metabolik sendrom için iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Apelin-APJ sisteminin kan basıncında da rol oynadığına dair bazı kanıtlar vardır (118). Zhao ve ark. apelin rs2235306 polimorfizminin, diyete potasyum takviye edilen kadınlarda diastolik kan basıncı artışı ile anlamlı ilişkili saptamıştı (119). Apelin gen polimorfizmi ile metabolik sendrom arasındaki ilişki incelendiğinde apelinin rs2235306 varyantının metabolik sendromun bir bileşeniyle ilişkili olabileceği öngörülmüştü ancak yine bu çalışmalarda T2DM ile arasında ilişki saptanmadı (20,120). İran'da Hashemi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada apelin ve rs2235306 gen polimorfizminin metabolik sendrom ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Apelin rs2235306 gen polimorfizmi ile kadınlardaki antropometrik, biyokimyasal ve klinik parametreler arasında

herhangi bir ilişki bulunmadı. Bununla birlikte, metabolik sendromsuz hastalarda HDL-kolesterol seviyeleri TT genotipinde TC + CC genotipinden anlamlı derecede yüksek saptandı (21). Bizim çalışmamızda özellikle tip 1 diyabetli hastalarda rs2235306 gen polimorfizmi hiçbir hastada saptanmadı. Tip 1 diyabetli grup ve kontrol grubuna rs2235306 gen polimorfizmi açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

Mishra ve ark.'nın yaptığı yüksek irtifada pulmoner ödem riskini öngördüğü çalışmada ilk kez rs2235312 apelin geni çalışılmış ve apelin düzeyindeki düşme ve genetik farklılık arasında anlamlı ilişki bulunmuştu (121). Diğer bir çalışma da esansiyel hipertansiyon ve akut koroner hastalarında cinsiyete bakılmaksızın apelin düzeyi ve rs2235312 gen polimorfizmi çalışmasıydı (25). Bu çalışmada rs2235312 gen polimorfizmi ile hipertansiyon ve akut koroner hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmazken, bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız diyabetli hastalarda yapılmış ilk çalışmadır. T1DM'li grup ve kontrol grubunun her ikisinde de rs2235312 gen polimorfizmi yüksek oranda saptandı, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama HbA1c ile rs2235312 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken polimorfizm varlığında HbA1c düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Bu durum rs2235312 gen polimorfizminin T1DM'li hastalarda metabolik kontrolün sağlanmasında olumsuz bir etken olduğunu düşündürdü.

Liao ve ark. (23) apelin rs3115757 gen polimorfizminin obezitesi olan Çin'li kadınlarda VKİ ve bel çevresi ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğunu bulmuştu. Bu çalışmada homozigot GG genotipinin obeziteyi (bel çevresi, VKİ ve vücut ağırlığı) arttırdığını açıkça ortaya koymuştu. Serum insülin seviyesindeki kayda değer artışa ek olarak, yüksek HOMA-IR değeri ve insülin direncinde bir artış gözlemlenmişti. Ancak diyabetes mellituslu Çin'lilerde yapılan başka bir çalışmada rs3115757 gen polimorfizminin T2DM ile klinik karakterleri arasında ilişki bulunmadı (22). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da T1DM'li hastalarda klinik parametreler ve antropometrik özellikleri ile rs3115757 gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. Ancak Liao ve ark.'nın (23) çalışmasının tam tersi şekilde polimorfizm varlığında daha düşük saptanan trigliserid düzeylerinin olması göze çarptı.

Aboouf ve ark. (24) tarafından yapılan rs3115757 gen polimorfizmi çalışmasında da homozigot G risk alleli taşıyıcılarında, CC veya CG genotiplerine kıyasla daha yüksek VKİ ve bel çevresi değerleri saptanmış, GG genotip taşıyıcılarında morbid obezite geliştirme riski, diğer genotipleri taşıyanlara göre on iki kat daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca, GG genotipi taşıyıcılarının insüline karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir (24).

Apelin reseptör geni kromozom 11 (11q12) üzerinde bulunur ve mRNA'sı vasküler endotel hücrelerinde, merkezi sinir sisteminde, miyokard'da ve diğer organlarda (akciğerler, böbrekler, mide, pankreatik adacıklar, yağ dokusu) tespit edilmiştir. 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir (86).

Apelin reseptör geninin rs11544374 (G212A) polimorfizmi, ilk olarak idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarını içeren bir pilot çalışmada araştırıldı. Genotip prevalansı, idiyopatik dilate kardiyomiyopatisi olan hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermese de, rs11544374 (G212A) alleli, idiyopatik dilate kardiyomiyopati grubunda kalp yetmezliği riskini azalttığı; dolayısıyla, rs11544374 (G212A) polimorfizminin idiyopatik dilate kardiyomiyopati prognozunun bağımsız bir göstergesi olabileceği ileri sürüldü (26). Ek olarak, koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada rs11544374 (G212A) polimorfizminin, hipertansiyon için düşük risk ile ilişkili olduğu görülmüş ve hipertansif koroner arter hastalarında yüksek rs11544374 (G212A) polimorfizmi bulunmuştur (122). Ayrıca obezitede apelin reseptör geninin rs11544374 (G212A) polimorfizminin rolünü araştıran bir çalışmada da rs11544374 (G212A) genotipi A alleli için homozigot olan obez gençlerde apelin düzeyleri daha yüksek; G alleli için homozigot olan obez katılımcılarda düşük apelin düzeyleri sergilemiştir. Bu nedenle, çocukluk çağındaki obezitede rs11544374 (G212A) polimorfizminin anahtar rol oynadığı düşünülmüş (108). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma rs11544374 (G212A) polimorfizminin T1DM'li çocuklarda araştırıldığı ilk çalışmadır. Tip 1 diyabet ve kontrol grubu arasında rs11544374 (G212A) polimorfizminde istatistiksel anlamlı fark saptanırken polimorfizmin varlığının diyabetten koruyucu özelliğinin olduğu düşünüldü. Benzer şekilde rs11544374 (G212A) polimorfizm varlığında HbA1c ve ortalama HbA1c'nin de düşük

saptanması metabolik kontrolde de etkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak çalışmamıza göre rs11544374 (G212A) apelin reseptör gen polimorfizminin varlığı metabolik dengenin kontrolünün sağlanmasında katkısının olduğunu düşündürmektedir.

T1DM'li çocuklarda apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmlerin komplikasyonlarla arasındaki ilişkiye bakıldığında rs11544374 (G212A) apelin reseptör gen polimorfizmi ile komplikasyonu olan çocuklar ve olmayan çocuklar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark saptanması T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) polimorfizm varlığının komplikasyonlardan koruyucu özelliğinin olduğu düşündürdü.

Dilate kardiyomyopati (26), hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan koroner arter hastalarında (122) rs948847 (A445C) polimorfizmi arasında anlamlı fark saptanmadı. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmış ve APJ reseptör rs948847 (A445C) genotipinin hiçbirinde (AA, AC ve CC) koroner arter hastalarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastaların AA, AC ve CC genotiplerinde vücut ağırlığı ve diyastolik kan basıncı düzeyleri hariç klinik parametrelerinde herhangi bir fark bulunmamıştır (27). Tip 1 diyabetli çocuklarda yapılmış ilk çalışma özelliği taşıyan bu çalışmada rs948847 (A445C) gen polimorfizminde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde T1DM'li hastalarda antropometrik ve klinik parametreleri ile de arasında ilişki yoktu. Böylece rs948847 (A445C) apelin reseptör gen polimorfizminin T1DM'li hastalarda da dilate kardiyomyopali (27) hastalara benzer şekilde etkili bir genetik değişiklik olmadığı düşünüldü.

Tip 1 diyabetli çocuklarda apelin ve apelin reseptör gen polimorfizminin HbA1c ve ortalama HbA1c ile ilişkisine bakıldığında sadece rs948847 (A445C) apelin reseptör geninin HbA1c ve ortalama HbA1c ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ancak tip 1 diyabetli çocuklarda rs948847 polimorfizminin varlığında metabolik kontrolün daha kötü olduğu görüldü. Tip 1 diyabetli hastalarda rs948847 polimorfizm varlığının metabolik kontrolün sağlanmasında olumsuz etkisinin olabileceği düşünüldü.

Literatürde rs2282625 apelin reseptör gen polimorfizmi ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmadı. Yapılmış ilk çalışma olma özelliği taşıyan bizim çalışmamızda rs2282625 apelin reseptör gen polimorfizmi ve T1DM arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak polimorfizm varlığında trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeylerinde düşüklük, vücut ağırlığında yükselme olması metabolik sendrom, obezite ile arasında muhtemel ilişki olabileceğini düşündürdü. Ancak bu durumla ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Apelin ve apelin reseptör gen polimorfizmlerinin T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi ve insülin dozuyla arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak rs2235306 apelin TT genotipinde apelin düzeyi ve insülin dozu TC genotipinde apelin düzeyi ve insülin dozu arasında istatistiksel anlamlı olmayan ilişki göze çarptı. Apelin düzeyi heterozigot genotip varlığında artarken eş zamanlı insülin ihtiyacında azalma görüldü. Yine aynı şekilde rs2235312, rs3115757, rs11544374 (G212A) genlerinde de benzer durum söz konusuydu. Bu durum apelin düzeyinin T1DM'da insülin ihtiyacını azalttığını hatta belki tedavide kullanılabileceğini düşündürdü. Ayrıca bahsedilen polimorfizm varlığında T1DM'da koruyucu özelliğinin olabileceğini gösterdi.

5.SONUÇ

Sonuç olarak; T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanırken apelin düzeyinin ve antropometrik ölçümler ve cinsiyete göre farklılık göstermediği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda T1DM'li çocuklarda apelin düzeyi arttıkça kullanılan insülin dozunda azalma olması rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Genel olarak, bu veriler, apelinin düzenlenmesinin T1DM'li hastalarda insülin duyarlılığı ile ilişkili görünmediğini göstermektedir. Ayrıca insülin ile apelin arasındaki ilişkinin fizyolojik ya da patolojik koşullar altında her zaman aynı yönde olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda T1DM'li çocuklarda komplikasyon varlığında apelin düzeyi düşük bulunurken komplikasyon varlığı ve apelin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Apelinin komplikasyon gelişiminde koruyucu özelliği olabileceğini düşündürmektedir ancak bununla ilgili daha geniş çaplı araştırmalara gerek vardır.

Ortalama HbA1c ile rs2235312 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken polimorfizm varlığında HbA1c düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Bu durum rs2235312 gen polimorfizminin T1DM'li hastalarda metabolik kontrolün sağlanmasında olumsuz bir etken olduğunu düşündürdü.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma rs11544374 (G212A) polimorfizminin T1DM'li çocuklarda araştırıldığı ilk çalışmadır. Tip 1 diyabet ve kontrol grubu arasında rs11544374 (G212A) polimorfizminde istatistiksel anlamlı fark saptandı. T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) apelin reseptör gen polimorfizmi ile komplikasyonu olan çocuklar ve olmayan çocuklar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark saptanması T1DM'li çocuklarda rs11544374 (G212A) polimorfizm varlığının komplikasyonlardan koruyucu özelliğinin olabileceğini düşündürdü ancak bu bilginin geniş çaplı gen çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus *Endocr Rev.Diabetes* 2008; 29: 494-511.
2. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes mellitus in the child and adolescent. *Cur Ther Endocrinology Metabolism* 1994; 5:380-384.
3. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23.
4. Cesur G, Gökyiğit A. Yağ Dokunun İşlevsel Sırları. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 13(2): 47-53.
5. Wozniak S, Gee L, Wachtel M, Frezza E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(9): 1847-1856.
6. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(4): 211-217.
7. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al: The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism, *Regul Pept*; 2001, 99: 87-92.
8. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
9. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 251: 471-476.
10. Beltowski J: Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*; 2006, 12: RA 112-RA 119.
11. Baranova, A, Randhawa, M. Jarrar, M. and Younossi, Z.M., Adipokines and Melanocortins in the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2007; 7(2): 195–205.
12. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003;308: 480-485.

13. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice *Cell Metab* 2008; 8: 437-45.
14. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982;31:795-801.
15. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1015-1024.
16. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism* 1990;39:452-459.
17. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2865-2870.
18. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 497-502.
19. Polkowska A, Szczepaniak I, Bossowski A, et al. Assessment of Serum Concentrations of Ghrelin, Obestatin, Omentin-1, and Apelin in Children with Type 1 Diabetes *BioMed Research International* Volume 2016 ; Article ID 8379294, 5 pages
20. Zhang R, Hu C, Wang CR, Ma XJ, Bao YQ, et al. Association of apelin genetic variants with type 2 diabetes and related clinical features in Chinese Hans. *Chin Med J* 2009;122:1273-76.
21. Hashemi M, Rezaei H, Eskandari-Nasab E. Et al. Association between the apelin rs2235306 gene polymorphism and metabolic syndrome. *Turk J Med Sci* (2014) 44: 775-780.
22. Zheng H, Fan X, Li X, et al. The association between single nucleotide polymorphisms of the Apelin gene and diabetes mellitus in a Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(12): 1397-1402.
23. Liao YC, Chou WW, Li YN, Chuang SC, Lin WY, Lakkakula BV, et al. Apelin gene polymorphism influences apelin expression and obesity phenotypes in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:921-8.

24. Aboouf MA, Hamdy N, Amin A. Et al. Genotype screening of APLN rs3115757 variant in Egyptian women population reveals an association with obesity and insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice* 109 (2015) 40–47.
25. Gupta M. D., Girish MP. Et al. ShahBiochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology* 223 (2016) 374–378.
26. Sarzani R, Forleo C, Pietrucci F et al. The 212A variant of the APJ receptor gene for the endogenous inotrope apelin is associated with slower heart failure progression in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007; 13:521–529.
27. Akcılar R, Yümün G, Bayat Z. et al. APJ receptor A445C gene polymorphism in Turkish patients with coronary artery disease. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):18793-18799.
28. David MN, Enrico C, Philip F, Lawrence AF. Diabetes Mellitus. In: *Endocrinology and Metabolism: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 827-926.*
29. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980;284(5751):26-32.
30. Saka N, Baş F. Diyabetes Mellitus. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediyatri'de. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 2010;1625-41.*
31. Burant CF et al. *Medical Management of Type Two Diabetes 5 th Edition* 2004; 29:55-59
32. Williams G, et al. *Handbook of Diabetes 3.th Edition. 2004; 108: 1163-7.*
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-9.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
35. World Health Organization: Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *Technica Report Series 727, Geneva ,1985.*
36. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments *BMJ* 2004;328:750–4.

37. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S42-7.
38. Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 374-421.
39. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1968-90.
40. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
41. Norris AW, Wolfsdorf JL, Brown RS. *Diabetes Mellitus Clinical Pediatric Endocrinology* 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005: 436-91.
42. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 Diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1553-78.
43. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, Kılıçaslan H, Açikel C, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017 Mar;34(3):405-410. doi: 10.1111/dme.13063.
44. Becker DJ. *Pediatric Endocrinology*. 4th Ed., New York: Marcel Decker inc, 2005; 276 85.
45. Makita Z, Wassara H, Rayfield E. Hemoglobin AGE: a circulation marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258(5082): 651-3.
46. Khalil I, d'Auriol L; Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, Park MS, Degos L, Galibert F, Hors J. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57-negative and HLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85(4): 1315-9.
47. Kyvik KO, Green A, Beck-niesan H. Concordance rates insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995; 311(7010): 913-7.
48. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994; 331(21): 1428-36.

49. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9277): 221-9.
50. Pak CY, Eun HM, Mc Arthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 2(8601): 1-4.
51. Teziç T. Ulusal Diyabet Programı Çocuk ve adölesan çağı diyabet grubu. Çocukluk ve adolesan çağı tip I diyabet mellit, 1997; 1-89.
52. Zanone MM, Favaro E, Quadri R, Miceli I, Giaretta F, Romagnoli R, David E, Perin PC, Salizzoni M, Camussi G. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient. *Transpl Int* 2010; 23(3):333-7.
53. Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Gleason RE, Kaldany A, Garovoy MR. Type 1 diabetes mellitus in monozygotic twins: chronic progressive beta cell dysfunction. *Ann Intern Med* 1983; 99(3): 320-6.
54. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type-1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; 119(2): 178-82.
55. Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T, Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatr Res* 1996; 40(2): 276-9.
56. Moordian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus *Am. J Clin Nutr* 1987; 45(5): 887-995.
57. Karann C, Levitt P, Young C, Nowlain RE, Frankel BJ, Fujiya H, Freedman ZR, Grodsky GM. Insulinopenic diabetes after rodenticide (vacor) ingestion: a unique model of acquired diabetes in man. *Diabetes*, 1986; 35(9): 1027-33.
58. Bilginturan N. Tip I Diabet etyopatogenezi. 3. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Adana-Türkiye, 1998; 24-32.
59. Kukreja A, McLaren NK. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4371-8.
60. Winter WE. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clin Immunol Newslett* 1999 ;19:25-39.

61. Petrovsky N ,Schatz DA. The immunology of human type 1 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes 1.3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: 17-8.
62. Saka N. Diyabetes Mellitus. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. Pediatrik Endokrinoloji'de. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003;415-43.
63. Kendir Ö. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenmekte olan çocukların metabolik kontrolü ile nörokognitif fonksiyonları arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, Ç.Ü.T.F. Adana, 2010.
64. Gül A. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.A. Hastanesi, İstanbul, 2006.
65. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. Türk Ped Arş 2011;46:79-81.
66. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994; 125: 177-88.
67. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. Güncel Pediatri 2008; 6: 111-8.
68. Mehta S, Farmer JA, Obesity and inflammation: a new look at an old problem. Curr Atheroscler Rep. 2007;9(2):134-38.
69. Q LI, R Chen et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity The journal of international medical research 2008; 36: 625- 629.
70. Matsuda M, DeFronzo RA. İnsulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diabetes Care 1999; 22: 1462-1470.
71. Fantuzzi, G. Adipoze tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 911-919.
72. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:670-6.

73. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 5452-55.
74. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, et al. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318: 168-75.
75. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
76. Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003; 24(1): 30-35.
77. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 77(4): 1085-1096.
78. Tang SY, Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3- K/Akt signaling pathways. *Peptides* 2007; 28(3): 708-18.
79. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: The role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 2008; 90(5): 374-3
80. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, Nishizawa N, Hosoya M, Nishimura O, Messele T, Pollakis G, Goudsmit J, Fujino M, Sodroski J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Virology* 2000; 74(24): 11972-11976.
81. Castan-Laurell I, Dray C, Attane C et al. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* DOI 10.1007/s12020-011-9507-9.
82. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt A, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of

the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-485.

83. Japp AG, Cruden NL, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(11): 908-913.

84. Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2001; 1538(2-3): 162-171.

85. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, et al. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol* 2013; 219 (1): 13- 35.

86. Odowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, Shi XM, Petronis A, George SR, Nguyen T. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome-11. *Gene* 1993; 136(1-2): 355-360.

87. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ - Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(28): 21061-21067.

88. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-342.

89. O'Dowd BF, Nguyen T, Marchese A, et al. Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics* 1998; 47: 310- 13.

90. Wang G, Anini Y, Wei W, et al. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinol* 2004; 145: 1342- 48.

91. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide Apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004; 118: 119- 25.
92. Sandal S, Tekin S. Adipoz dokudan salgılanan bir hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;1;55-62.
93. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson *Genetics in Medicine* 2001. 6th edition. Chapter 12, 221- 222.
94. Schlötterer C. Evolutionary dynamics of microsatellite DNA. *Chromosoma*. 2000;109:365-371.
95. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms (review). *Gene* 2004;338(2):143-156.
96. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinol* 2005; 146: 1764- 71.
97. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma Apelin and adipose tissue expression of Apelin and APJ. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158: 905-10.
98. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum Apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *Plos One* 2012; 7: 51236- 38.
99. Sorhede WM, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12-17.
100. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 2005; 245: 7-9.
101. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
102. Ziora K, Os' wiecimska J, Swietochowska E et al. Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2935-2941.

103. Tapan S, Tascilar E, Abaci A et al. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 1039–1046.
104. Ba HJ, Chen HS, Su Z et al. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS ONE* 2014; 9: e86577.
105. Reinehr, T., Woelfle, J. & Roth, C.L. (2011) Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism*, 60, 1349–1354.
106. Soriguer, F., Garrido-Sanchez, L., Garcia-Serrano, S. et al. (2009) Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Surgery*, 19, 1574–1580.
107. Li, L., Yang, G., Li, Q. et al. (2006) Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 114, 544–548.
108. Kotanidou E.P., Kalinderi K., Kyrgios I. et al. Apelin and G212A apelin receptor gene polymorphism in obese and diabese youth. *Pediatric Obesity* 10, 213–219.
109. Habchi M., Duvillard L., et al. Circulating Apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clinical Endocrinology* (2014) 81, 696–701.
110. Erdem, G., Dogru, T., Tasci, I. et al. (2008) Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 116, 289–292.
111. Zhang, Y., Shen, C., Li, X. et al. (2009) Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care*, 32, e150.
112. Alexiadou, K., Kokkinos, A., Liatis, S. et al. (2012) Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones (Athens, Greece)*, 11, 444–450.
113. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326:624.

114. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683- 689.
115. Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1882–1892.
116. Charles CJ. Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 1–10.
117. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Çetinkaya M, Aydinöz S, Suleymanoglu S, Ipcioglu OM, Sarici SU. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine* 2011; 56: 387–391.
118. Li WW, Niu WQ, Zhang Y, Wu S, Gao PJ, Zhu DL. Familybased analysis of apelin and AGTRL1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese. *J Hypertens* 2009; 27: 1194–1201.
119. Zhao Q, Hixson JE, Rao DC, Gu D, Jaquish CE, Rice T, Shimmin LC, Chen J, Cao J, Kelly TN et al. Genetic variants in the apelin system and blood pressure responses to dietary sodium interventions: a family-based association study. *J Hypertens* 2010; 28: 756–763.
120. Zhang R, Lu J, Hu C, Wang C, Yu W, Jiang F, Tang S, Bao Y, Xiang K, Jia W. Associations of common variants at APLN and hypertension in Chinese subjects with and without diabetes. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 917496.
121. A.Mishra, S. Kohli, S. Dua, T. Thinlas, G.Mohammad, M.A. Pasha, Genetic differences and aberrant methylation in the apelin system predict the risk of high-altitude pulmonary edema, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112 (19) (2015) 6134–6139.
122. Falcone C, Bozzini S, Schirinzi S et al. APJ polymorphisms in coronary artery disease patients with and without hypertension. *Mol Med Rep* 2012; 5: 321–325.