

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN VE
NİTRİK OKSİT – S-ENDOGLİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun BİDECİ**

ANKARA

2014

ÖZET

Tip 1 diyabetes mellituslu (T1DM)erişkinlerde en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalılardır (KVH).Ateroskleroz, KVH'a zemin hazırlayan temel risk faktörüdür. Erişkinlerde en önde gelen aterosklerotik risk faktörleri arasında yer alan diyabet, çocuklarda da aterosklerotik risk faktörleri içerisinde gösterilmektedir. ÇocuklardaT1DM sıklığı tüm dünyada hızla artmaktadır.Bu nedenle daha çocukluk döneminde subklinik aterosklerozun tanınması, bu çocuklarda erken dönemde diyabete bağlı gelişebilecek KVH'ı önlemede yardımcı olabilir. Çalışmamızda, diyabetli çocuk ve ergenlerde, biyokimyasal olarak plazma S-endoglin ve nitrik oksit(NO) seviyesi, radyolojik olarak ise akım aracılı dilatasyon(FMD) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü ile subklinik ateroskleroz araştırıldı ve T1DM'li çocuklarda mikroalbüminüri varlığının bu parametrelerle olan ilişkisi incelendi.

Çalışmada 11-19 yaş arası mikroalbüminürisi olan [MA (+)] 15 T1DM'li hasta, mikroalbüminürisi olmayan [MA (-)] 33 T1DM'li hasta ve 29 sağlıklı kontrol yer aldı.Tüm katılımcıların serum NO, plazma S-endoglin, FMD ve KİMK ölçümleri yapıldı. Ortalama NO seviyeleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). MA (+) ve MA (-) gruplarının NO seviyesi kontrol grubuna göre yüksek tesbit edildi (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,06$). S-endoglin seviyesi, MA (-) grupta, kontrol grubuna göre yüksek tesbit edilirken ($p<0,001$); MA (+) ve MA (-) ile MA (+) ve kontrol grubu arasında S-endoglin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama FMD yüzdeleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$). MA (+) grubun FMD yüzdesi, kontrol grubuna ve MA (-) olan gruba göre düşük tesbit edildi (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,036$). KİMK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,443$).

Sonuç olarak MA'sı olan T1DM'liler, MA'sı olmayan T1DM'lilere göre yapısal olarak ortaya konmasa da fonksiyonel olarak artmış erken ateroskleroz riski altındadırlar. S-endoglin molekülünün aterosklerotik süreç ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla olan ilişkisini değerlendirecek S-endoglin seviyesinin aralıklı ölçüleceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

The most common cause of mortality among patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is cardiovascular diseases (CVD). Atherosclerosis is the major risk factor for CVD. Type 1 DM is indicated as an independent risk factor for developing atherosclerosis in children as in adults. The prevalence of T1DM in children is rapidly increasing worldwide. Therefore early recognition of subclinical atherosclerosis already in childhood may enable to prevent CVD that may develop during earlier diabetes. In this regard we assessed subclinical atherosclerosis in adolescents with T1DM by non-invasive radiological methods including flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery and measurement of intima-media thickness (CIMT) of the carotid arteries along with serum S-endoglin and plasma nitric oxide levels, and relationship of these measures with microalbuminuria (MA).

This study included 15 T1DM patients with MA [MA (+)], 33 T1DM patients without MA [MA (-)] and 29 healthy controls. All participants were adolescents aged between 11-19 years. Flow mediated dilation, CIMT and, plasma S-endoglin and NO levels were measured. Plasma NO level significantly differed among MA (+), MA (-) and control groups ($p=0.005$). The NO level of both MA (+) and MA (-) groups were higher than the control group ($p=0.04$ ve $p=0.06$, respectively). There was a significant difference in S-endoglin level among all groups ($p<0.001$). It was higher in the MA (-) group as compared to the control group ($p<0.001$). The difference in FMD percent was significant among all groups ($p=0.032$). The FMD percent was higher in the MA (+) group as compared to the MA (-) and control groups ($p=0.020$ and $p=0.036$, respectively). No statistically significant difference was found in CIMT among all groups ($p=0.443$).

In conclusion, these data suggest that although structurally not proved, evidence of endothelial dysfunction implies that T1DM patients with MA are at increased for premature atherosclerosis as compared to those without. Long-term prospective studies measuring S-endoglin levels periodically in patients with diabetes are needed to clarify the relationship of S-endoglin with atherosclerotic process and microvascular complications of diabetes.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÇİZELGELAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	4
2.1.3. Klinik Bulgular	6
2.1.4. Tanı	8
2.1.5. Tedavi	9
2.1.6. Tip 1 Diyabet Tedavisinin İzlemi	11
2.1.7. İnsülin Tedavi Rejimleri	12
2.1.8. İzlem ve Tarama	13
2.1.9. Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları	13
2.2. Ateroskleroz	20
2.2.1. Çocuk ve Ergenlerde Ateroskleroz Gelişimi	22
2.2.2. Çocuk ve Ergenlerde Tip 1 Diyabet - Ateroskleroz İlişkisi	24
2.2.3. Aterosklerozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	24
2.2.4. Endoglin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması	35
3.2. Laboratuvar Değerlendirme	36
3.3. Retinopati Değerlendirmesi	36
3.4. Mikroalbuminüri Değerlendirmesi	36
3.5. Karotis Intima Media Kalınlığı (KİMK) Ölçümü	36
3.6. Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü	37
3.7. İstatistiksel Analiz	37

4. BULGULAR.....	38
6. TARTIŞMA	43
7. SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	64
Ek-1. Etik Kurul Onayı	64
Ek-2. Hasta Takip Formu.....	67
ÖZGEÇMİŞ	68

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
anti-GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz antikor
cGMP	: Siklik guanidin monofosfat
DB	: Diyastolik basınç
DCTT	: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
EDRF	: Endotel kökenli gevşetici faktör
eNOS	: endotelial nitrik oksit sentaz
FMD	: Akım aracılı dilatasyon
HHT	: Herediter hemorajik telenjektazi
IA2	: Tirozin fosfataz
IAA	: İnsülin otoantikor
ICA	: Adacık hücre antikor
İMK	: İntima medya kalınlığı
iNOS	: indüklenbilir nitrik oksit sentaz
KİMK	: Karotis intima medya kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MA	: Mikroalbuminüri
MHC	:Major histocompatibility complex
MVK	: Mikrovasküler komplikasyon
nNOS	: nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
SB	: Sistolik basınç
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği

S-endoglin	: Çözünebilir endoglin
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T1DM-A	: Tip 1A diyabetes mellitus
T1DM-B	: Tip 1B diyabetes mellitus
TGF β	: Transforming growth factor β
t-HbA1c	: Tüm izlem süresi boyunca ortalama HbA1c değeri
y-HbA1c	: Son bir yıldaki ortalama HbA1c değeri
ZnT8	: Zinc transporter 8

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hipergliseminin tetiklediği vasküler komplikasyonların mekanizmaları.....	14
Şekil 2.2. Aterosklerozun seyri	21
Şekil 2.3. KİMK ölçümü.....	25
Şekil 2.4. Akım aracılı dilatasyon (FMD) tekniği	27
Şekil 2.5. FMD ölçümünün ultrasonografik görüntüsü	27
Şekil 2.6. Nitrik oksitin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri.....	30
Şekil 4.1. Çalışma grupları.....	38

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge Sayfa

Çizelge 2.1. Tip 1 diyabete genetik yatkınlık	5
Çizelge 2.2. T1DM gelişiminde suçlanan muhtemel risk faktörleri	6
Çizelge 2.3. Diyabet tanı kriterleri	8
Çizelge 2.4. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri	10
Çizelge 2.5. Yaş gruplarına göre hedef HbA1c ve plazma glukoz değerleri	12
Çizelge 2.6. Erişkinlerde aterosklerotik risk faktörleri	20
Çizelge 2.7. Çocuklarda aterosklerotik risk faktörleri	23
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	39
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	40
Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının FMD ve KİMK açısından karşılaştırılması	41
Çizelge 4.4. Ateroskleroz parametrelerinin korelasyon açısından karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitusta en sık ölüm sebebi KVH'dır (American Diabetes Association, 2011). Bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayıcı en önemli faktör ise erken ateroskleroz gelişimidir (Mallika ve diğerleri, 2007). Çocuklarda artan T1DM prevalansı ve küçük yaşlarda T1DM görülmesıklığı nedeniyle kişi, diyabetin olumsuz etkilerine daha uzun süre maruz kalmakta ve sonuç olarak bu durum T1DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların ve mortalitenin daha erken yaşta görülmesine neden olmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde diyabete bağlı erken mikrovasküler komplikasyonların tanınması, daha sonra gelişecek olan uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları ve ileri hedef organ hasarını, bunun yanısıra kardiyovasküler hastalıklara yol açan ilişkili makrovasküler komplikasyonları öngörmede yardımcı olabilir. Mikrovasküler komplikasyonların oluşumundan sorumlu olan hipergliseminin tetiklemiş olduğu mekanizmalar, büyük olasılıkla ateroskleroz gelişminden de sorumludurlar (Mcveigh ve diğerleri, 2013). Sonuç olarak T1DM'li çocuklarda ve ergenlerde beklenenden daha erken gelişmiş olan subklinik aterosklerozun tanınması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önleyecek veya geciktirecek erken müdahalelere olanak sağlayabilir.

Kronik hiperglisemi, damar duvarında erken yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Endotel fonksiyon bozukluğunun diyabetik vasküler hastalık gelişiminde erken anahtar hadise olduğu ifade edilmektedir (Ross ve Glomset, 1976). Endotel kökenli nitrik oksit (NO), vazodilatasyon, platelet agregasyonunun ve endotele lökosit adezyonunun inhibisyonu gibi biyolojik özellikleri ile endotelyumun antiaterosklerotik özelliklerine temel katkıyı sağlayan moleküldür (Siekmeier ve diğerleri; 2008). Bu nedenle plazma NO seviyesinde meydana gelen değişikliklerin T1DM'li hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal bir belirtici olabileceği ileri sürülmüştür (Chan ve diğerleri, 2000).

Endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülen bir diğer molekül ise “transforming growth factor β ” (TGF β) süperailisi için reseptör görevi gören homodimerik integral bir membran glikoproteini olan ‘endoglin’dir. Endoglin, herediter hemorajik telenjektazi (HHT), preeklampsi ve ateroskleroz gibi birtakım hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, bu molekülün hücre dışı kısmının ayrılması ile oluşan endoglinin çözünebilir formu olan S-endoglin; preeklampsi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler hasar gibi tip 2 diyabete bağlı vasküler patolojiler ile ilişkilendirilmiştir

(Nachtigal ve diğerkleri, 2012). Bu nedenle T1DM’li hastalarda S-endoglin seviyesinin ölçümü, mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile korele olarak vaskülopatinin seyri ile ilgili bilgi verebilir.

Damar duvarındaki erken aterosklerotik değışikliklerin değerkendirilmesinde kullanılan birtakım biyomarkırların yanı sıra, endotel fonksiyonunun ölçümünde, güvenilir invaziv olmayan bir radyolojik yöntem olan akım aracılı brakiyal dilatasyon (FMD) da kullanılmaktadır (Celermajer ve diğerkleri, 1992). Bu yöntem, kesme gerilmesine karşı endotelial NO salınımı ile düzenlenen endotel bağımlı vasküler cevabı ölçer. Bu zamana kadar yapılan birçok çalışma, tutarlı bir biçimde, T1DM’li çocukların ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre FMD yöntemi ile gösterilen endotel fonksiyon bozukluğuna sahip olduklarını ortaya koymuştur (Gökşen ve diğerkleri, 2013; Çiftel ve diğerkleri, 2014). Ancak, FMD aterosklerozun erken dönemini temsil eder şekilde endotel fonksiyon bozukluğunu fizyolojik olarak değerkendirmektedir. Bu nedenle, subklinik aterosklerozun erken yapısal değışiklikleri ile ilgili bilgi karotis intima medya kalınlığının (KİMK) ultrasonografik olarak ölçülmesi ile elde edilebilir (Jarvisalo ve diğerkleri, 2002).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabetes mellitus, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin harabiyetine bağlı insülin eksikliği sonucu gelişir. Genellikle çocukluk çağında bulgu verir. Olgularında dörtte biri ise erişkin dönemde tanı alır. Çocuklardaki obezite prevalansındaki artışa bağlı olarak artan tip 2 diyabet sıklığına rağmen, T1DM, hala çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipidir. Amerika’da 19 yaş altı yeni diyabet tanılarının üçte ikisi T1DM’dir (Duncan ve diğerleri, 2006; Liese ve diğerleri, 2006).

2.1.1. Epidemiyoloji

Coğrafi değişkenlik: Dünya genelinde T1DM insidansı farklılık gösterir. Ekvatordan uzaklaştıkça T1DM gelişme riski artar (Silink, 2002). İnsanlar diyabet gelişimi açısından düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç ettiklerinde de ilginç olarak T1DM gelişme riski yükselir. Bu durum genetik faktörlerin yanı sıra T1DM gelişimine katkıda bulunan çevresel faktörlerin varlığına işaret eder.

Bu zamanakadar en yüksek T1DM insidansı Finlandiya ve Sardunya’da bildirilmiştir (<15 yaş çocuklarda 37-45/100.000). Bu sıklık Venezuela ve Çin’in bazı bölgelerinde görülen oranın (0,1-0,5/100.000) yaklaşık 400 katıdır (Rosenbauer ve diğerleri, 1999; Yang ve diğerleri, 1998).

Yaş ve cinsiyet: Çocukluk çağı T1DM görülme yaşı, bimodal dağılım gösterir. İlk pik 4 ila 6 yaş arasında, ikinci pik ise erken ergenlik döneminde (10-14 yaş) görülür (Felner ve diğerleri, 2005). Çocukların yaklaşık yarısı 10 yaştan önce bulgu verir. Çocukluk çağı T1DM’nin toplam insidansında cinsiyet farkı yok gibi gözükmektedir. Ancak Avrupa’da ergenlik döneminde T1DM erkeklerde daha sık görülmektedir (E/K:2/3) (Harjutsalo ve diğerleri, 2008).

Değişen trend: Dünya genelinde T1DM insidansı artmaktadır. Avrupa’da, Orta Doğu’da ve Avustralya’da yıllık %2-5’lik bir artış bildirilmiştir (Karvonen ve diğerleri, 1999; Patterson ve diğerleri, 2009). Amerika Birleşik Devletleri’nde de T1DM’nin toplam insidansı artıyor gibi gözükmektedir (Dabelea ve diğerleri, 2007). Fakat dünya genelindeki bu artışın sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Tip 1 diyabet sıklığındaki en önemli artış en fazla küçük yaştaki çocuklarda görülmektedir. On yedi Avrupa ülkesinin verilerini kullanarak yayınlanmış bir raporda 0-4 yaş, 5-9 yaş ve 10-14 yaş arası çocuklarda T1DM sıklığında artış sırasıyla; %5,4, %4,3 ve %2,9 olarak rapor edilmiştir. Eğer artış bu hızla devam ederse <5 yaş çocuklarda sıklık bazı bölgelerde 2020 yılından önce iki katına çıkacaktır. Bununla birlikte T1DM,<15 yaş çocuklarda %70 oranında artış gösterecektir (Patterson ve diğerleri, 2009).Ancak dünyanın bazı bölgelerinde ergenlik döneminde T1DM insidansında daha fazla artış görüldüğünü belirten bazı raporlarda mevcuttur (Berhan ve diğerleri, 2011).

2.1.2. Etyopatogenez

Tip 1A diyabetes mellitus (T1DM-A) langerhans adacık hücrelerindeki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu gelişir (Atkinson ve Maclaren, 1994). Bu süreç genetik olarak yatkın bireylerde, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel faktörün tetiklemesi sonucu gelişir ve genellikle, hastanın asemptomatik veya öglisemik olduğu aylar veya yıllar içerisinde ilerleme gösterir.Sonuç olarak T1DM-A'nin genetik belirteçleri doğumdan itibaren mevcuttur, otoimmün süreç başladıktan sonra immün belirteçler ölçülebilir ve metabolik belirteçler ise yeterli beta hücre harabiyeti oluşuktan sonra, semptomatik hiperglisemi başlamadan önce duyarlı testlerle tesbit edilebilir.Tip 1A DM'de otoimmün patolojik sürecin serolojik belirteçleri; adacık hücre otoantikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asid dekarboksilaz otoantikoru (anti-GAD), “insülinoma-associated 2 molecule” (IA2 veya tirozin fosfataz) otoantikoru ve “zinc transporter 8 (ZnT-8) otoantikorudur” (Pietropaolo ve diğerleri 2001). Adacık otoimmünitesi geçici olabilir ve tek başına bir otoantikor yüksekliği zayıf prognostik değere sahiptir (Hanas ve diğerleri, 2009).

Tip 1B diyabetes mellitus (T1DM-B) ise otoimmün olmayan adacık hücre harabiyeti olarak tanımlanır.

Risk Faktörleri: Genetik ve çevresel faktörlerin her ikisi birden T1DM gelişim riskine katkıda bulunurlar.

Genetik yatkınlık – Yaşamboyu T1DM geliştirme riski T1DM'li akrabası olan bireylerde daha yüksektir (Tillil ve Kobberling, 1987; Steck ve diğerleri, 2005; Tuomilehto ve diğerleri, 1995;Olmos ve diğerleri, 1998; Redondo ve diğerleri, 2008)(Çizelge2.1).

Çizelge2.1. Tip 1diyabete genetik yatkınlık

Aile öyküsü	risk
Aile öyküsü yok	% 0,4
Anne T1DM	% 1-4
Baba T1DM	% 3-8
Her iki ebeveynde T1DM	% 30
Kardeşlerden biri T1DM	% 3-6
Dizigotik ikiz	% 8
Monozigotik ikizlik ikizin tanı almasından sonraki 10 yıl içerisinde	% 30
60 yaşına kadar	% 65

Tip 1 diyabet etnik kökene göre de farklılıklar gösterir. Örneğin Amerika’da T1DM en sık hispanik olmayan beyazlarda en az ise kızılderililerde görülür.

Ailevi ve etnik risk faktörlerine bağlı bu gözlemler, daha çok “major histocompatibility complex”(MHC)’deki veya diğer genetik olarak duyarlı bölgelerdeki gen polimorfizmlerinin sonucu olarak gelişir. Altıncı kromozom üzerinde yer alan HLA bölgesi, makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC sınıf iki molekülünü kodlayan genleri içerir. Bu MHC molekülleri alfa ve beta zincirlerinden oluşmuştur. Bu zincirler T1DM patogenezinde rol alan antijenlerin bağlandığı peptid bağlayıcı bölgeyi oluşturur. Antijenin MHC’ye bağlanması; antijenin yıkıcı otoimmün sürecin ana hücreleri olan T hücrelerinde bulunan antijen reseptörlerine sunulmasına neden olur. Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan ve diyabete karşı koruyucu olan HLA allelleri aşağıda verilmiştir (Hanas ve diğerleri, 2009).

a) HLA DR3 - DQA1*0501 - DQB1* 0201 (yatkın haplotip).

b) HLA DR4 - DQA1*0301 - DQB1* 0302 (yatkın haplotip).

c) HLA DR2 - DQA1*0102 - DQB1* 0602 (koruyucu haplotip).

Tip 1 diyabete yatkınlık yaratan MHC genleri önemli olmasına rağmen tek başına T1DM gelişimini indüklemek için yeterli değildir. Bu nedenle birçok olguda poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir. Bazı MHC olmayan genler (ör, *PTPN22*, *CTLA-4*, *ERBB3* gibi) ancak birtakım uygun MHC allellerinin varlığında T1DM'ye yatkınlık oluşturur (Concannon ve diğerleri, 2009).

Diğer risk faktörleri – genetik olarak yatkın bireylerde, bir veya daha fazla çevresel ajana maruziyet, insülin üreten beta hücre harabiyetine yol açan bir immün cevabı tetikliyor gibi gözükmemektedir. Bu faktörlerin tanımlanması hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına, ve T1DM'yi önlemek için daha iyi stratejiler geliştirilmesine yol açacaktır. T1DM gelişiminde suçlanan muhtemel risk faktörleri aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Gale, 2002)(Çizelge2.2).

Çizelge2.2. T1DM gelişiminde suçlanan muhtemel risk faktörleri

Viral enfeksiyonlar

Aşılama

Diyet, erken yaşta inek sütü maruziyeti

Yüksek sosyo-ekonomik seviye

Obezite

Vitamin D eksikliği

Anne yaşı

Preeklampsi öyküsü

Yenidoğan sarılığı

Düşük doğum ağırlığı T1DM gelişme riskini azaltır (Knip ve diğerleri, 2005; Stene ve diğerleri, 2001). Bazı çalışmalarda özellikle çocuklarda T1DM sıklığının kış aylarında yaz aylarına göre daha fazla görüldüğünü ileri süren bazı çalışmalar mevcuttur (Stene ve diğerleri, 2001).

2.1.3. Klinik Bulgular

Çocukluk çağı tip 1 diyabeti farklı şekillerde ortaya çıkabilir (Haller ve diğerleri, 2005).

- Klasik yeni başlangıçlı polidipsi, poliüri ve hiperglisemi ve ketonemi ile birlikte kilo kaybı
- Diyabetik ketoasidoz

- Sessiz (asemptomatik) insidental tanı

Klasik yeni başlangıç: Toplumların çoğunda çocukluk çağı T1DM'sinin en sık ortaya çıkış şekli asidoz olmadan hiperglisemidir. Hastalar sıklıkla aşağıdaki semptomlar ile bulgu verirler.

- Poliüri – Kan glukoz konsantrasyonu 180 mg/dl'nin üzerine çıktığında poliüri gerçekleşir. Bu değer glukoz için böbrek eşik değeridir. Glukozüri, ozmotik diürez (ör, poliüri) ve hipovolemiye yol açar. Poliüri; noktüri, gece yatağını ıslatma veya önceden gün içinde idrar kaçırma yokken çocuğun idrarını tutamamasına yol açar. Tuvalet alışkanlığını henüz kazanmamış çocuklarda ise anneler, bebeklerinin, daha sık ve daha fazla miktarda (daha ağır bez) bezlerini ıslattıklarını farkedebilirler(Silink, 2002; Hanas ve diğerleri, 2009; Haller ve diğerleri, 2005).
- Polidipsi –Hiperglisemiye ve hipovolemiye bağlı artmış serum osmololitesinden kaynaklanır. Hipovolemiye rağmen, hastalarda hipovoleminin klasik bulguları olan azalmış cilt turgoru ve kuru mukoz membranlar gözlemlenmeyebilir(Silink, 2002; Hanas ve diğerleri, 2009).
- Kilo kaybı – hipovolemiye ve artmış katabolizmaya bağlı gelişir. Diyabetik hastalarda insülin eksikliği iskelet kasında glukoz kullanımını bozar, yağ ve kas yıkımını artırır. Başlangıçta, iştah artar, fakat zamanla çocuklar açlıktan ziyade daha fazla susuzluk hissetmeye başlarlar ve gelişen ketoz bulantı ve kusmaya yol açarak kilo kaybını daha da artırır.

Bu semptomlara sahip olan hastalar genellikle ayaktadırlar, kilo kaybı ve letarji gibi müphem yakınmalar sergilerler.Hastalığın tanısından önce semptomların ortalama süresi 10 gündür.Hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında poliüri ve polidipsinin klasik bulguları mevcuttur.Kilo kaybı hastaların %50'sinde görülür.

Diyabetik ketoasidoz (DKA): Toplumların çoğunda çocukluk çağı T1DM'sinin ikinci en sık ortaya çıkış şekli diyabetik ketoasidoz (hiperglisemi ve ketoasidoz)'dur.Semptomlar benzerdir ancak asidozun olmadığı hastalarda görülenden daha ağırdır.Ketoasidozlu hastalarda; poliüri, polidipsi ve kilo kaybına ek olarak;nefeste keton kokusu, uykuya meyil ve letarji gibi nörolojik bulgular görülebilir(Silink, 2002; Hanas ve diğerleri, 2009; Haller ve diğerleri, 2005).

Çocukluk çağı T1DM'sinde hastalığın ilk ortaya çıkış bulgusu olarak ketoasidoz sıklığı %35 olarak verilmektedir,ancak bu sıklık çalışmalara göre %15-67 oranında

değişmektedir (Wolfsdorf ve diğerleri, 2006; Klingensmith ve diğerleri, 2013).Altı yaşın altındaki ve düşük sosyoekonomik düzeyden gelen çocuklar ilk bulgu olarak DKA geliştirmeye daha fazla meyillidirler.

Diyabetik ketoasidozlu çocuklar; hospitalizasyona, rehidrasyona ve insülin replasman tedavisine ihtiyaç gösterirler.

- Sessiz seyir: Tip 1 diyabetli çocukların az bir kısmı klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı alırlar. Genellikle ailede T1DM’li bir fert mevcuttur. Bu nedenle çocuğun yakın monitörizasyonu erken dönemde T1DM tanısı koydurur.

2.1.4. Tanı

Tip 1 diyabet birçok farklı diyabet tipinden sadece bir tanesidir. İlk aşama, diyabet tanısı koymaktır.İkinci aşama ise hastanın klinik bulgularına ve laboratuvar sonuçlarına bağlı olarak T1DM’yi diğer diyabet sebeplerinden ayırmaktır.Çizelge 3’de yer alan kriterlerden en az bir tanesinin varlığı diyabet tanısı koydurur (American Diabetes Association, 2011).

Çizelge2.3. Diyabet tanı kriterleri

1.HbA1c $\geq$ 6.5. Test NGSP sertifikalı ve DCTT essey ile standardize edilmiş bir metod kullanan laboratuvar da yapılmalıdır.*

Veya

2. APG $\geq$ 126 mg/dl. Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanmaktadır.*

Veya

3.OGTT’de 2. saat plazma glukoz $\geq$ 200 mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımladığı şekilde 75 gr. suda çözülmüş anhidroz glukozu eş değer glukoz yüklenerek yapılmalıdır.*

veya

4. Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl.

HbA1c: glikolize hemoglobin; NGSP: ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı; DCTT: diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışması; APG: açlık plazma glukozu; OGTT: oral glukoz tolerans testi

*Kesin hiperglisemi yokluğunda 1-3. kriterler tekrar testi ile teyit edilmelidir.

HbA1c enzimatik olmayan glikolizasyon yoluyla hemoglobin A'ya bağılı glukoz yüzdesinin ölçümüdür. Bir önceki ölçümden sonraki 10-12 haftalık periyod boyunca ortalama kan şekeri seviyesini gösterir. Gösterilmiş hiperglisemi ile birlikte HbA1c'nin %6,5'in üzerinde olması erişkinlerde diyabet tanı kriterleri arasında yer alır(American Diabetes Association, 2011). Yüzde 6,5'in üzerindeki HbA1c değerleri diyabet için tanısallıken 6,5'in altındaki değerler diyabet tanısını ekarte ettirmez. Glikolizlenmiş hemoglobininçocuklardaki tanısallı kullanımı ise erişkinlere göre daha az güvenilirliir. Almanya'dan yapılmış olan bir çalışmada yeni tanı almış semptomatik T1DM'li çocukların glikolize HbA1c değeri $\geq 6,35$ iken geçici hiperglisemisi olan çocukların HbA1c değerleri %4,5 ila 6,1 arasında bulunmuştur (Ehehalt ve diğlerleri, 2010).

2.1.5. Tedavi

Tip 1 diyabetin tedavisi dört aşamadan oluşur. Bunlar, hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi, hastalığın tamamen iyileştirilmesi, hastalığın kontrol altında tutulması ve komplikasyonların engellenmesidir.

Bulgular ortaya çıkmadan öncegenetik yatkınlığınve kanda diyabet otoantikokorlarının tesbitine bağılı diyabetin gelişimini öngörme modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller sonucunda yüksek riskli kabul edilen asemptomatik çocuklardabazı çevresel etkenlerin eliminasyonu (inek sütü) ya da çeşitli tedaviler (nikotinamid, düşükdoz subkütan insülin) ile diyabet gelişiminin engellenip engellenemeyeceğı araştırılmıştır. Bu konuda halen devam etmekte olan çalışmalara rağmen henüz başarılı bir sonuç elde edilememiştir (Reimann ve diğlerleri, 2009).

Tip 1 diyabetin tedavi edilmesi veya ilerlemesinin önlenmesi amacıyla yeni tanıllı hastalara birtakım immünsüpresif (siklosporin, glukokortikoidler) ve immünmodülatör (anti-CD3 monoklonal antikokorlar, etanercept) ilaçlar uygulanmıştır.Ancak bu tedaviler sonrası yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Otoimmün süreci belirgin olarak azaltan ya da tamamen durduran bir ilaç tedavisi henüz geliştirilememiştir. Otolog hematopoetik kök hücre naklinin yapıldığı 15 tip 1 diyabet hastasının 14'ünde insülin tedavisi kesilebilmiş, β hücre fonksiyonu artmış, otoantikokor seviyesi düşmüş ve HbA1c düzeyi %7'nin altında tutulabilmiştir. Ancak hastaların neredeyse tamamında nakil ile ilişkili komplikasyonlar geliştiğinden bu tedavinin klinik uygulanabilirliği şüphelidir (Reimann ve diğlerleri, 2009; Mastrandrea ve diğlerleri, 2009).

Diyabet yaklaşık 3500 yıldır bilinmesine rağmen, insülinin 1921 yılındaki keşfine kadar tedavisi olmayan ölümcül bir hastalıktı. 1922 yılında Toronto’da diyabet nedeniyle yaşamını yitirmek üzere olan 14 yaşındaki Leonard Thompson insülin tedavisinin uygulandığı ilk hasta olarak tarihe geçmiştir. Elde edilen bu başarı tüm dünyada büyük bir sansasyona yol açmış, Banting ve çalışma arkadaşı John Mcleod Nobel Ödülünü kazanmıştır. Son 20 yıl içinde insülin üretimi ile ilgili önemli mesafe katedilmiş, önceden sığır ve domuzdan elde edilen insülin yerine rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen insan insülini kullanılmaya başlanmıştır. İlaç endüstrisinde alınan önemli mesafeler sayesinde insülin analoglarında oluşturulan yapısal değişiklikler sonucunda, bu molekülün etki süreleri değiştirilip insandaki insülin salınım fizyolojisi taklit edilmeye çalışılmıştır. Tip 1 diyabet tedavisinde kullanılan insülin tipleri ve özellikleri Çizelge 4’de verilmiştir. İnsülinin yaygın kullanım şekli subkütan yol olup bunun dışındaki oral, inhaler ve transdermal yol ile insülin tedavisi konusunda çalışmalar devam etmektedir (Owens ve diğerleri, 2003).

Çizelge 2.4. En sık kullanılan insülin çeşitleri ve özellikleri (hanas ve diğerleri, 2009)

İnsülin tipi	Etken madde	Etkinin başlaması	Maksimum etki (saat)	Etki Süresi (saat)
Hızlı etkili	Lispro	15 dk	1	2-3
	Aspart	15 dk	1	2-3
	Glulizin	15 dk	1	2-3
Kısa etkili	Kristalize	30 dk-1 saat	2-4	4-6
Orta etkili	NPH	30 dk-1 saat	4-6	8-16
Uzun etkili	Glarjin	30 dk-1 saat	Pik etki yok	23-26 saat
	Detemir	30 dk-1 saat	Pik etki yok	12-24 saat

Tip 1 diyabette kan şekeri istenen aralıkta tutulabilmesi için insülin tedavisinin yanısıra hastaya, uygun diyet, fiziksel aktivite ve psikolojik destek ve eğitim verilmesi gereklidir. Diyetteki total günlük enerji alımının %50’si karbonhidratlardan, %35’i yağlardan (%10>satüre yağ), %15’i proteinlerden karşılanmalıdır (American Diabetes Association ve diğerleri, 2008). Diyabet eğitime, tanı konduktan sonra mümkün olan en kısa zamanda

başlanmalıdır. Aile ve hasta, kalıcı bir hastalık olan tip 1 diyabet konusunda bilgilendirilmeli ve hastalığın yönetimi konusunda sıkı bir eğitim sürecinden geçmelidir.

2.1.6. Tip 1 Diyabet Tedavisinin İzlemi

Kapiller kan şekeri ölçümü yapan glukometre aletinin diyabetli hastaların yaşamına yaygın olarak girmesi; sürekli glisemik kontrolün sağlanması, anında insülin doz ayarlaması yapılabilmesi ve semptom vermeyen hipoglisemilerin farkedilmesi anlamında hem hekimlere hem de hastalara büyük kolaylıklar sağlamıştır. Tip 1 diyabette glisemik kontrolü sağlayabilmek için günde 4 ila 6 kez kan şekeri ölçülmelidir (Hanas ve diğerleri, 2009).

Glukozun HbA_{1c}'ya geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile oluşan HbA_{1c} son 10-12 hafta içindeki glisemik kontrolü göstermesi açısından çok değerlidir. HbA_{1c} takibinin, metabolik kontrolü değerlendirmede ve komplikasyon riskini belirlemede en kullanışlı yöntem olduğu gösterilmiştir (Nathan ve diğerleri, 1984). İdeal olarak, tip 1 diyabetli çocuklarda yılda 3-4 kez HbA_{1c} ölçümü yapılmalıdır. Tüm yaş grupları için hedef HbA_{1c} ve glukoz değerleri Çizelge 2.5'de verilmiştir.

Çizelge 2.5. Yaş gruplarına göre hedef HbA1c ve plazma glukoz değerleri (American Diabetes Association, 2011)

Yaş Aralığı	Plazma kan glukoz hedef aralığı (mg/dl)		HbA1c	Gerekçe
	Yemeklerden önce	Uyku zamanı/gece		
Oyun çocuğu ve okul öncesi (<6 yaş)	100-180	110-200	<8,5	Hipoglisemiye hassasiyet İnsülin duyarlılığı Öngörülemeyen oral alım ve fizik aktivite <8 → eğer aşırı hipoglisemi yoksa makul
Okul çağı (6-12 yaş)	90-180	100-180	<8	Hipoglisemiye hassasiyet <7.5 → eğer aşırı hipoglisemi yoksa makul
Ergenlik dönemi (13-19 yaş)	90-130	90-150	<7.5	<7 → eğer aşırı hipoglisemi yoksa makul

Glisemik hedeflerin sağlanmasında anahtar noktalar

Hedefler bireyselleştirilmelidir ve daha düşük hedefler fayda-risk değerlendirmesine göre makul olabilir
Sık hipoglisemisi olan veya hipoglisemilerini farketmeyen çocuklarda hedef kan glukoz seviyeleri daha yüksek olmalıdır
Postprandial glukoz değerleri preprandial glukoz ve HbA1c değerleri arasında uyumsuzluk varsa ölçülmelidir ve bu ölçüm bazal/bolus rejiminde olan hastaların glisemilerini değerlendirmeye de yardımcı olur

2.1.7. İnsülin Tedavi Rejimleri

Başlıca iki insülin tedavi rejimi mevcuttur. Bunlar konvansiyonel ve yoğun insülin tedavi rejimleridir (Hanas ve diğerleri, 2009).

Konvansiyonel insülin tedavisi: Doz değişikliği yapılmaksızın günde bir veya iki kez kristalize ve NPH insülinin sabit beslenme planı ile birlikte uygulanmasıdır.

Yoğun insülin tedavisi: Yoğun insülin tedavisi olarak insülin pompa tedavisi veya çoklu insülin enjeksiyon tedavisi kullanılır. Yoğun insülin tedavisi normal fizyolojik insülin salınımını taklit eder. Bu rejimde vücudumuzdaki bazal insülin salınımını taklit edecek şekilde sabah ya da gece pik etki yaratmayan uzun etkili insülin, öğünlerden önce ise hızlı veya kısa etkili insülin tedavisi günde 3-4 kez uygulanır. Yoğun insülin tedavisinde amaç, konvansiyonel insülin tedavisi ile sağlanan kan şekeri kontrolünden daha iyi ve daha normale yakın bir kan şekeri kontrolü sağlamaktır. Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışmasında (DCTT) normale yakın kan şekeri kontrolünün ve daha az geç dönem

diyabetik komplikasyonun yoğun insülin tedavi rejimi ile sağlandığı gösterilmiştir(DCTT Research Group, 1993).

2.1.8. İzlem ve Tarama

Tip 1 DM'lu hastalara yılda en az iki kez tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında;

- Boy ve kilo ölçümü
 - Kan basıncı ölçümü
 - Puberte değerlendirmesi
 - Tiroid bezi değerlendirmesi
 - Deride lipohipertrofi veya atrofi incelemesi
 - Fundoskopik göz muayenesi
 - Eklem kısıtlılığı ve periferik nöropati açısından ekstremit muayenesi yapılmalıdır.
- Laboratuvar değerlendirmesi olarak;
- Her üç ayda bir HbA1c ölçümü
 - Tanı anında ve sonrasında her yıl çölyak hastalığı taraması
 - Pubertede dislipidemi taraması (Sonuç normal ise 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer sonuç anormal ise yılda bir kez tekrarlanmalıdır)
 - Otoimmün tiroidit açısından yılda veya iki yılda bir tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör taraması yapılmalıdır.
 - 10 yaşın üzerinde ve 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan çocuklarda yılda bir kez;
 - Mikroalbuminüri incelemesi
 - Oftalmolojik muayene
 - Nöropati açısından ayak muayenesi yapılmalıdır(American Diabetes Association, 2011; Silverstein ve diğerleri, 2005).

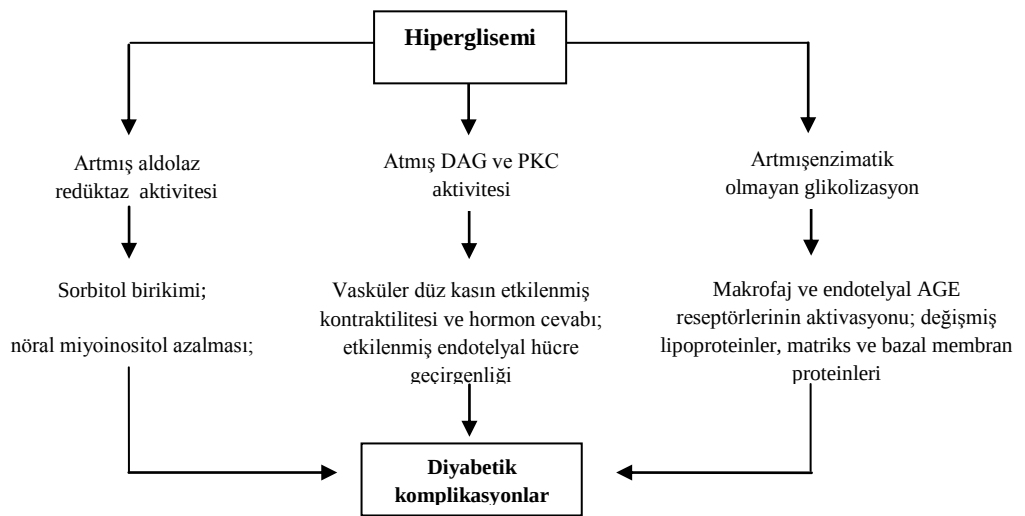
2.1.9. Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları

T1DM'li çocuk ve adolesanlarda en sık görülen akut komplikasyonlar; hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz'dur. Uzun dönem komplikasyonları içerisinde ise vasküler komplikasyonlar önemli yer tutar. Vasküler komplikasyonlar kendi içerisinde mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar iken koroner arter, periferik arter ve serebrovasküler hastalık ise

makrovasküler komplikasyonlar içerisinde yer alır. Uzun dönem vasküler sekellerin başlangıç zamanı çocukluk dönemidir ancak klinik bulgular erişkin dönemde görülür. Bugüne kadar yürütülen en geniş ve en kapsamlı diyabet çalışmalarından biri olan DCCT çalışmasında, Amerika ve Kanada'daki 29 merkezde 1441 T1DM'li vakada konvansiyonel insülin tedavisi ve yoğun insülin tedavisinin komplikasyonlar üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Yoğun insülin tedavisinin diyabetik retinopati riskini %34-76, diyabetik nefropati riskini %35-56, diyabetik nöropati riskini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (DCTT Research Group, 1993).

Kötü glisemik kontrolün ne şekilde vasküler patolojiye zemin hazırladığı tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Öne sürülen patolojik mekanizmalar şunlardır:

- Artmış ileri glikozilasyon son ürünleri mikrovasküler hastalığa katkıda bulunur.
- Artmış hücre içi sorbitol hücresel metabolizmayı bozar.
- Sitokinlerin, profibrotik elementlerin, vasküler büyüme faktörlerinin, inflamasyonun ve protein kinaz C'nin aktivasyonu ile gerçekleşen end-organ yanıtı bir diğer öne sürülen mekanizmadır. Diğer son organ yanıtları ise, mezengial matriks genişlemesi ve böbrekte glomerüler hipertansiyon, gözde retinal kan akımının bozulması ve mikrotrombüs oluşumu ve sinir sisteminde oksidatif stress ve iskemidir (Şekil 2.1) (Silverstein ve diğerleri, 2005; Brownlee, 2001).



Yüksek glukoz seviyesinin diyabetin uzun dönem komplikasyonlarına nasıl yol açtığını gösteren akış şeması
AGE: artmış glikolizasyon son ürünleri; DAG: diaçilgliserol; PKC: protein kinaz C

Şekil 2.1. Hipergliseminin tetiklediği vasküler komplikasyonların mekanizmaları

Mikrovasküler komplikasyonlar

Nefropati

Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu mikroalbüminüridir. Mikroalbüminüri 30-300 mg/gün (20-200 µg/dk) arasında devam eden albumin atılımı olarak tanımlanır. İyi tedavi edilmezse aşikar proteinüriye (>300 mg/gün veya >200 µg/dk) ilerleyebilir. Mikroalbüminüri taraması, erken dönemde tedavi ile aşikar proteinüri ve böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önleme olanağı sağlayacak aşamada tanı konmasını sağlar. Nefropati, aşikar proteinüriye ilerlerse geri dönüşümsüz hasar gelişir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski artar (Gerald ve diğerleri, 2010). Son 20 yılda, iyi glikemik kontrol, agresif antihipertansif tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanılması ile diyabetik nefropatinin prognozunda iyileşme gözlemlenmiştir (Svensson ve diğerleri, 2006). Uzun diyabet süresi ve kötü glikemik kontrol nefropati riskini artırır. Geniş katılımlı populasyon bazlı bir çalışmada, 10 yıllık diyabet sonrası kümülatif mikroalbüminüri prevalansı %26 iken bu oran 19 yıllık diyabet hikayesi sonrası %51 olarak bulunmuştur (Amin ve diğerleri, 2008). Ortalama 18,5 yaş sonrası hastaların %14'ünde makroalbüminüri tesbit edilmiştir. Ortalama HbA1c konsantrasyonu olarak ölçülen glikemik kontrol, mikroalbüminüriyi öngörmede kuvvetli bir prediktördür. Ne var ki; 20 yaş itibarıyla mikroalbüminüri gelişme riski, HbA1c değeri <8,5 olan ergenlerde bile %15 olarak bulunmuştur. Alman ergenlerde yapılmış olan büyük bir gözlem çalışmasında 11 ve 13 yıldan uzun süredir diyabet olan hastalarda dirençli mikroalbüminüri prevalansı sırasıyla %5 ve %10 olarak tesbit edilmiştir (Holl ve diğerleri, 1999). Mikroalbüminüri 11 yaş altındaki 3 çocukta ve ilginç olarak 5 yıldan daha az zamandır diyabet olan 12 çocukta tesbit edilmiştir. Yüz hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların diyabet tanısı aldığı ortalama yaş $6,5 \pm 3,5$ yaş ve ortalama diyabet süreleri ise $12 \pm 3,5$ yıl olarak bulunmuştur (Roe ve diğerleri, 1991). Ortalama HbA1c değeri <9 olan çocukların sadece %9,7'sinde mikroalbüminüri geliştiği tesbit edilmişken bu oran HbA1c değeri >9 olan hastalarda %43,7 olarak bulunmuştur.

Diyabet tanı yaşı ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Galler'den yapılmış olan gözlemsel bir çalışmada, 15 yaşından önce tanı alan çocukların, 21-25 yaş arasında tanı alan erişkinlerden daha kısa sürede proteinüri geliştirdikleri ve renal fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (Harvey ve Allagoa, 2004). Bu çalışmanın aksine, 15 yıldan uzun süredir diyabet olan 4414 hastanın

yer aldığı hasta kayıt sistemine dayalı iki Ulusal İsveç Çalışması'nda, ergenlikten önce tanı alan hastaların ergenlikten sonra tanı alan hastalara göre son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Svensson ve diğerleri, 2006). Beş yaşından önce diyabet geliştiren hiçbir hastada SDBY tesbit edilmemiştir. Bu bulgular daha sonra yapılmış olan başka bir İsveç Çalışması ile doğrulanmıştır (Mollsten ve diğerleri, 2010).

Tanı sonrası ilk iki yılda albümin atılımının mikroalbüminüri sınırına yakınlması ve diyabetin ilk 5 senesinde albümin atılımında beklenenin üzerinde bir artış görülmesi mikroalbüminüri gelişimi açısından risk taşır (Schultz ve diğerleri, 2000). Sigara, mikroalbüminürinin aşikar nefropatiye ilerlemesinde risk faktörüdür. Hipertansiyon da nefropati riskini artırır. Amerikan Diyabet Derneği 10 yaş üzerinde ve 5 yıldır diyabeti olan çocuklarda yılda en az bir kez mikroalbüminüri taramasını önermektedir (American Diabetes Association, 2011; Silverstein ve diğerleri, 2005). Yıllık tarama, spot idrar örneğinde albümin/kreatin oranının ölçülmesi ile yapılır. Eğer bu oran yüksek ise 12 veya 24 saatlik idrar örneği ile mikroalbüminüri doğrulanır. Mikroalbüminüri, ACE inhibitörü ile tedavi edilir. ACE inhibitörleri mikroalbüminüriyi geri çevirmede ve aşikar nefropatiye ilerlemeyi durdurmada etkilidir. Enalapril ve lisinopril çocuklarda güvenle kullanılabilir (Hilgers ve diğerleri, 2004). Anjiyotensin 2 reseptör antagonistlerinin çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Eşlik eden hipertansiyon veya dislipidemi varlığında agresif tedavi uygulanmalıdır.

Retinopati

Erişkinlerde yapılmış olan çalışmalar, uzun diyabet süresinin ve kötü glisemik kontrolün diyabetik retinopati gelişme riskini artırdığını göstermiştir. Çocuklardaki gözlemsel veriler bu risk faktörlerini doğrulamaktadır (Svensson ve diğerleri, 2004; Boghetti ve diğerleri, 1997; Holl ve diğerleri, 1998). 1991-1995 yılları arasında 5 yıl boyunca takip edilen 441 diyabetli çocuğun (medyan yaş 15,5 yıl ve medyan diyabet süresi 6,3 yıl) göz bulguları şu şekildedir (Holl ve diğerleri, 1998):

Oftalmolojik muayenede hastaların %16'sında proliferatif olmayan retinopati tesbit edilmiştir. Hastalardan 4'ünde ise daha ileri seviyede retinopati saptanmıştır. Retinal değişikliklerin tesbit edildiği anda medyan diyabet süresi 16,6 yıl olarak bulunmuştur. Kötü diyabet kontrolü olan hastaların iyi kontrollü olanlara göre daha kısa sürede retinopati geliştirdikleri gözlemlenmiştir. Retinopati tesbit edildikten sonra medyan hastalık süresi

HbA1c değeri $\geq 7,5$ olan hastalarda 15,5 yıl olarak HbA1c değeri $< 7,5$ olanlarda ise 18,3 yıl olarak verilmiştir.

Diyabetik retinopati gelişimi açısından tanımlanmış diğer risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve genetik yatkınlıktır (Danne ve diğerleri, 1998 (a); Danne ve diğerleri, 1998 (b), Verrotti ve diğerleri, 1999). Mikroalbuminüri ile birlikte hipertansiyon varlığı retinopati gelişimini hızlandırır (Verrotti ve diğerleri, 1999). Dirençli mikroalbuminüri renkli görmenin bozulması için bir risk faktörüdür (Verrotti ve diğerleri, 1995). Aşırı retinopati gelişmeden önce retinal mikrovasküler yapı bozulur (Sasongko ve diğerleri, 2010). Tip 1 DM'li hastalarda görülen retinal değişiklikler şunlardır (Aiello, 2003):

- Arka plan retinopatisi: Dilate retinal venüller, mikroanevrizmalar ve kapiller kaçak en erken retinal değişikliklerdir. Bu değişiklikler makulaya yakınsa görme keskinliğinde azalma görülebilir.
- Preproliferatif retinopati: Retinopatinin ikinci evresidir. Retinal mikroenfarktler oklüzyonun proksimalinde küçük alev şeklinde kanama odakları veya oklüzyonun distalinde pamuksu yumuşak eksudalar olarak görülür.
- Proliferatif retinopati: En ciddi değişikliktir. Retinal iskemi, yeni retinal damarların proliferasyonu, kanama, fibrovasküler proliferasyonun neden olduğu skarlaşma ve retina ayrılmayı içerir. Çocuk ve ergenlerde retinopati mevcutsa genellikle bu arka plan retinopatisi veya preproliferatif retinopatidir. Ortalama diyabet başlangıç yaşı 11 yaş olan çocukların katıldığı bir çalışmada ilk retinal değişiklikler ortalama 9 yıl sonra, klinik olarak belirgin retinopati ise 14 yıl sonra gelişmiştir (Danne ve diğerleri, 1998 (b)).

Erken geri dönüşümlü retinal değişiklikleri saptamak için tarama gereklidir. Tarama ile lazer tedavisi için aday olan ileri hastalık da saptanabilir. Lazer tedavisi zamanında yapılırsa hastalığın ilerlemesi ve görme kaybı önlenir. Amerikan Diyabet Derneği 10 yaşından başlayarak 3-5 yıldır diyabeti olan çocuklarda yıllık göz muayenesini önermektedir. İyi glisemik kontrol ile önce kötüleşme görülürse de zamanla arka plan retinopatisi geri dönebilir. Daha ileri vakalarda lazer tedavisi zamanında yapılırsa hastalığın ilerlemesi ve görme kaybı engellenir. Tarama aynı zamanda lazer tedavisinden fayda görebilecek ve böylece görme kaybının ve retinopatinin ilerlemesinin önlenileceği

hastaların ortaya çıkarılması açısından da faydalıdır. Hipertansiyon mevcut ise ACE inhibitörleri kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçların diyabetik nefropatidekine benzer şekillerde retinopatinin ilerlemesini de önlediği gösterilmiştir. Retinopati taraması üç yıl veya daha uzun süredir diyabet olan hastalarda 10 yaşından itibaren senede bir kez mutlaka yapılmalıdır (American Diabetes Association, 2011; Silverstein ve diğerleri, 2005).

Nöropati

Semptomatik diyabetik nöropati T1DM’li çocuk ve adolesanlarda nadir görülmesine rağmen nörolojik fonksiyonun subklinik bozulması pediatrik vakaların %68’inde bildirilmiştir (Bao ve diğerleri, 1999). Çocuklarda hem otonomik hem de periferik sinir sistemi etkilenebilir. Bozulmuş otonomik fonksiyonlar kalp hızı değişkenliğinin, postural kan basıncı kontrolünün, karanlığa pupiller adaptasyonun bozulmasını içerir. Puberte diyabetik kardiyak otonomik disfonksiyonun gelişimi için kritik bir zamandır (Muthu ve diğerleri, 2006). Bozulmuş periferik sinir sistemi fonksiyonları sinir iletimi ve duysal algılamayı içerir. Periferik nöropatinin en erken bulgusu distal duyu kaybıdır. Bu distal simetrik sensörimotor polinöropati eldiven çorap dağılımı gösterir. Sinir iletim çalışmaları subklinik motor nöropatinin duyu nöropatisinden daha yüksek prevalansı olduğunu göstermektedir (Bao ve diğerleri, 1999). Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi kötü glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi diyabetik nöropati riskini artırır. Tuning fork kullanarak vibrasyonun, 10 g monofilaman kullanarak basınç hissinin, 10 yaş üstü çocuklarda en az yılda bir kez taranması gereklidir.

Makrovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık (KVH)

Kardiyovasküler hastalık tip 1 DM’li erişkinlerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. 1990’lı yıllarda İngiltere’de yapılan bir çalışmada, Kardiyovasküler hastalıkların, diyabetli erişkin erkeklerde sağlıklı bireylerle kıyaslandığında 4 kat, diyabetli erişkin kadınlarda ise 8 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (Soedamah-Muthu ve diğerleri, 2006). Klinik olarak belirgin KVH çocukluk çağına nadir görülse de kardiyak fonksiyonlardaki ve serum lipid profilindeki bozukluklar, kardiyovasküler etkilenmenin diyabetin erken döneminden itibaren başladığını göstermektedir. Tip 1 DM’li çocukların hipertansiyon veya nefropati yokluğunda dahi var olan azalmış sol ventrikül boyutları ve

atım hacmi, metabolik olarak indüklenmiş bir kardiyomiyopatinin varlığını düşündürmektedir (Gotzsche ve diğerleri, 1996). Uzun süredir kötü kontrollü diyabetli çocuklarda miyokardiyal kontraktibilite azalma bildirilmiştir. Dahası mikrovasküler komplikasyonları olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre metiyonin yüklenmesi sonrası bir aterosklerotik risk faktörü olan homosistein seviyesinde daha fazla artış olduğu rapor edilmiştir. Dislipidemi ve aterosklerotik değişiklikler diyabetli çocuklarda sağlıklı çocuklarda olduğundan daha sık olarak görülmektedir ve bu bulgular kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. Tip 1DM'li 682 çocuğun lipid profillerini sağlıklı çocuklarla karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada, total kolesterol seviyesi >200 mg/dl olan diyabetli çocukların sayısının sağlıklılara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (%15,4 ve %11,2). HbA1c seviyesinin total kolesterol ve HDL olmayan lipid seviyeleri ile korelasyon gösterdiği de tesbit edilmiştir (Maahs ve diğerleri, 2005). Prepubertal T1DM'li çocuklarda (2-10 yaş) aile hikayesinde hiperkolesterolemi (total kolesterol >240 mg/dl) ve/veya 55 yaş altında geçirilmiş kardiyak olay varsa veya aile hikayesi bilinmiyorsa hiperlipidemi taraması yapılmalıdır. Çocuğun fazla kilolu olması durumunda da tarama önerilmektedir (American Diabetes Association, 2011; Silverstein ve diğerleri, 2005). LDL <100 mg/dl ise tarama 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tanı anında, pubertede ve 10 yaşından büyük olanlarda lipid taraması yapılmalıdır. LDL <100 mg/dl olanlarda tarama 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Glisemik kontrolü kötü olanlarda ise daha sık tarama yapmak gerekir. Hiperlipidemi tedavisi; diyet, egzersiz ve iyi bir glisemik kontrol ile yapılır. Diyetle yağ alımı sınırlandırılmalıdır ve Amerikan Kalp Derneği'nin önerdiği ikinci basamak diyet (diyetteki kolesterol <200 mg/gün ve doymuş yağ oranı <total kalori miktarının %7'si) alımı uygulanmalıdır. Ayrıca kan şekeri ve kilo kontrolü de sağlanmalıdır. Açlık lipid profillerine, uygun müdahaleden 3-6 ay sonra bakılmalıdır. Amerikan Diyabet Derneği diyabetli çocukları için hedef lipid değerlerini LDL <100 mg/dl, HDL >35 mg/dl, trigliserid <150 mg/dl olarak önermektedir. Diyet ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri LDL düzeylerini hedef düzeylere düşürmede başarılı olmazsa 10 yaş üzerindeki T1DM'lilerde LDL $\geq$ 160 mg/dl ise veya LDL 130-159 mg/dl arasında ve bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörü varsa lipid düşürücü ajanlarla farmakolojik tedavi uygulanabilir. Farmakolojik tedavide amaç LDL düzeyini 100 mg/dl'nin altına indirmektir. Tedavide ilk seçenek ise HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan statinlerdir.

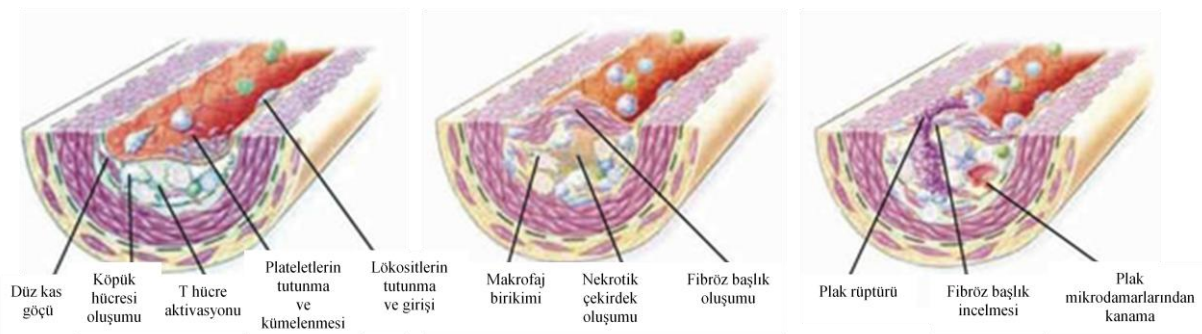
2.2. Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklarda en sık bulunan patogenezi aterosklerozdur. Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en sık sebebidir (Mallika ve diğerleri, 2007). Russell Ross ilk kez 1976 yılında aterosklerotik lezyonların gelişimine dair hala geçerli olan hipotezlerden biri olan “hasara yanıt” teorisini ileri sürmüştür (Ross ve Glomset, 1976)(Şekil 2). Bu hipotezde ileri sürülen erken anahtar faktör, arteriyel sistemdeki endotel hasarının, sitokin ve büyüme faktörleri ile uyarılmış proliferatif lezyonlara neden oluşudur (Mallika ve diğerleri, 2007). Sözü geçen endotel hasarına ise ateroskleroz için tanımlanmış olan risk faktörleri yol açmaktadır (Goff ve diğerleri, 2013) (Çizelge 2.6)

Çizelge 2.6. Erişkinlerde aterosklerotik risk faktörleri

Konvensiyonel risk faktörleri
Yaş (erkeklerde >45 yaş, kadınlarda >55 yaş)
Erken kalp hastalığı aile öyküsü
İrk
Değiştirilebilir risk faktörleri
↑ kan kolesterol seviyeleri (özellikle LDL)
Hipertansiyon
Sigara
Diyabet
Obezite
Sedanter yaşam
Metabolik Sendrom
Mental stres ve depresyon
Yeni risk faktörleri
↑CRP
↑Lipoprotein a
↑Homosistin
↑Küçük yoğun LDL partikülleri
↑Fibrinojen

Bu risk faktörleri ile karşılaşan endotelde meydana gelen hasar sonrasında, plateletlerin hasarlı endotele artmış adezyonu ve agregasyonu ve bunu takiben monositlerin damar duvarının içine (intima) nüfus etmesi ve proliferasyonu gerçekleşir (Mallika ve diğerleri, 2007). Mononükleer hücrelerin endotele adezyonu yağlı çizgilenmelerin öncesinde gelişen anahtar başlangıç hadisesidir (Goff ve diğerleri, 2013). Damar duvarı içine giren monositler lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşüp yağlı çizgilenmeleri oluştururlar (Gimbrone ve diğerleri, 1995). Yağlı çizgilenmeler aterosklerozun erken lezyonlarıdır ve zararsızdırlar (Rothe ve diğerleri, 1996). Ancak bazı bireylerde ve belirli arter bölgelerinde lipid birikmeye devam eder ve ekstrasellüler hale gelir. Bu aşamada makrofajların sayısı artar, düz kas ile bağ dokusu proliferasyonunu fibromusküler bir başlık oluşturmaya çalışır (Şekil 2A). İntimanın üzerine çıkan bu lezyona fibröz plak denir (Şekil 2B). Monositler ve T lenfositler gelişen aterosklerotik plaklarda baskın olarak bulunan inflamatuvar hücrelerdir. Daha sonraki yıllarda kabarık lezyonlar boyut ve uzanım olarak büyürler ve arterin lümenine ulaşırlar. Fibromusküler başlık kırılgan hale gelir ve yırtılmaya yüz tutar, altındaki lipidden zengin nekrotik debris kanı vermeye başlar (Şekil 2.2 C). Bu plak yırtıldığında trombus oluşur ve lümeni tıkayarak tutulan organın iskemisine neden olur. Bu hadise koroner arterlerde oluşursa koroner arter hastalığına (anjina, miyokard enfarktı, ani kardiyak ölüm), karotis veya serebral arterlerde oluşursa inme, bacaklardaki arterlerde oluşursa gangrene neden olur (Strong ve diğerleri, 1992).



Şekil 2.2. Aterosklerozun seyri (McGill ve diğerleri, 2000)

Genellikle KVH'nın klinik belirtileri orta yaşlarda başlar. Ancak yapılan çalışmalar aterosklerotik gelişimin çocukluk döneminde başladığını ortaya koymuştur. Aterosklerotik plakların yağlı çizgilenmelerinin öncülleri, aortik intimada 3 yaşında, koroner arterlerde ise ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır (McGill ve diğerleri, 2000).

2.2.1. Çocuk ve Ergenlerde Ateroskleroz Gelişimi

Çocukların büyük çoğunluğunda, aterosklerotik vasküler değişiklikler hafif düzeydedir ve sağlıklı yaşam şekli ile en düşük seviyede tutulabilir ve hatta önlenabilir. Ancak bu aterosklerotik süreç bazı çocuklarda KVH ile ilişkili birtakım tanımlanmış risk faktörlerinin varlığında (ör, obezite ve hipertansiyon) ve/veya hastalıklarda (diyabet ve Kawasaki Hastalığı) normalden daha hızlı seyredebilir (Ford, 2003; national heart, lung, and blood institute, 2011).

Erişkinlerde yapılmış olan birçok büyük prospektif populasyon bazlı çalışma ile kardiyovasküler sistem hastalıklarına yol açan birtakım aterosklerotik risk faktörleri tanımlanmıştır. (Çizelge2.6). Çocuklarda bu risk faktörlerini KVH ile doğrudan ilişkilendirebilecek veriler sınırlıdır. Çocuklarda ateroskleroz açısından birtakım risk faktörlerinin varlığı, çocuklardaki otopsi verilerine ve aterosklerozundolaylı ölçümlerine(KİMK) dayandırılmıştır. Buna ek olarak longitudinal çalışmalar, çocukluk çağındaki kan basıncı, serum lipid seviyeleri ve vücut kitle indeksi ölçümlerinin orta yaşta tekrar değerlendirilen bu parametreler ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini tesbit etmiştir (Juhola ve diğerleri, 2011). Sonuç olarak çocukluk döneminde KVH riski taşıyan çocuklar erişkin dönemde de büyük ölçüde bu riski taşımaya devam etmektedirler.Birtakım hastalıkların varlığında (ailevi hiperkolesterolemi, diyabet ve böbrek yetmezliği) çocuklar erken yaşta prematür ateroskleroz ve KVH geliştirmeye daha fazla meyillidirler.Hatta bu çocuklardan bazıları, çocukluk veya ergenlik döneminde bile kardiyovasküler olay geliştirebilirler.

Amerika’da 1999-2008 yılları arasında 12-19 yaş arası 3383 ergende yapılan National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) çalışmasında bu gençlerde aşağıda belirtilen KVH risk faktörleri tesbit edilmiştir(May ve diğerleri, 2012).

- Prehipertansiyon/hipertansiyon - % 14
- Sınırdaki yüksek veya yüksek LDL kolesterol - % 22
- Düşük HDL kolesterol - % 6
- Prediyabet/diyabet - % 15

1988 – 1994 yılları arasında NHANES III çalışmasında yer alan katılımcıların (12-39 yaş arası) verilerini kullanarak yapılan bir başka çalışmada; yaşa, cinsiyete ve etnisiteye göre düzeltilmiş çok değişkenli analizde; diyabet, santral obesite ve sigara içme gibi KVH risk

faktörleri, 55 yaş öncesi artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur(Saydah ve diğerleri, 2013).

Çocukluk yaş grubunda tanımlanmış aterosklerotik risk faktörleri; kilo fazlalığı, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalıktan ölüm öyküsü, sigara dumanı maruziyeti ve diyabet ve böbrek yetmezliği gibi birtakım hastalıklardır(Çizelge2.7).

Çizelge2.7. Çocuklarda aterosklerotik risk faktörleri (Saydah ve diğerleri, 2013)

Konstitusyonel risk faktörleri

Ateroskleroz aile öyküsü

Yaş

Cinsiyet

Yaşam şekli/Davranışlar

Sedanter yaşam

Beslenme şekli

Sigara maruziyeti

Perinatal maruziyetler

Fizyolojik

Hipertansiyon

Hiperlipidemi

Obezite

Bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci

Hastalıklar

Tip 1 ve tip 2 diyabet

Kronik/son dönem böbrek yetmezliği

Geçirilmiş kalp transplantasyonu

Koroner arter anevrizması ile birlikte Kawasaki Hastalığı

Kronik inflamatuvar hastalık (ör, juvenile romatoid artrit, kronik inflamatuvar barsak hastalığı)

Kanserden sağ kalanlar

Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu

Nefrotik sendrom

Çocukluk yaş grubunda aterosklerotik süreci hızlandıran ve bu nedenle erken yaşta KVH riskini arttıran hastalıklar arasında tip 1 diyabette yer almaktadır.

2.2.2. Çocuk ve Ergenlerde Tip 1 Diyabet - Ateroskleroz İlişkisi

Tip 1 DM’li ergenlerde, hızlanmış aterosklerotik değişikliklerin varlığı, otopsi bulgularıyla ve artmış KİMK’yı gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır (Saydah ve diğerleri, 2013; McGill ve McMahan, 1998). Özellikle kötü kontrollü diyabeti olan çocuklarda bu değişiklikler daha erken dönemde başlamaktadır. Jarvisalo ve ark. 50 T1DM’li çocukta (ortalama yaş 11 ± 2 yıl) KİMK’yı değerlendirmişler ve elde ettikleri sonuçları sağlıklı çocukların ($n=35$) ölçümleri ile karşılaştırmışlardır (Jarvisalo ve diğerleri, 2002). Araştırmacılar, hasta grubunda, ortalama KİMK’yı, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır ($0,47 \pm 0,04$ vs $0,42 \pm 0,04$ mm, $p < 0,0001$). Multivaryat analizde ise yüksek kan basıncı ve artmış LDL kolesterol seviyeleri, KİMK ile korelasyon göstermiştir.

Her ne kadar çocuk ve ergenler aterosklerozun klinik bulgularını sergilemeseler de; önemli sayıdaki diyabetik çocuk ve ergenlerde vasküler hastalığın subklinik bulguları ortaya çıkabilir. Erken teşhis, glisemik kontrolün iyileştirilmesi gibi tıbbi müdahalelere olanak sağlayarak damar hastalığının tamamen iyileşmesini sağlayabilir veya daha fazla ilerlemesini geciktirebilir.

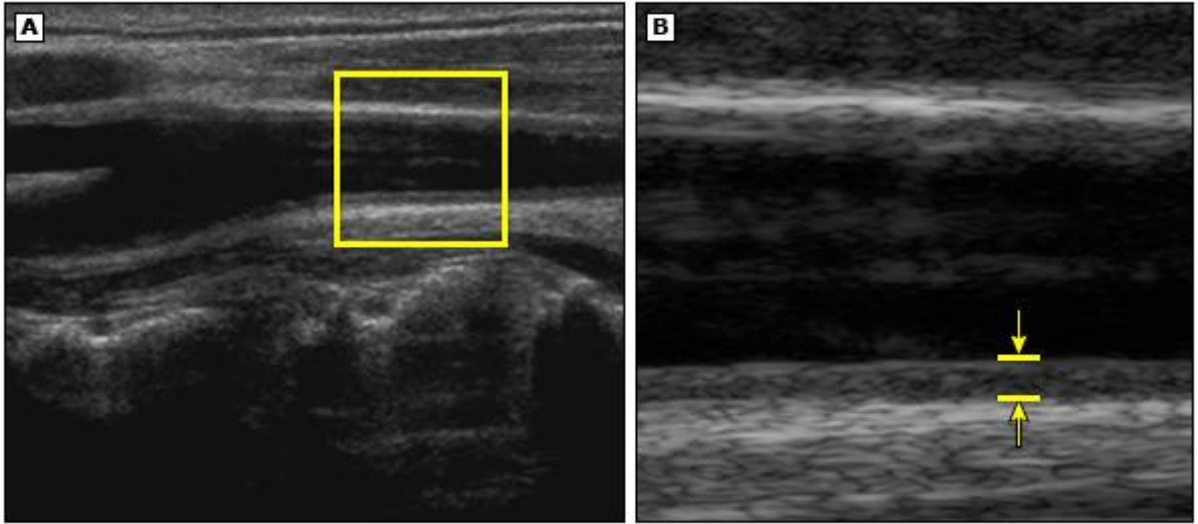
2.2.3. Aterosklerozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Kardiyovasküler hastalıklar açısından aterosklerozun görüntülenmesinin tanıda gelinebilecek son nokta olabileceğinden hareketle, ateroskleroz görüntüleme tekniklerinde son otuz yılda ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Aterosklerozun görüntülenmesinin neden faydalı olabileceğini gösteren en önemli kanıt, ergenlerde yapılmış olan otopsi çalışmalarının aterosklerozun yaşamın erken dönemlerinden itibaren var olduğu gerçeğini ortaya koymasıdır. Sonuç olarak, görüntüleme yoluyla erken aterosklerotik değişikliklerin tespit edilmesi ileride gelişebilecek muhtemel KVH’ları öngörmede faydalı olacaktır. Kullanılmakta olan farklı yöntemlerle, damardaki anatomik değişiklikler [ör, artmış intima medya kalınlığı (İMK) ve koroner kalsifikasyon], fizyolojik değişiklikler (azalmış akım aracılı vazodilatasyon) ve mekanik değişiklikler (ör, azalmış arteriyel gerilebilirlik) saptanabilmektedir (Groner ve diğerleri, 2006).

Ultrason ile KİMK ölçümü

Görüntüleme: Büyük yüzeyel arterlerden özellikle karotis arterler, yüksek çözünürlükte B-mod (parlaklık modu) ultrason ile yüzeyel ve vasküler yapılar için olan lineer erey dönüştürücü kullanılarak görüntülenebilir (frekans 5-15 MHz arası). Bu dönüştürücülerle elde edilen çözünürlük 0,044 mm aksiller ve 0,25 mm lateral sırasındadır. Bu sayede İMK ölçümleri yapılabilir ve ultrason görüntüleri sağ ve sol distal ana karotis arterlerin yakın ve uzak duvarlarından, karotis ayrimından ve internal karotis arterin proksimal segmentlerinden elde edilebilir. Bu nedenle, bir hastadaki KİMK ölçümleri, farklı açı ve segment görüntülerinden elde edilen İMK ölçümlerinin bir bileşimidir (De groot ve diğerleri 2008; Meuwese ve diğerleri 2009).

Ölçüm tekniği: Karotis intima medya kalınlık ölçümleri için, karotis arterlerin longitudinal görüntüleri elde edilir. Karotis arterin lumen-intima arayüzeyi ile medya-adventisya arayüzeyi arasındaki mesafe ölçülür (Şekil 2.3). Tipik olarak, normal ana karotisin KİMK 10 yaşta yaklaşık olarak 0,4-0,5 mm'dir ve 4. dekattan itibaren 0,7 mm'nin üzerine çıkar. Arteryal duvarlar oldukça küçük yapılar olduğu için, KİMK ölçümlerinin deneyimli radyologlarca yapılması gerekir.



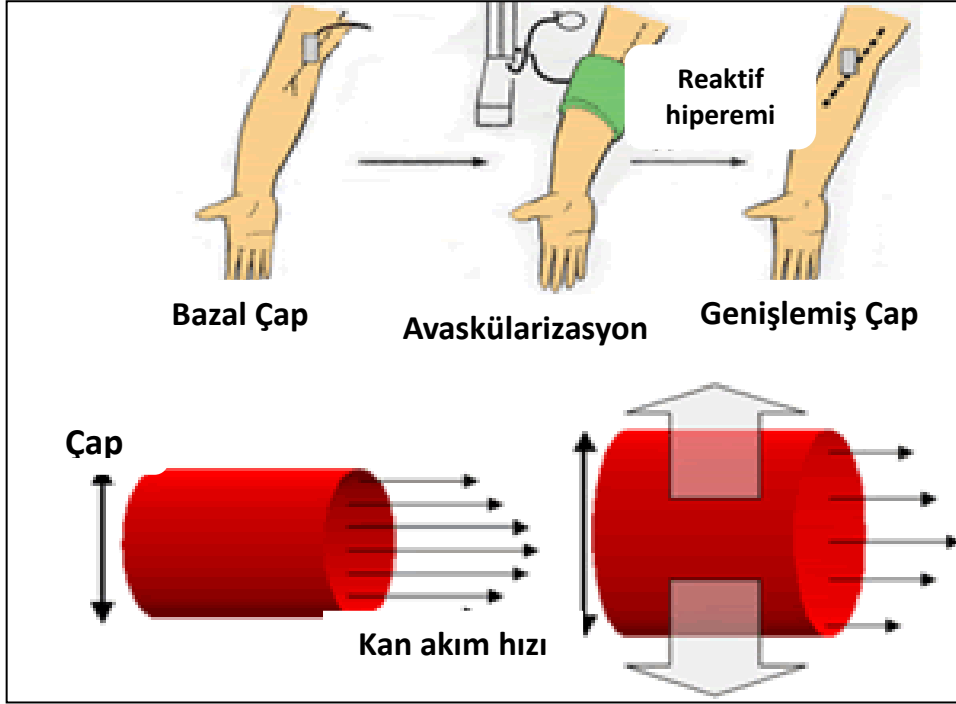
Şekil 2.3. KİMK ölçümü. Semptomatik kardiyovasküler hastalığı olan tip 1 diyabetli 35 yaşında erkek hastanın B-mod ultrasonografik görüntüsü (görüntü A). Genişletilmiş yüksek çözünürlüklü 1.2x1.2 cm'lik görüntü, karotis intima medya kalınlığı ölçümü için kullanılmıştır. Oklarla gösterilen lumen intima yüzü ve medya adventisya yüzü arasındaki mesafe bu yüksek riskli hastada artmış şekilde 1,12 mm olarak ölçülmüştür (yaş ve cinsiyete uygun referans aralık 0.55-0,65 mm'dir) (görüntü B) (www.uptodate.com)

Akım aracılı dilatasyon ölçümü (FMD)

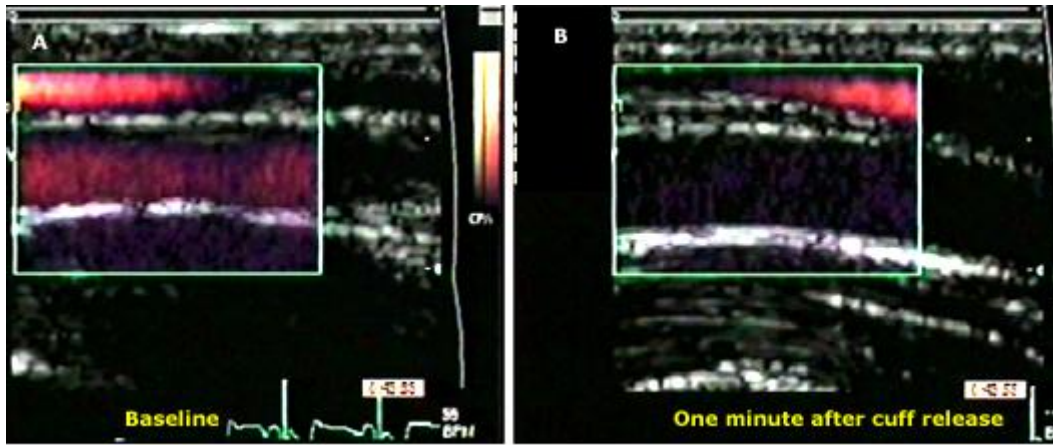
Önceleri, vasküler endotelial tabakanın, kanın içerdiği bileşenlere karşı yalnızca eylemsiz bir bariyer görevi gördüğü düşünülmekteydi. Ancak zaman içerisinde elde edilen veriler, endotel tabakasının kan ile diğer tüm dokular arasında etkileşimi sağlayan biyolojik olarak aktif bir organ olduğunu göstermiştir. Arter ve venleri döşeyen bu tek sıra endotel tabakası, kan ve trombojenik subendotelial dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, endotel hücreleri; tonusu, büyümeyi, hemostazı ve inflamasyonu dolaşım sistemi boyunca yönetmektedir. Bu nedenle, vasküler endotele gelecek herhangi bir hasar, ateroskleroz gelişiminde kritik öneme sahip olan, aşırı inflamatuvar (monosit adezyonu ve trombosit agregasyonu) ve fibroproliferatif cevabın oluşmasına yol açacaktır. Bazal şartlar altında endotel tabakası salgıladığı NO ve prostosiklin gibi vazodilatör maddeler sayesinde damarı nispeten genişlemiş halde tutar. Aterosklerotik risk faktörleri ve toksik çevre endotelin antiaterojenik özelliklerini zayıflatmaktadır. Yapısal ve klinik ateroskleroz gelişmeden önce endotelial fonksiyonlardaki bu zayıflamanın aterogenezi başlatıcı olay olduğu düşünülmüş ve bu nedenle aterosklerozun erken bulgusu olan endotel fonksiyon bozukluğu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Buradan yola çıkarak 1992’de Celermajer ve arkadaşları femoral ve brakial arterde dolaylı olarak NO cevabını değerlendirmek amacıyla akım aracılı vazodilatasyon veya bir diğer deyişle flow mediated dilation (FMD) yöntemini geliştirmişlerdir (Celermajer ve diğerleri, 1992). Bu teknikte geçici arteriyel oklüzyon yoluyla reaktif hiperemi uyarılarak endotel fonksiyonu ölçülür ve ultrason ile kan damarı çapında meydana gelen izafi artış değerlendirilir. Endotelial fonksiyon bozukluğu olan hastalar, düşük NO biyoyararlanımına sahiptirler ve kan damarlarının genişleyebilme kapasitesi normal endotel fonksiyonuna sahip bireylere göre daha düşüktür (Nohria ve diğerleri, 2006).

Akım aracılı dilatasyon testi genellikle brakial arter veya femoral arterden yapılır. Brakial arterden yapılan testte antekübital çukurun yaklaşık 5 cm üzerinden yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason probu ile brakial arter çapı ölçülür (bazal ölçüm). Ardından ön kola takılan tansiyon aleti 250 mmHg’ye kadar (genellikle) şişirilerek brakial arter oklüde edilir ve 4-5 dakika kadar beklenir (Vogel ve diğerleri, 2000). Daha sonra manşon

indirilerek oklüzyon ortadan kaldırılır ve brakiyal arter çapı 5 dakika boyunca ölçülür (Şekil 2.4). Akım aracılı dilatasyon; oklüzyon ortadan kaldırıldıktan sonra ölçülen damar çapının bazal arter çapından çıkarılması ve bu değerin bazal arter çapına bölünmesi ile hesaplanır (arter çap değişikliği/bazal arter çapı %). Damarda maksimum genişleme manşon gevşetildikten sonra genellikle 1-2 dakika içerisinde elde edilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.4. Akım aracılı dilatasyon (FMD) tekniği (www.hivandhepatitis.com)



Şekil 2.5. FMD ölçümünün ultrasonografik görüntüsü. Brakiyal arterin manşon şişirilmeden önceki bazal ultrason görüntüsü (görüntü A) ve manşon gevşetildikten sonra 1. dakikadaki görüntüsü (görüntü B). Manşonun gevşetilmesi, brakiyal arterin %10 oranında akım aracılı genişlemesi ile sonuçlanmıştır (www.uptodate.com)

Bu yöntemin en büyük avantajı, invaziv olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomu olmayan vakalarda tarama amaçlı kullanılabilir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır.

Literatürde, FMD tekniği ile çocuklarda erken ateroskleroz bulgularını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. 333 İngiliz çocuğun (9-11 yaş) yer aldığı şu ana kadar yapılmış olan en büyük populasyon bazlı FMD çalışmasında oklüzyondan 60 saniye sonra ölçülen ortalama FMD değeri $4,7 \pm 4,3$ olarak bulunmuştur (Leeson ve diğerleri, 1997). Jarvisalo ve ark.'nın 105 sağlıklı Finli çocukta yaptıkları çalışmada ise ortalama maksimal FMD $7,7 \pm 4$ olarak bulunmuştur (Jarvisalo ve diğerleri, 2002). Yaşları 24-39 yıl arasında 2109 Finlandiyalı erişkinin katıldığı başka bir geniş katılımlı çalışmada ise ortalama FMD %'si erkeklerde $7,0 \pm 4,0$, kadınlarda ise $8,8 \pm 4,6$ olarak saptanmıştır (Juonala ve diğerleri, 2005)(81). Şu ana kadar yapılan az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkması çocuklarda normal FMD değerleri ile ilgili olarak tam bir konsensus sağlanamamasına yol açmıştır (Jarvisalo ve diğerleri, 2004).

FMD'nin, aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılan brakial veya koroner arterden yapılan invaziv endotelial fonksiyon testleri ve ultrason ile karotis intima media kalınlığı ölçümleri gibi diğer birtakım yöntemlerle kuvvetli korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Singh ve ark.tarafından ortalama yaşı $15 \pm 2,4$ yıl ve ortalama diyabet süresi $6,8 \pm 3,9$ yıl olan 31 tip 1 DM'li hasta ve 35 sağlıklı kontrolden oluşan grupta endotelin fonksiyonel ve anatomik olarak FMD ve KİMKölçümü ile değerlendirildiği çalışmada hasta grubunda FMD'de azalma saptanırken KİMK sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Sing ve diğerleri, 2003). Bu çalışma ile tip 1 DM'li hastalarda endotelial disfonksiyonun DM'nin başlangıcından sonraki ilk dekadda geliştiği daha da önemlisi bu değişikliklerin KİMK artışı belirmeden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (Sing ve diğerleri, 2003).

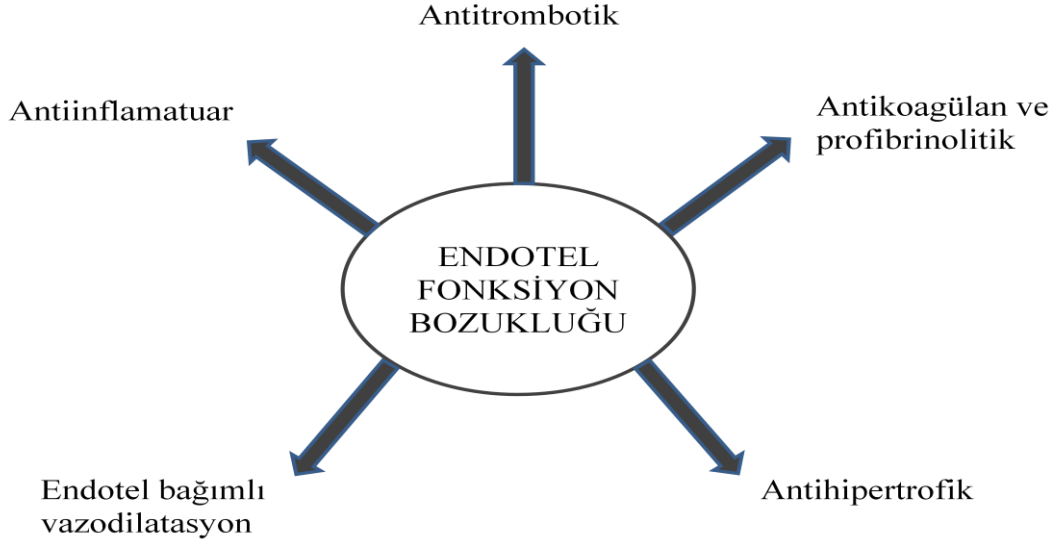
Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit birçok dokuda hücrel ve fizyolojik işlevlerin düzenlenmesini sağlayan önemli bir sinyalizasyon molekülüdür (Marsh ve Marsh, 2000). Bu molekülün rolü ilk olarak vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumlu ajanların tanımlanması çalışmaları

sırasında keşfedilmiştir. Bu ajan önceleri endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilmiş ve EDRF'nin diğer birçok sinyalizasyon molekülü gibi protein benzeri bir yapıya sahip olabileceği düşünülmüştür. Son 20 senede bu konu bilimsel alandaki popüleritesini katlayarak arttırmıştır. Sonuç olarak EDRF'nin aslında bir protein değil, oldukça reaktif bir gaz olan nitrik oksit olduğu gerçeğinin keşfi, Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro ve Ferid Murad'a 1998 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (Marsh ve Marsh, 2000; Bian ve Murad, 2003). Nitrik oksit çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Bir atom nitrojen ve oksijenden oluşmuş, çiftleşmemiş elektronu bulunan küçük 30 Da ağırlığında yüksüz bir moleküldür. Nitrik oksitin bu özellikleri, onu ideal bir molekül haline getirir ve bu sayede NO; oksijen, süperoksit radikalleri ve geçiş metalleriyle (demir, bakır, kobalt, manganez gibi) reaksiyona girer. Nitrik oksit, küçük bir molekül olması nedeniyle membranlardan serbestçe geçebilir. Yüksek derecede reaktif olan NO, suda çok az çözünebilir bir gazdır. Nitrik oksit dokuda, 10-60 saniyelik kısa bir yarı ömrü vardır. Daha sonra nitrite parçalanır (Hakim ve diğerleri, 1996; Lowenstein ve diğerleri, 1994). Kardiyovasküler koruyucu etkisi olan NO; nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-arjinininden sentezlenir. Aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre NOS'un üç izoformu tanımlanmıştır (Siekmeier ve diğerleri, 2008):

- 1- endotelyal NOS (eNOS)
- 2- nöronal NOS (nNOS)
- 3- indüklenebilir NOS (iNOS).

Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. Endotelyal NOS tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. Nitrik oksit, endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Nitrik oksitin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri (Siekmeier ve diğerleri; 2008)

Sonuç olarak endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan molekül NO'dur. Hiperhomosistinemide olduğu gibi aterosklerotik lezyonların gelişiminde kilit mekanizmalardan biri olan endotel işlevinin bozulmasında, bu fonksiyonların devamını sağlayan NO'nun miktarında veya biyoyararlanımında bir azalma olacağı aşîkardır. Endotelyal NOS'u inhibe etmek suretiyle Nitrik oksit miktarını azaltarak bozulmuş endotel fonksiyonuna yol açabileceği ileri sürülen bir diğer molekül ise endoglin'dir (Nachtigal ve diğerleri, 2012).

2.2.4. Endoglin

Endoglin bir tip 1 membran glikoprotein olup hücre yüzeylerinde transforming growth factor beta (TGF β) tip III reseptör kompleksinin bir parçası olarak işlev görmektedir. Son 30 yılda yapılan çalışmalar kardiyovasküler homeostazın sağlanmasında, endoglinin, önemli roller üstlendiğine işaret etmektedir (Nachtigal ve diğerleri, 2012; Kapur ve diğerleri, 2013). İnsan endoglin molekülünde meydana gelen mutasyonların, otozomal dominant kalıtılan bir vasküler displastik sendrom olan HHT'yeyol açtığı tesbit edilmiştir (McCallister ve diğerleri, 1994). Endoglinden yoksun farelerin (Eng^{-/-}) bozulmuş kardiyovasküler gelişime bağlı embriyolojik hayatın 10-11,5. gününde yaşamlarını yitirdiği görülmüştür (Li ve diğerleri, 1999). Endoglin ekspresyonunun, insan aterosklerotik plaklarında ve balon anjiyoplasti aracılı vasküler hasar modellerinde arttığı gösterilmiştir (Conley ve diğerleri, 2000; Botella ve diğerleri, 2002). Prostat, kolon ve meme gibi neovaskülarizasyona giden tümörlerde endoglin belirgin şekilde yüksek

bulunmuştur (Li ve diğerleri, 2001). Son olarak kalp yetmezliğinde ve miyokard infarktüsünde endoglinin kardiyak remodelingi düzenlediği gösterilmiştir (Kapur ve diğerleri, 2012). Artık birçok hastalıkta TGF β süperaillesinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Endoglin 180 kDA ağırlığında disülfid bağlı subünitelerden oluşan homodimerik integral membran proteinidir (Bernabeu ve diğerleri, 2007). Endoglinin kendisi intrinsik kinaz aktivitesine sahip değildir. Ancak TGF β 1'e yanıt olarak sitozolik uç, serin ve treonin kinazlar tarafından fosforile edilebilir. Endoglinin fosforilasyon durumu, endoglinin sublokalizasyonunu ve selüler migrasyonunu etkileyebilir. Endoglini kodlayan gen 9. kromozoma yerleşmiştir ve 15 ekzondan oluşur. Bunlardan 13 tanesi proteinin ekstraselüler kısmını kodlar (Fernandez-ruiz ve diğerleri, 1993). Farede ve domuzda bulunan endoglin, insan endoglini ile %70 oranında homoloji gösterir (St-jacques ve diğerleri, 1994). Endoglinin iki izoformu tanımlanmıştır. Bu izoformlar, sitozolik uçlarının sırasında farklılık gösterirler. L-izoformunda (baskın izoform), sitozolik uç 47 aminoaside sahiptir. S-izoformda ise (minör izoform) sitozolik uç 14 amino asidden oluşur (Nachtigal ve diğerleri, 2012). Birtakım fonksiyonlarda da her iki izoform bazı farklılıklar gösterir. Genelde L-endoglin proanjiojenik etkilere sahipken, S-endoglin antianjiojenik özelliklere sahiptir. Ayrıca S-endoglin, L-endoglinin etkisinin tersine, eNOS ekspresyonunu azaltır. Yaşlılığa bağlı kardiyovasküler sistem bozukluklarının gelişiminde de S-endoglinin katkısının olduğu ileri sürülmektedir (Blanco ve diğerleri, 2008).

Endoglin ekspresyonu esas olarak damar duvarı hücreleriyle (endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, fibroblastlar ve vasküler düz kas hücreleri) sınırlıdır. Hipoksi veya damar hasarı gibi patolojik durumlarda endoglinin damar duvarındaki ekspresyonu artar. Bunun yanısıra endoglin ekspresyonu; kardiyovasküler sistem gelişimi, damar gelişimi, anjiogenez ve vasküler homeostaz ile de ilişkilidir (Lopez-novoa ve Bernabeu, 2010).

Aterosklerozun patogenezinde endotel hücreleri önemli bir rol oynar. Artmış inflamatuvar hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu, protrombojenik durum ve bozulmuş vazodilatasyon özellikleri ile karakterize endotelial fonksiyon bozukluğu, aterogenezin tüm aşamalarında çok önemlidir (Higashi ve diğerleri, 2009). Bunun yanısıra, endoglinin aort endotelinde de eksprese olduğu gösterilmiştir (Nachtigal ve diğerleri, 2009).

Düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks üretimini arttırarak aterosklerotik plakların büyümesinden, bunu yanısıra kollajen üretimini ve fibröz başlık oluşumunu sağlayarak ilerlemiş aterosklerotik plakların stabilizasyonundan sorumludur (Trostdorf ve diğerleri, 2005). Düz kas hücreleri tarafından eksprese edilen endoglin, TGF β 'nın inhibe ettiği düz

kas hücre migrasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (Nachtigal ve diğerleri, 2012).

Endoglinin endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından eksprese olması aterogenezdaki rolünü desteklemektedir. Ancak aydınlatılması gereken nokta, bu rolün, pro-aterojenik mi yoksa antiaterojenik mi olduğudur.

Conley ve ark. endoglin ekspresyonunu insan aterosklerotik plaklarında çalışmıştır (Conley ve diğerleri, 2000). Endoglin ekspresyonu aterosklerotik olmayan normal aortalarda oldukça düşük bulunmuştur. Luminal endotelde veya düz kas hücrelerinde tesbit edilmemiştir. Ekspresyonunun sadece adventisyal mikrodamarları döşeyen endotel hücreleri ile sınırlı olduğu görülmüştür. Diğer yandan, düz kas hücreleri, düz kas hücre morfolojisinden ve lökosit infiltrasyonundan bağımsız şekilde, ilerlemiş aterosklerotik plaklarda güçlü endoglin ekspresyonu bulunmuştur.

Piao ve Tokunaga ise normal arterlerde zayıf endoglin ekspresyonunu, aortadaki aterosklerotik plaklarda ise TGF β 1 ve TGF β RII ekspresyonu ile birlikte kuvvetli endoglin ekspresyonunu göstermişlerdir (Piao ve tokunaga, 2006). Bunun yanısıra, erken aterosklerotik lezyonlarda ilerlemiş lezyonlara göre makrofaj, düz kas ve endotel hücrelerinde daha fazla endoglin ekspresyonu tesbit etmişlerdir.

Li ve ark.ise karotis ve koroner arterlerdeki ileri seviyedeki aterosklerotik lezyonların neodamarlarında, erken lezyonlara göre daha kuvvetli endoglin ekspresyonu tanımlamışlardır(Li ve diğerleri, 2006). Bot ve ark.ise plak içindeki damarlarda (endotel hücreleri), makrofajlarda ve düz kas hücrelerinde endoglin ekspresyonunu göstermişlerdir(Bot ve diğerleri, 2009). Yüksek miktarda kollajen ve az miktarda trombüs içeren plaklarda endoglin ekspresyonunu daha yüksek seviyede bulmuşlardır. Bu nedenle araştırmacılar endoglin ekspresyonunun daha kararlı bir plak yapısı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Endoglinin çözünebilir formu olan S-endoglin, endoglinin membrandaki ekstrasellüler ucunun‘membran tip metalloproteaz 1’ enzimi aracılığıyla ayrılması sonucu oluşur ve bu molekül gebelikte hipertansiyon ile karakterize bir hastalık olan ‘preeklampsı’deki endotel fonksiyon bozukluğundan ve plasental dolaşımdaki ağır değişikliklerden sorumludur. S-endoglin düzeyi; yüksek kardiyovasküler riske sahip hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda; hiperglisemi, artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı, basınç dalga hızı ve sol ventrikül hipertrofisi ile korele bulunmuştur (Blazquez-medela ve diğerleri, 2010).

Aterosklerozlu ve hiperkolesterolemili hastalarda serum endoglin seviyelerini inceleyen birtakım çalışmalar mevcuttur. Blann ve ark.ilk kez hiperkolesterolemili hastalarda S-

endoglin seviyesini yüksek bulmuşlardır (Blann ve diğerleri, 1996).Buradan yola çıkarak S-endoglin seviyelerinin endotel hasarı veya fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Blaha ve ark. ise hiperkolesterolemili hastalarda aferez sonrası S-endoglin seviyelerini aferez öncesine göre daha düşük bulmuşlardır (Blaha ve diğerleri, 2008). Ancak S-endoglin seviyesi kolesterol seviyesi ile korelasyon göstermemiştir.Sonuç olarakazalmış S-endoglin seviyesinin, aferez yöntemi ile aterojenik maddelerin uzaklaştırılması sonrasıendotel fonksiyon bozukluğundaki iyileşmenin ve immün sistemdeki azalmış aktivasyonunun bir belirtisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan Li ve ark. (Li ve diğerleri, 2000)ise ağır koroner hastalığı olan hastaların S-endoglin ve TGFβ1 (kuvvetli vazodilatör) seviyelerini kontrollere göre daha düşük tesbit etmişlerdir. Bu durumu ise dolaşımdaki artmış S-endoglin/TGFβ1 kompleksi oluşumuna bağlamışlardır. Sonuç olarak, aterogenezin erken aşamalarında endotel hasarına bağlı S-endoglin seviyelerinin yüksek olduğunu, koroner arterde daha ağır seviyedeki aterosklerotik lezyonların varlığında ise bu molekülün seviyesinin düştüğünü belirtmişlerdir. Hiperkolesteroleminin yanısıra miyokard infarktüsünde veya plak rüptüründe de S-endoglin molekülünün serum seviyesinin değiştiği gösterilmiştir. Yine bu molekülün kronik koroner hastalığına sahip bireylerde kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabilecek yeni bir belirteçolabileceği ileri sürülmüştür (Ikemoto ve diğerleri, 2012). Yakın zamana kadar yapılmış olan çalışmalar, kan damarlarındaki endoglin ekspresyonunun; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlardaki neoanjiogeneze, plak stabilizasyonunda, anti-inflamatuvar işlevlerde ve endotel fonksiyon bozukluğunun sınırlandırılmasında rol oynadığını göstermektedir. Bunlara ek olarak, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon artmış kan S-endoglin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Nachtigal ve diğerleri, 2012). Diyabetli hastalarda kanda artmış çözünebilir endoglin seviyelerinin damar duvarında TGFβ sinyalizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Blazquez-medela, 2010). Böylece endotel fonksiyon bozukluğunda, aterosklerozda ve sonuç olarak koroner arter hastalığı gelişiminde önemli olabilecek bir mekanizma tanımlanmıştır. Çözünebilir endoglin seviyesinin ölçümü aterosklerotik sürecin ilerleme hızı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi anlamında yol gösterici olabilir. Bu nedenle kardiyovasküler sistem ile ilgili birçok hastalıkta tedavi açısından endoglinin potansiyel bir hedef haline gelebileceği düşünülmektedir.

Endoglin-nitrik oksit ilişkisi

Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), endotel tarafından NO üretiminden sorumlu anahtar bir enzimdir. Endotelyal koruma ile ilgili olarak ekspresyonu ve aktivitesi çok önemlidir. Azalmış aktivitesi, aterogenezde anahtar basamak olan endotel fonksiyon bozukluğu gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. In vitro ve in vivo olarak endoglin ile eNOS arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Jerkic ve ark.farelerde endoglin ekspresyonunun eNOS ekspresyonu ile kuvvetli şekilde ilişkili olduğunu tesbit etmişlerdir. Endoglin haployetersiz farelerde (Eng^{+/-}) yetersiz eNOS seviyesinin bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona yol açtığını göstermişlerdir (Jerkic ve diğerleri, 2004). Buna ek olarak eNOS aracılığı NO endoglin bağımlı anjiogenezde rol oynuyor gözükmemektedir. Toporsian ve ark.ise endoglinin eNOS aktivasyon kompleksinin önemli bir komponenti olduğunu, eNOS proteinini stabilize ettiğini ve bu nedenle endoglinin endotel hücre fonksiyonunda ve lokal vasküler tonusun düzenlenmesinde hayati bir öneme sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (Toporsian ve diğerleri, 2005). Santibanez ve ark.'nınyapmış olduğu bir diğer in vitro çalışmada ise endoglinin eNOS ekspresyonunu ve fonksiyonunu çeşitli mekanizmalar üzerinden upregüle ettiği gösterilmiştir (Santibanez ve diğerleri, 2007). Şu ana kadar endoglin-NO ilişkisi herediter hemorajik telenjiyektazi zemininde incelense, aterogenezdeki endoglin-NO arasındaki muhtemel ilişkinin irdelenmesi aterosklerozdaki endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı mekanizmaların aydınlatılması anlamında yol gösterici olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda T1DM tanısı ile izlenen 11-19 yaş arası çocuk ve ergenler alındı. Hasta grubu; eşlik eden obezite ya da başka bir kronik hastalığı olmayan, sigara içmeyen, konjenital kalp hastalığı ve KVH aile öyküsü bulunmayan pubertal evresi en az Tanner Evre 2 olan ve T1DM tanısı aldıktan sonra en az yılda üç kez HbA1c ölçümü yapılmış olan 58 olgudan (25 kız, 33 erkek) oluşturuldu. Hastalara Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre diyabet tanısı konulmuştu. Hastalar, mikrovasküler komplikasyonlardan mikroalbuminüri(MA) varlığına göre, MA'sı olanlar [MA (+), n=15] ve MA'sı olmayanlar[MA (-), n=43] olarak ikiye ayrıldı. Her hastanın izlem süresi boyunca (t-HbA1c) ve son bir yıldaki ortalama HbA1c değeri (y-HbA1c) hesaplandı. Hastaların yaş (yıl), cinsiyet, DM süresi (yıl), kullanılan insülin tedavi programı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon varlığı ve bu komplikasyonlara yönelik uygulanan tedavi ve önceki HbA1c düzeyi bilgilerine poliklinik dosyalarından ulaşıldı.

Fizik muayene ile olguların ağırlık (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (kg/m^2), kan basıncı, nabız, puberte evresi (Tanner Evrelemesi'ne göre) belirlendi. Ağırlık ölçümleri sabah kan örnekleri alınmadan hemen önce 0,1 kg hassasiyetle ölçüm yapan SECA marka tartı ile yapıldı. Boy ölçümleri ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde Harpenderstadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak üç ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Olguların boylarının ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin SDS'lerinin hesaplanmasında Türk çocukları için hazırlanmış olan persentil eğrileri esas alındı (Bundak ve diğerleri, 2006; Fredriks ve diğerleri, 2003). Olguların vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek vücut kitle indeksleri [VKİ: $\text{Ağırlık (kg)/Boy}^2(\text{m}^2)$] hesaplandı. Tüm hastalara, mikrovasküler komplikasyonlardan retinopatiyi ve diyabetin göz üzerine olan diğer muhtemel etkilerini değerlendirmek amacıyla kapsamlı göz muayenesi yapıldı.

Kontrol grubunu, Haziran 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında çocuk polikliniğine genel kontrol amaçlı başvuran, sigara içmeyen, herhangi bir ilaç kullanmayan, kronik hastalığı olmayan ve KVH risk öyküsü bulunmayan 11-19 yaş arası toplam 29 çocuk ve ergen oluşturdu.

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na, 24.06.2013 toplantı tarihli 24 karar numarası ile, etik açıdan uygun görülmüştür. Çalışmaya katılan bütün çocukların ebeveynlerinden veya kendilerinden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

3.2. Laboratuvar Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin 10 saat açlık sonrası serum glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, lipid paneli, plazma endoglin ve NO seviyeleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. S-endoglin için alınan kan örneği 2 saat kadar oda sıcaklığında bekletilip pıhtılaşmasına izin verildikten sonra 15 dakika 1000 g'de sentrifüje edildi ve serum örneği -80 °C'de saklandı. Nitrik oksit için alınan kan örneği 5 dakika 3000 g'de sentrifüje edildikten sonra plazma örneği -80 °C'de saklandı. Nitrik oksit ve endoglin örnekleri çalışılmadan önce Millipore marka filtreden geçirilerek (30 kda) ultrafiltre edildi. Plazma S-endoglin seviyesi ELİSA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile USCN marka kit kullanılarak ng/ml olarak ölçüldü. Plazma NO seviyesi ise kolorimetrik assay yöntemi ile Cayman marka Nitrat/Nitrit klori assay kit kullanılarak µmol/L olarak ölçüldü.

3.3. Retinopati Değerlendirmesi

Tüm hastalara, mikrovasküler komplikasyonlardan retinopatiji (dilate funduskopi yöntemi ile) ve diyabetin göz üzerine olan diğer muhtemel etkilerini değerlendirmek amacıyla göz hastalıkları uzmanı tarafından kapsamlı göz muayenesini yapıldı ve hastaların göz bulguları diyabetik retinopati sınıflamasına göre değerlendirildi.

3.4. Mikroalbuminüri Değerlendirmesi

Mikroalbuminüri açısından hastaların medikal kayıtları incelendi. Mikroalbuminüri, hastanın izlem süresi boyunca en az iki ardışık 24 saatlik idrar örneğinde albumin atılımının 30-300 mg/gün olması kabul edildi (American Diabetes Association, 2008).

3.5. Karotis Intima Media Kalınlığı (KİMK) Ölçümü

Tüm hastalara yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografik çalışma, hastanın başı hafif sola çevrilerek, sağ karotis arterinden, ultrasonografi cihazı (GE Logiq 9, Wisconsin, USA)

ile 12 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı. Hastaların karotis arterinde ölçüm diastol sonunda yapılarak, her hastadaki ölçümler kayıt altına alındı. Üç ölçümün ortalaması alınarak intima media kalınlığı hesaplandı (Touboul ve diğerleri; 2012).

3.6. Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü

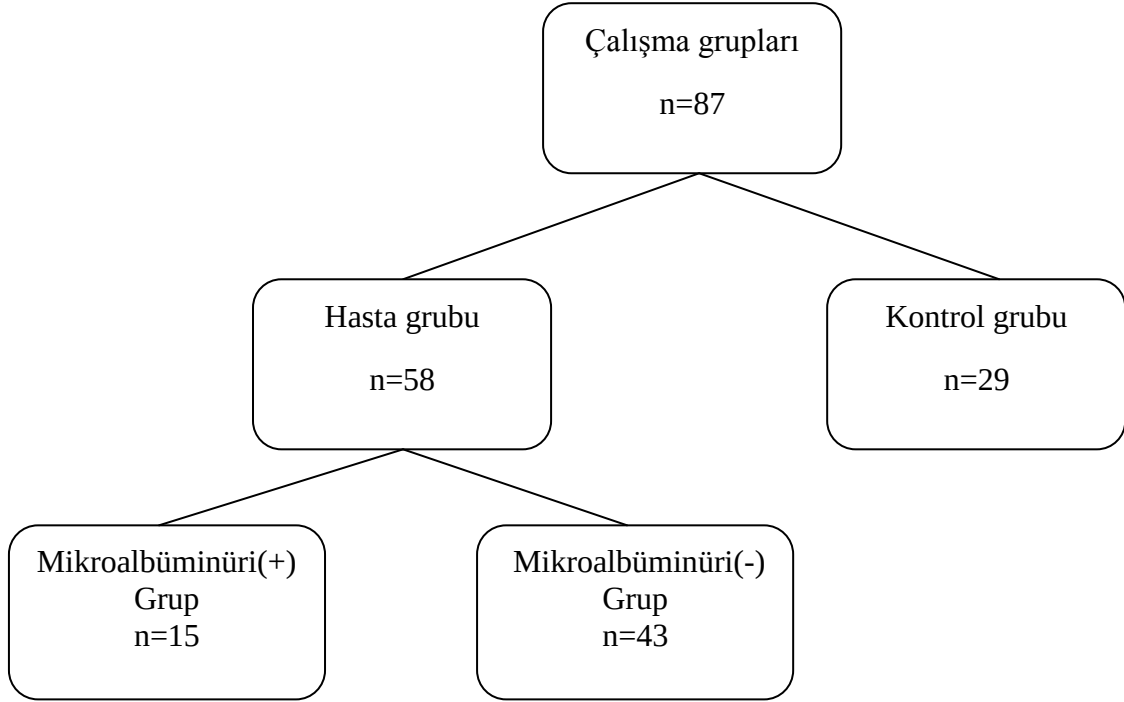
Akım aracılı dilatasyon ölçümü için hasta yatırılıp kısa süreli istirahat sonrasında sol kol ekstansiyona getirilerek sabitlendi. 12 Mhz proba kübital bölgenin 2-5 cm yukarısında brakial arterin en iyi görüntülediği yer işaretlendi ve prob sabitlendi. Tüm ölçümler brakial arterin internal çapından ve diastol sonunda yapılarak kaydedildi. Optimal bazal ölçümden sonra üst kola yerleştirilen manşonla basınç sistolik basıncın 50 mmHg üstüne çıkarılarak 5 dakika süresince kol iskemide bırakıldı. Manşonun indirilmesi sonrası 60 saniye aralıklarla brakial arter ölçümleri tekrarlandı. Bazal ölçüm ve iskemi sonrası brakial arterdeki genişleme % FMD olarak hesaplandı (Celermajer ve diğerleri, 1992).

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm hasta bilgileri ve sonuçları SPSS (Statistical package for Social Science) 16.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında kaydedildi. Kontrol ve hastagruplarına ait parametrelerin sonuçları $\pm$ standart sapma olarak verildi. Hasta ve kontrol gruplarının (üç grubun) verilerini karşılaştırırken One-way ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında ise Student's T ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

- Gruplar ve gruplara ait oksolojik parametreler: Çalışmada 3 grup yer aldı. Bu gruplar MA (+) T1DM’li grup, MA (-) T1DM’li grup ve kontrol grubuydu. Hastalarmikroalbüminüri varlığına göre MA (+) grup(n=15) ve MA (-) grup (n=43) olarak ikiye ayrıldı (Şekil 4.1).Mikroalbüminüri (+) olan grupta yer alan 2 hastada da retinopati mevcuttu. Mikroalbüminürisi olan 15 hastadan 9’u (%60) ACE inhibitörü kullanmaktaydı.Hastaların tümü çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi almaktaydı. Üç grup arasında cinsiyet, yaş, boy SDS ve VKİ SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplara ait oksolojik parametreler Çizelge4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışma grupları

Çizelge4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	MA (+) Grup	MA (-) Grup	Kontrol Grubu	p değeri
	(n=15)	(n=43)	(n=29)	
Cinsiyet (K/E)	8/7	17/26	15/14	0,714
Yaş (yıl)	16,30 ±2,17	15,14±1,55	15,03±1,97	0,061
VA (kg)	65,5±13,1	58,3±10,7	55,3±10,9	0,016
Boy (cm)	167,7±9,1	161,5±8,3	161,7±8,8	0,045
Boy SDS	0,37±0,53	-0,08±0,91	0,01±0,91	0,059
VKİ	23,06±3,22	22,25±3,11	20,7±1,82	0,029
VKİ SDS	0,62±0,53	0,57±0,76	0,26±0,69	0,142

Veriler ortalama±standard sapma şeklinde verilmiştir

MA: mikroalbuminüri, K: kız, E: erkek, VA: vücut ağırlığı, SDS: standard sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi

- Diyabet süresi: MA (+) grubun ortalama DM süresi 7,88±3,40 yıl, MA (-) grubun ortalama DM süresi 6,02±3,20 yıl idi (p=0,056).
- Glisemik kontrol: Tanı tarihinden itibaren ortalama HbA1c yüzdeleri MA (+) grup için 9,14±1,71, MA (-) grup için 8,86±1,72 olarak saptandı (p=0,591). Son bir yıldaki HbA1c değerleri ise MA (+) grupta 9,59±2,24 iken; MA (-) grupta 9,30±2,23'tü (p=0,365).
- Günlük insülin ihtiyacı: MA(+) gruptaki hastaların aldığı günlük ortalama insülin dozu 0,99±0,29 ü/kg/gün, MA (-) grupta yer alanların ise 0,87±0,24 ü/kg/gün'dü (p=0,121).
- Puberte: Çalışmadaki hastaların tümü pubertal dönemdeydi (Tanner evrelemesine göre en az evre 2). Pubertal evre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,473).
- Kan Basınçları: Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0,483 ve p=0,625). Kontrol grubunda hiçbir hastada hipertansiyon (yaşa ve boya göre >95 persentil kan basıncı değeri) saptanmazken, MA (-) grupta sadece bir hastada hipertansiyon tesbit edildi.
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri: Üç grubun bakılan BUN, kreatinin, ALT ve AST seviyeleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referans aralıklarına göre normaldi. Bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (p>0,05).

- Lipid profilleri: Tüm grupların total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit (TG) seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Çizelge4.2).
- S-endoglin: Ortalama endoglin seviyeleri MA (+) grubun $2,35\pm0,65$ ng/ml, MA (-) grubun $2,68\pm0,66$ ng/ml ve kontrol grubunun $1,97\pm0,44$ ng/ml olarak saptandı. Endoglin düzeyi açısından 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,0001$). Endoglin; MA (-) grupta, kontrol grubuna göre yüksek tesbit edildi ($p<0,0001$).MA (+) grubun endoglin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$). I. ve II. grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,108$) (Çizelge4.2).
- Nitrik oksit: Ortalama NO seviyeleri MA (+) grubun $47,8\pm17,6\mu\text{mol/L}$, MA (-) grubun $46,6\pm20,8\mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunun $35,6\pm16,2\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. NO düzeyi açısından 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,005$). MA (+) ve MA (-) gruplarının NO seviyesi kontrol grubuna göre yüksek tesbit edildi (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,06$).MA (+) ve MA (-) grupları arasında NO seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0,703$) (Çizelge4.2).

Çizelge4.2. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	MA (+) Grup (n=15)	MA (-) Grup (n=43)	Kontrol Grubu (n=29)	p değeri
t-HbA1c (%)	9,14 $\pm$ 1,71	8,86 $\pm$ 1,72	-	0,591
y-HbA1c (%)	9,59 $\pm$ 2,24	9,30 $\pm$ 2,23	-	0,365
S-endoglin (ng/ml)	2,35 $\pm$ 0,65	2,68 $\pm$ 0,66†	1,97 $\pm$ 0,44	<0,0001
NO ($\mu\text{mol/L}$)	47,8 $\pm$ 17,6	46,6 $\pm$ 20,8	35,6 $\pm$ 16,2‡	0,005
Total kolesterol(mg/dl)	161,6 $\pm$ 32,7	172,5 $\pm$ 37,5	155,7 $\pm$ 23,4	0,165
Trigliserit (mg/dl)	91,5 $\pm$ 50,3	93,2 $\pm$ 35,4	78,8 $\pm$ 26,0	0,305
LDL (mg/dl)	93,1 $\pm$ 29,3	100,9 $\pm$ 33,4	91,0 $\pm$ 22,5	0,444
HDL (mg/dl)	49,5 $\pm$ 6,6	51,6 $\pm$ 10,2	49,4 $\pm$ 8,0	0,526

Veriler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde verilmiştir

MA: mikroalbuminüri,t-HbA1c: tanıdan sonra ortalama HbA1c, y-HbA1c: son bir yıldaki HbA1c, NO: nitrik oksit, LDL: düşük dansite lipoprotein HDL: yüksek dansite lipoprotein

†kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p<0,05$, ‡ MA (+) ve MA (-) gruplarıyla karşılaştırıldığında $p<0,05$

- Makrovasküler komplikasyonlar:

Akım aracılı brakiyal arter dilatasyonu (FMD):Ortalama FMD yüzdeleri MA (+) grubun $7,53\pm3,29$, MA (-) grubun $9,93\pm3,51$ ve kontrol grubunun $10,9\pm4,01$ olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,032$). MA (+) grubun FMD yüzdesi,kontrol grubuna ve MA (-) gruba göre düşük tesbit edildi (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,036$). MA (-) grup ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0,306$) (Çizelge4.3).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK): Ortalama KİMK kalınlığıMA (+) grubun $0,47\pm0,08$ mm, MA (-) grubun $0,43\pm0,08$ mmve kontrol grubunun $0,43\pm0,06$ mm olarak saptandı. Üç grup arasında KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0,443$) (Çizelge4.3).

Çizelge4.3. Hasta ve kontrol gruplarının FMD ve KİMK açısından karşılaştırılması

	MA (+) Grup (n=15)	MA (-) Grup (n=43)	Kontrol Grubu(n=29)	p değeri
FMD (%)	$7,53\pm3,29^{\dagger}$	$9,93\pm3,51$	$10,9\pm4,01$	0,032
KİMK (mm)	$0,47\pm0,08$	$0,43\pm0,08$	$0,43\pm0,06$	0,443

Veriler ortalama±standard sapma şeklinde verilmiştir

MA: mikroalbüminüri, FMD: akım aracılı dilatasyon, KİMK: karotis intima media kalınlığı

† kontrol grubu ve MA (-) grup ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

- Bakılan ateroskleroz parametrelerinin (KİMK, Endoglin, NO, FMD yüzdesi) kendi aralarında korelasyon olup olmadığı incelendi.Aralarında korelasyon olmadığı tesbit edildi ($p>0,05$) (Çizelge4.4).

Çizelge4.4.Ateroskleroz parametrelerinin korelasyon açısından karşılaştırılması

			KİMK	Endoglin	NO	FMD
Spearman's rho	KİMK	Korelasyon katsayısı	1,000	,075	,076	-,051
		Çift kuyruklu önemlilik	-	,491	,483	,637
		n	87	87	87	87
	S-endoglin	Korelasyon katsayısı	,075	1,000	,203	-,203
		Çift kuyruklu önemlilik	,491	-	,059	,059
		n	87	87	87	87
	NO	Korelasyon katsayısı	,076	,203	1,000	-,186
		Çift kuyruklu önemlilik	,483	,059	-	,085
		n	87	87	87	87
	FMD	Korelasyon katsayısı	-,051	-,203	-,186	1,000
		Çift kuyruklu önemlilik	,637	,059	,085	-
		n	87	87	87	87

KİMK: karotis intima media kalınlığı, NO: nitrik oksit, FMD: akım aracılı dilatasyon

Bakılan ateroskleroz parametreleri (Endoglin, NO, FMD yüzdesi, KİMK) ile SB, DB, diyabet süresi, t-HbA1c ve y-HbA1c değerleri arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Aralarında korelasyon olmadığı tesbit edildi ($p>0,05$).

6. TARTIŞMA

Tip 1 DM’li erişkinlerde en sık ölüm nedeni KVVH’dır. Diyabetli çocuklarda ve ergenlerde kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan aterosklerozun klinik bulguları görülmesi de; önemli sayıdaki diyabetli çocukta ve ergende vasküler hastalığın subklinik bulguları ortaya çıkabilir. Erişkinlerde en önde gelen aterosklerotik risk faktörleri arasında yer alan diyabet, çocuklarda da aterosklerotik risk faktörleri içerisinde gösterilmektedir. Tip 1 DM’li çocuklarda, birtakım serum belirteçlerinin yanı sıra, FMD ve KİMK ölçümleri gibi, invaziv olmayan radyolojik yöntemlerle de bozulmuş endotel fonksiyonunu ve subklinik aterosklerozu gösteren çalışmalar mevcuttur (Jarvisalo ve diğerleri, 2002; Jarvisalo ve diğerleri, 2004; Heilman ve diğerleri, 2009; Gökşen ve diğerleri, 2013; Çiftel ve diğerleri, 2014). Bu nedenle daha çocukluk döneminde subklinik aterosklerozun tanınması, bu çocuklarda erken dönemde diyabete bağlı gelişebilecek KVVH’ı önlemede yardımcı olabilir. Çalışmamızda, diyabetli ergenlerde, biyokimyasal olarak plazma S-endoglin ve NO seviyesi, radyolojik olarak ise FMD ve KİMK ile subklinik ateroskleroz araştırılmış ve T1DM’li çocuklarda mikroalbuminüri varlığının bu parametrelerle olan ilişkisi incelenmiştir.

Ateroskleroz gelişiminin başlangıç basamağı olan endotel fonksiyon bozukluğu; başta bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon olmak üzere endotelyumun fizyolojik özelliklerini kaybettiği ve vazokonstriktör, protrombotik ve proinflamatuvar duruma doğru kaydığı bir süreç olarak tanımlanır ve diyabetli hastalarda mikro- ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminden sorumludur (Potenza ve diğerleri, 2009). Bu sürecin erken döneminde en önemli bulgu ise endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan NO molekülünün miktarında ve biyoyararlanımında meydana gelen azalmadır. Endotelial NO sentetaz tarafından fizyolojik uyarıya cevap olarak sentezlenen NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. Endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunu inhibe eder, kas hücre proliferasyonunu azaltır (Siekmeier ve diğerleri, 2009). Tip 1 DM’li hastalarda yapılan birçok çalışmada, endotel fonksiyon bozukluğu ve T1DM arasındaki ilişki NO seviyesinde gösterilen değişiklikler ile ortaya konmuştur. Fakat bu çalışmalarda; metodoloji, yaş grupları, diyabet süresi, mikrovasküler komplikasyon ve ek hastalık varlığı gibi değişkenlerdeki farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar alınmıştır (Farkas ve diğerleri, 2004; Horoz ve diğerleri, 2009). Tip 1 DM’ye bağlı vasküler

patolojiyi değerlendirirken, aterosklerozun erken basamağı olan endotel fonksiyon bozukluğunun, çocukluk ve ergenlik döneminde değerlendirilmesi, bu süreç ile ilgili daha doğru bilgiler verebilir. Ancak T1DM'li çocuklarda endotel fonksiyonunu NO üzerinden değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, Seçkin ve ark., kötü kontrollü ($HbA1c > 8$) T1DM'li çocuklarda NO, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve hücreler arası adezyon molekülü (ICAM) gibi endotelyal aktivasyon moleküllerini kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır ve $HbA1c$ ile bu biyomarkırlar arasında pozitif bir korelasyon tesbit etmişlerdir (Seçkin ve diğerleri; 2006). Sonuç olarak kötü kontrollü diyabetli çocukların ateroskleroz gelişimi açısından artmış risk altında olduklarını belirtmişlerdir.

Mikroalbuminüriye, T1DM'nin neden olduğu mikrovasküler sistemdeki yapısal ve fonksiyonel anormallikler yol açar (Chan ve diğerleri, 2000; Danne ve diğerleri, 1997). Uzun diyabet süresi ve kötü glisemik kontrol, nefropati riskini artırır (Holl ve diğerleri, 1999; Roe ve diğerleri, 1991). Mikroalbuminüri, renal ve sistemik vasküler yataklarda meydana gelen yaygın endotel fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir. Bu nedenle hiperglisemiye bağlı artmış NO üretiminin ve etkisinin, erken dönem diyabetik nefropati gelişiminden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Corbett ve diğerleri, 1992; Choi ve diğerleri, 1997; Elliott ve diğerleri, 1993). Streptozotosin ile diyabetik hale getirilen sağlıklı ratlarda 1 haftanın sonunda artmış renal eNOS ekspresyonu ve iNOS enzimi tesbit edilmiştir (Choi ve diğerleri, 1997). Buradan hareketle artmış NO miktarının tübulo-glomerüler geri cevabı zayıflattığı ve erken dönem diyabette gözlenen glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığı; özellikle afferent arteriollerde genişlemeye ve glomerüllerde büyümeye neden olduğu ileri sürülmüştür (Sugimoto ve diğerleri, 1998). Deneysel ortamda farmakolojik ajanlarla NO üretiminin azaltılması ya da bu molekülün ortamdaki uzaklaştırılması, renal albumin atılımını azalttığı ve diyabete bağlı endotel fonksiyon bozukluğunu önlediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Corbett ve diğerleri, 1992; Tilton ve diğerleri, 1993; Komers ve diğerleri, 1994). Tip 1 DM'li ergenlerde mikroalbuminüri ve serum NO ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışma Chiarelli ve ark. tarafından yapılmıştır (Chiarelli ve diğerleri, 2000). Yazarlar, mikroalbuminüri olan T1DM'li ergenlerde, kronik hipergliseminin, glomerüler hiperfiltrasyona ve süregen mikroalbuminüri gelişimine katkısı olan artmış NO biyosentezi ve etkisi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Horoz ve ark. mikroalbuminürik T1DM'li ergenlerin NO seviyesini, normoalbuminürik T1DM'li ergenlere ve kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır (Horoz ve diğerleri, 2009). Normoalbuminürik T1DM'li

ergenlerin NO seviyesi de kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, serum NO seviyeleri ile glisemik kontrol, glomerular hiperfiltrasyon, idrarda mikroalbuminüri ve ambulator kan basıncı parametreleri arasında ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda NO seviyesini, MA (+) ve MA (-) olan T1DM'li grupların ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Her iki diyabetli grubun HbA1c değerleri birbirine yakın ve glisemik kontrolleri kötüydü. Bu bulgular hastalığın ilk dekatındaki kronik hipergliseminin her iki grupta NO seviyesini ve dolayısıyla yaygın endotel fonksiyon bozukluğunu arttırdığını destekler niteliktedir. Daha önce yapılmış benzer iki çalışmanın aksine MA (+) ve MA (-) grupları kendi aralarında NO seviyesi açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Tip 1 diyabette endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili karmaşık mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İnsanlarda endotel fonksiyonunu gösterecek mükemmel bir biomarker ise henüz bulunamamıştır. Von Willebrand faktör (vWF), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), plazminojen aktivatör inhibitör-tip 1 (PAI-1), endotelin-1 ve idrarda tip 4 kollojen fragmanları gibi birtakım belirteçlerin, mikroalbuminüri olan T1DM'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (Steuhouwer ve diğerleri, 1997). Bu durum bize, mikroalbuminüride endotel fonksiyonunun, birçok farklı mekanizma üzerinden etkilenebileceğini göstermektedir. MA (+) ve MA (-) grupları arasında NO seviyesi açısından fark görülmemiş olması bu nedenle olabilir.

Son yıllarda endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen bir diğer molekül ise endoglin'dir. Endoglin, TGF β sinyalizasyonunda düzenleyici rol oynayan homodimerik yapıda bir transmembran glikoproteinidir. Molekülün yapısında meydana gelen bozuklukların yol açtığı bir vasküler displastik sendrom olan HHT'den başka, birçok insan ve hayvan çalışmasında, endoglinin aterosklerotik süreçte rol oynadığını gösteren, ateroskleroza uğramış damarların endotel ve düz kas hücrelerinde, artmış endoglin ekspresyonu gösterilmiştir (Luque ve diğerleri, 2008; Nachtigal ve diğerleri, 2009; Slevin ve diğerleri, 2009). Endoglinin iki formu bulunmaktadır. Bunlar izoformlar olan L-endoglin ve S-endoglin'dir. Genelde, L-endoglin proangiogenik özelliklere sahipken, S-endoglin antiangiogenik özelliklere sahiptir. Hipoksi ve stres durumunun, çözünebilir form olan S-endoglin salınımını tetiklediği düşünülmektedir. S-endoglin, gebelikte hipertansiyon ile karakterize bir hastalık olan 'preeklampsi'deki endotel fonksiyon bozukluğundan ve plasental dolaşımdaki ağır değişikliklerden sorumludur (Venkatesha ve diğerleri, 2006). S-endoglinin endotel hasarı veya fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini ileri süren bir

başka çalışmada, S-endoglin seviyesi, hiperkolesterolemili hastalarda yüksek bulunmuştur. Ekstrakorporeal eliminasyon işlemi sonrası ise S-endoglin seviyesinin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir. Blaha ve ark. elde ettikleri bu sonuçlara göre, azalmış S-endoglin seviyesinin, aferez yöntemi ile aterojenik maddelerin uzaklaştırılması sonrası endotel fonksiyon bozukluğundaki iyileşmenin ve immün sistemdeki azalmış aktivasyonunun bir belirtisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Blaha ve diğerleri, 2008). Hiperkolesteroleminin yanısıra miyokard infarktüsünde veya plak rüptüründe de S-endoglin molekülünün serum seviyesinin değiştiği gösterilmiştir (Cruz-gonzalez ve diğerleri, 2008). Schiopu ve ark.tarafından yeni yapılmış bir çalışmada aterosklerotik plağı olan sistemik sklerozisli hastaların serum endoglin seviyeleri,plağı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (Schiopu ve diğerleri; 2014).

Diyabetli hastalarda S-endoglin seviyesi ile kardiyovasküler parametreler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışma mevcuttur. Blazquez-Medela ve ark.bu çalışmada T2DM'li erişkin hastalarda artmış S-endoglin seviyesini;artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı, basınç dalga hızı, 10 yıllık kardiyovasküler risk, hedef organ hasarı ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili bulmuşlardır. Retinopatili hastalarda S-endoglin seviyesi yüksek bulunmuşken, böyle bir ilişki veya korelasyon renal fonksiyon bozukluğu ile saptanmamıştır(Blazquez-medela ve diğerleri, 2010).

Çalışmamız endotel fonksiyon bozukluğu açısından S-endoglin ile T1DM ve mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.Çalışmamızda S-endoglin seviyesini,MA (+) ve MA (-)gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Ancak sadece MA (-) grup ile kontrol grubu arasında S-endoglin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.Li ve ark.ağır koroner hastalığı olan hastaların S-endoglin ve TGFβ1 (vazodilatör etki +) seviyelerini, hafif koroner arter hastalığı olan hastalara ve kontrollere göre daha düşük bulmuşlardır (Li ve diğerleri, 2000). Bu bulgularına ek olarak, aterogenezin erken aşamalarında endotel hasarına bağlı S-endoglin seviyelerinin yüksek olduğunu, koroner arterde daha ağır seviyedeki aterosklerotik lezyonların varlığında ise dolaşımdaki artmış S-endoglin/TGFβ1 kompleksine bağlı olarakS-endoglin seviyelerinin düştüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde T1DM'nin seyri sırasında da S-endoglin seviyesinde değişiklikler görülebilir. S-endoglin seviyesi diyabettekivasküler hasarın sadece bazı aşamalarında önemli olabilir. Bunu destekler şekilde, S-endoglin seviyesi, miyokard infarktüsü yerine, periferel vasküler hastalığı olan hastalarda yüksek tesbit edilmiştir. S-endoglin seviyesi zamanla düşebilir vebu düşüş, azalmış salınımına ya

da dolaşımında henüz tanımlanmamış olan başka maddelerle oluşturduğu kompleks miktarındaki artışa bağlı olabilir. Bu nedenle mikroalbüminüri aşamasında T1DM'li ergenlerin S-endoglin seviyesi kontrollerden yüksek, mikroalbüminüri olmayan hastalara göre ise daha düşük saptanmış olabilir. Tip 1 DM'de ateroskleroz-S-endoglin ilişkisini aydınlatmak için T1DM'li hastalarda S-endoglin seviyelerinin aralıklı olarak ölçüldüğü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampsi etiopatogenezinde suçlanan S-endoglinin NO ile ilişkisi ilk kez Venkatesha ve ark. tarafından preeklampitik kadınlarda araştırılmış ve S-endoglinin endotel hücrelerinde TGFβ1 aracılı eNOS aktivasyonunu inhibe ettiği ve gelişen hipertansiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Venkatesha ve diğerleri, 2006). Bu bulgu özellikle aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde S-endoglin-NO ilişkisinin muhtemel rolü açısından bir model teşkil edebilir. Aterosklerotik süreçte S-endoglin-NO ilişkisini inceleyen klinik çalışma yoktur. Bu nedenle çocuklarda aterosklerotik risk faktörü olarak gösterilen T1DM'de S-endoglin-NO ilişkisini araştırdık. Ancak S-endoglin ile NO arasında bir korelasyon saptamadık.

Damar duvarındaki erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan birtakım biyomarkırların yanı sıra, endotel fonksiyonunun ölçümünde, güvenilir invaziv olmayan bir radyolojik yöntem olan akım aracılı brakial dilatasyon (FMD) da kullanılmaktadır. Bu teknikte geçici arteriyel oklüzyon yoluyla reaktif hiperemi uyarılarak endotel fonksiyonu ölçülür ve ultrason ile kan damarı çapında meydana gelen izafi artış (% FMD) değerlendirilir. Subklinik ateroskleroza değerlendirmede kullanılan bir diğer invaziv olmayan radyolojik yöntem ise karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümüdür. Karotis intima media kalınlığı, farklı vasküler alanlardaki aterosklerotik değişikliklerin varlığıyla korelasyon göstermektedir. Karotis intima media kalınlığındaki artış aterosklerotik hastalığın yapısal olarak en erken bulgusu olarak kabul edilmektedir. Subklinik ateroskleroz FMD ve KİMK ölçümü yöntemleri ile T1DM'li çocuklarda da değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda FMD'de azalma ve/veya KİMK'de artış tesbit edilmiştir (Donaghue ve diğerleri, 1997; Jarvisalo ve diğerleri, 2004; Gökşen ve diğerleri, 2013; Çiftel ve diğerleri, 2014). Ergenlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonun T1DM'ye bağlı olarak bozulduğu ilk kez Donaghue ve ark. tarafından gösterilmiştir (Donaghue ve diğerleri, 1997). Tip 1 DM'li çocuklarda artmış KİMK ise ilk kez Jarvisalo ve ark. tarafından rapor edilmiştir (Jarvisalo ve diğerleri, 2002). Karotis intima media kalınlığı hasta grubunda $0,47 \pm 0,04$ mm, kontrol grubunda $0,42 \pm 0,04$ mm olarak ölçülmüştür. Dalla Pozza ve ark. T1DM'li çocukların KİMK'sını ilk ölçümünden 4 yıl sonra

tekrar değerlendirmişler ve önceki ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (Dalla pozza ve diğerleri, 2011).

Jarvisalo ve ark.2004 yılında yayınlanan çalışmalarında T1DM'li çocuklarda FMD'yi ve KİMK'yı beraber değerlendirmişler ve bu hastalarda KİMK'yı yüksek, FMD'yi ise düşük olarak saptamışlardır(Jarvisalo ve diğerleri, 2004). Diyabetli grupta FMD değişliğini $4,4 \pm 3,4$, kontrol grubunda $8,7 \pm 3,6$ ($p < 0,001$); KİMK ölçümünü, diyabetli grupta $0,58 \pm 0,05$ mm, kontrol grubunda ise $0,54 \pm 0,04$ mm ($p = 0,01$) olarak bulmuşlardır. Diyabetli grupta artmış KİMK değerini, düşük FMD ve yüksek LDL kolesterol ile korele bulmuşlardır. Sonraki yıllarda bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde T1DM'li çocuklarda FMD'nin ve KİMK'nın ikisinin birden etkilendiğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (Gökşen ve diğerleri, 2013; Çiftel ve diğerleri, 2014).Bu çalışmaların bulgularından biraz farklı olarak ergenlik dönemindeki T1DM'de, aterosklerozda erken bulgu olan endotel fonksiyon bozukluğunun geliştiğini, ancak KİMK ile değerlendirilen damarlardaki yapısal bozuklukların henüz ortaya çıkmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Singh ve ark.tarafından ortalama yaşı $15 \pm 2,4$ yıl ve ortalama diyabet süresi $6,8 \pm 3,9$ yıl olan 31 tip 1 DM'li hasta ve 35 sağlıklı kontrolden oluşan grupta, endotelin fonksiyonel ve anatomik olarak FMD ve KİMK ölçümü ile değerlendirildiği çalışmada, hasta grubunda FMD'de azalma saptanırken, KİMK, sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Singh ve diğerleri, 2003). Babar ve ark.21 T1DM'li çocuğu (ortalama yaşları $8,3 \pm 0,3$ yıl, ortalama diyabet süreleri $4,3 \pm 0,4$ yıl), FMD ve KİMK açısından 15 kontrolle (ortalama yaşları $7,6 \pm 0,3$ yıl) karşılaştırdıklarında, hastaların FMD değerini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulurlarken, KİMK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit etmemişlerdir (Babar ve diğerleri, 2011). Çalışmamızda FMD yüzdesini MA (+) ve MA (-) gruplarında, kontrol grubuna göre düşük bulduk. Ancak sadece MA (+) grubu ile kontrol grubu arasında FMD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. KİMK açısından üç grup karşılaştırıldığında en kalın intima media, MA (+) grupta ölçülmesine rağmen gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgularla, mikrovasküler komplikasyon geliştiren T1DM'li ergenlerde, endotel fonksiyon bozukluğunun hastalığın daha ilk dekatında, karotiste erken yapısal değişiklikler belirmeden önce ortaya çıktığı söylenebilir. Bu nedenle, T1DM'nin ilk dekatında diyabet ne kadar kötü kontrollü olsa da, MA'sı olan ergenlerde karotiste yapısal değişikliklere neden olacak kadar yıkıcı olmayabilir. Ancak mikrovasküler komplikasyonu olan ergenler ateroskleroz açısından tamamen risksiz de değildirler. Çünkü aterosklerozun ilk bulgusu olan endotel fonksiyon bozukluğunu

değerlendiren bir yöntem olan FMD, bu hastalarda kontrollere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak MA'sı olan T1DM'liler, MA'sı olmayan T1DM'lilere göre yapısal olarak ortaya konmasa da fonksiyonel olarak artmış erken ateroskleroz riski altındadırlar. Yapılan çalışmalar, ergenlik dönemindeki diyabet kontrolünün erişkin dönemdeki kontrol ile korelasyon gösterdiği yönündedir. Bu nedenle doğru davranış kazanma yetilerinin ve algılarının en yüksek olduğu çocukluk dönemindeyken T1DM'li hastalarda, özellikle tanıdan hemen sonra verilecek yoğun eğitimlerle tip 1 diyabet tedavisi, izlemi ve komplikasyonları ile ilgili farkındalığın oluşturulması, ileride T1DM'ye bağlı gelişebilecek olan aterosklerotik komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabilir ya da ilerlemesini geciktirebilir. S-endoglin molekülünün ise aterosklerotik süreçteki rolü tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. S-endoglin molekülünün aterosklerotik süreçle ve mikrovasküler komplikasyonlarla olan ilişkisini değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

- 1- Çalışmada yer alan MA (+), MA (-) ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy SDS ve VKİ SDS ve pubertal evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- 2- MA (+) grubun ortalama DM süresi $7,88 \pm 3,40$ yıl, MA (-) grubun ortalama DM süresi $6,02 \pm 3,20$ yıl idi ($p=0,056$). Tanı tarihinden itibaren ortalama HbA1c yüzdeleri MA (+) grubu için $9,14 \pm 1,71$, MA (-) grubu için $8,86 \pm 1,72$ olarak saptandı ($p=0,591$). Son bir yıldaki HbA1c değerleri ise MA (+) grupta $9,59 \pm 2,24$ iken; MA (-) grupta $9,30 \pm 2,23$ 'tü ($p=0,365$).
- 3- Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,483$ ve $p=0,625$). MA (-) grupta sadece 1 hastada hipertansiyon saptandı.
- 4- Gruplar arasında KCFT ve BFT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bütün hastaların KCFT ve BFT değerleri normal referans aralıkları içerisindeydi.
- 5- Lipid profili açısından tüm grupların total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit (TG) seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- 6- Kontrol grubunun NO seviyesi, MA (+) ve MA (-) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,005$). Nitrik oksit seviyesi açısından MA (+) ve MA (-) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,703$).
- 7- Endoglin düzeyi açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). MA (-) ve MA (+) gruplarının ortalama endoglin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak sadece MA (-) grubu ile kontrol grubu arasında S-endoglin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
- 8- FMD yüzdesi MA (+) ve MA (-) gruplarında, kontrol grubuna göre düşüktü. Ancak sadece MA (+) grubu ile kontrol grubu arasında FMD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. KİMK açısından üç grup karşılaştırıldığında en kalın intima media, MA (+) grupta ölçülmesine rağmen gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- 9- Bakılan ateroskleroz parametreleri (NO, Endoglin, FMD yüzdesi, KİMK) arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).
- 10- Bakılan ateroskleroz parametreleri (NO, Endoglin, FMD yüzdesi, KİMK) ile SB, DB, diyabet süresi, t-HbA1c, y-HbA1c değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

- Aiello, L.M. (2003) Perspectives on diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 136(1), 122-35.
- American Academy of Pediatrics. (2007). Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric populations. *Pediatrics*, 119(3), 618-21.
- American Diabetes Association. (2011). Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care*, 34 (1), S11-61.
- American Diabetes Association., Bantle, JP., Wylie-Rosett, J., Albright, A.L., Apovian, C.M., and Clark, N.G. (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 31 (1), S61-78.
- Amin, R., Widmer, B., Prevost, A.T, Schwarze, P., Cooper, J., and Edge, J. (2008). Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *British medical journal*, 336(7646), 697-701.
- Atkinson, M.A., and Maclaren, N.K. (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 1994, 331(21), 1428-36.
- Babar, G.S., Zidan, H., Widlansky, M.E., Das, E., Hoffmann, R.G., and Daoud, M. (2011). Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 34(3), 681-5.
- Balagopal, P.B., de Ferranti, S.D., Cook, S., Daniels, S.R., Gidding, S.S., and Hayman, L.L. (2011). Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123(23), 2749-69.
- Bao, X.H., Wong, V., Wang, Q., and Low, L.C. (1999). Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatric neurology*, 20(3), 204-9.
- Berhan, Y., Waernbaum, I., Lind, T., Mollsten, A., and Dahlquist, G. (2011). Swedish Childhood Diabetes Study G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*, 60(2), 577-81.
- Bernabeu, C., Conley, B.A., and Vary, CP. (2007). Novel biochemical pathways of endoglin in vascular cell physiology. *Journal of cellular biochemistry*, 102(6), 1375-88.
- Bian, K., and Murad, F. (2003). Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 8,d264-78.

- Blaha, M., Cermanova, M., Blaha, V., Jarolim, P., Andrys, C., and Blazek, M. (2008). Elevated serum soluble endoglin (sCD105) decreased during extracorporeal elimination therapy for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 197(1), 264-70.
- Blanco, F.J, Grande, M.T, Langa, C, Oujo, B, Velasco, S, and Rodriguez-Barbero, A. (2008). S-endoglin expression is induced in senescent endothelial cells and contributes to vascular pathology. *Circulation research*, 103(12), 1383-92.
- Blann, A.D., Wang, J.M., Wilson, P.B., and Kumar, S. (1996). Serum levels of the TGF-beta receptor are increased in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 120(1-2), 221-6.
- Blazquez-Medela, A.M., Garcia-Ortiz, L., Gomez-Marcos, M.A., Recio-Rodriguez, J.I., Sanchez-Rodriguez, A., Lopez-Novoa, J.M. (2010). Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *Biomed central medicine*, 8, 86.
- Bognetti, E., Calori, G., Meschi, F., Macellaro, P., Bonfanti, R., and Chiumello, G. (1997). Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 10(6), 587-92.
- Bot P.T., Hoefer I.E., Sluijter J.P., van Vliet P., Smits A.M., and Lebrin F. (2009). Increased expression of the transforming growth factor-beta signaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(2), 439-47.
- Botella, L.M., Sanchez-Elsner, T., Sanz-Rodriguez, F., Kojima, S., Shimada, J., and Guerrero-Esteo, M. (2002). Transcriptional activation of endoglin and transforming growth factor-beta signaling components by cooperative interaction between Sp1 and KLF6: their potential role in the response to vascular injury. *Blood*. 100(12), 4001-10.
- Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. (2001) *Nature*, 414(6865), 813-20.
- Bundak, R., Furman, A., Gunoz, H., Darendeliler, F., Bas, F, and Neyzi, O. (2006). Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica*, 95(2),194-8.
- Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M., Spiegelhalter, D.J., Miller, O.I., and Sullivan, I.D. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111-5.
- Chan, N.N., Vallance, P., and Colhoun, H.M. (2000). Nitric oxide and vascular responses in Type I diabetes. *Diabetologia*, 43(2), 137-47.
- Chiarelli, F., Cipollone, F., Romano, F., Tumini, S., Costantini, F., and di Ricco, L. (2000). Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes*, 49(7),1258-63.

- Choi, K.C., Kim, N.H., An, M.R., Kang, D.G., Kim, S.W., and Lee, J. (1997). Alterations of intrarenal renin-angiotensin and nitric oxide systems in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney international Supplement*, 60, S23-7.
- Ciftel, M., Ertug, H., Parlak, M., Akcurin, G., and Kardelen, F. (2014). Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, 11(1), 19-25.
- Concannon, P., Rich, S.S., and Nepom, G.T. (2009). Genetics of type 1A diabetes. *The New England journal of medicine*, 360(16), 1646-54.
- Conley, B.A., Smith, J.D., Guerrero-Esteo, M., Bernabeu, C., and Vary, C.P. (2000). Endoglin, a TGF-beta receptor-associated protein, is expressed by smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 153(2), 323-35.
- Corbett, J.A., Tilton, R.G., Chang, K., Hasan, K.S., Ido, Y., and Wang, J.L. (1992). Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes*, 41(4), 552-6.
- Cruz-Gonzalez, I., Pabon, P., Rodriguez-Barbero, A., Martin-Moreiras, J., Pericacho, M., and Sanchez, PL. (2008). Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(3), 955-61.
- Dalla Pozza, R., Beyerlein, A., Thilmany, C., Weissenbacher, C., Netz H., and Schmidt, H. (2011). The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 10, 53.
- (a) Danne T., Kordonouri, O., Enders, I., and Hovener, G. (1998). Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta paediatrica*, 425, 35-41.
- (b) Danne, T., Kordonouri, O., Enders., I, Hovener, G., and Weber, B. (1998). Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Hormone research*, 50(1), 28-32.
- Danne, T., Kordonouri, O., Hovener, G., and Weber, B. (1997). Diabetic angiopathy in children. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 14(12), 1012-25.
- de Groot, E., van Leuven, S.I., Duivenvoorden, R., Meuwese, M.C., Akdim, F., and Bots, M.L. (2008). Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*, 5(5), 280-8.

- Donaghue, K.C., Robinson, J., McCredie, R., Fung, A., Silink, M., and Celermajor, D.S. (1997). Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 10(6), 593-8.
- Duncan, G.E. (2006). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 160(5), 523-8.
- Ehehalt, S., Gauger, N., Blumenstock, G., Feldhahn, L., Scheffner, T., and Schweizer, R. (2010). Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatric diabetes*, 11(7), 446-9.
- Elliott, T.G., Cockcroft, J.R., Groop, P.H., Viberti, G.C., and Ritter, J.M. (1993). Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clinical science*, 85(6), 687-93.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. (2011). *Pediatrics*, 128 5, S213-56.
- Farkas, K., Jermendy, G., Herold, M., Ruzicska, E., Sasvari, M., and Somogyi, A. (2004). Impairment of the NO/cGMP pathway in the fasting and postprandial state in type 1 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*, 112(5), 258-263.
- Felner, E.I., Klitz, W., Ham, M., Lazaro, A.M., Stastny, P., and Dupont, B. (2005). Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*, 6(4), 213-20.
- Fernandez-Ruiz, E., St-Jacques, S., Bellon, T., Letarte, M., and Bernabeu, C. (1993). Assignment of the human endoglin gene (END) to 9q34-->qter. *Cytogenetics and cell genetics*, 64(3-4), 204-7.
- Ford, E.S. (2003). National Health and Nutrition Examination Survey C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*, 108(9), 1053-8.
- Fredriks, A.M., van Buuren, S., Jeurissen, S.E., Dekker, F.W., Verloove-Vanhorick, S.P., and Wit, J.M. (2003). Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. *European journal of pediatrics*, 162(11), 788-93.
- Gale, E.A. (2002). The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 51(12), 3353-61.

- Geraldes, P., and King G.L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*, 106(8), 1319-31.
- Gimbrone, M.A., Jr. (1995). Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*, 75(6), 67-70.
- Goff, D.C., Jr., Lloyd-Jones., D.M, Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R.B, Sr., and Gibbons, R, (2013). ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013.
- Goksen, D., Levent, E., Kar, S., Ozen, S., and Darcan, S. (2013). Serum adiponectin and hsCRP levels and non-invasive radiological methods in the early diagnosis of cardiovascular system complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 5(3), 174-81.
- Gotzsche, O., Darwish, A., Gotzsche, L., Hansen, L.P., and Sorensen, K.E. (1996). Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 13(9), 834-40.
- Groner, J.A., Joshi, M., and Bauer, J.A. (2006). Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*, 118(4), 1683-91.
- Group SEARCH for Diabetes in Youth Study Group., Liese, A.D., D'Agostino, R.B, Jr., Hamman R.F., Kilgo P.D., and Lawrence, J.M. (2006). The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 118(4), 1510-8.
- Hakim, T.S., Sugimori, K., Camporesi, E.M., and Anderson, G. (1996). Half-life of nitric oxide in aqueous solutions with and without haemoglobin. *Physiological measurement*, 17(4), 267-77.
- Haller, M.J., Atkinson, M.A., and Schatz, D. (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), 1553-78.
- Hanas, R., Donaghue, K.C., Klingensmith, G., and Swift, P.G. (2009) ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatric diabetes*, 10(12), 1-2.
- Harjutsalo, V., Sjoberg, L., and Tuomilehto, J. (2008). Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*, 371(9626), 1777-82.
- Harvey, J.N., and Allagoa, B. (2004). The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 21(1), 26-31.

- Heilman, K., Zilmer, M., Zilmer, K., Lintrop, M., Kampus, P., Kals, J., and Tillmann, V. (2009). Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Research Clinical Practice*, 84(2), 168-73.
- Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., and Kihara, Y. (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 73(3), 411-8.
- Hilgers, K.F., Dotsch, J., Rascher, W., and Mann, J.F. (2004). Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatric nephrology*, 19(9), 956-61.
- Holl, R.W., Grabert, M., Thon A., and Heinze, E. (1999). Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes care*, 22(9), 1555-60.
- Holl, R.W., Lang, G.E., Grabert, M., Heinze, E., Lang G.K., and Debatin, K.M. (1998). Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *The Journal of pediatrics*, 132(5), 790-4.
- Horoz, O.O., Yuksel, B., Bayazit, A.K., Attila, G., Sertdemir, Y., and Mungan, N.O. (2009). Ambulatory blood pressure monitoring and serum nitric oxide concentration in type 1 diabetic children. *Endocrine journal*, 56(3), 477-85.
- Ikemoto, T., Hojo, Y., Kondo, H., Takahashi, N., Hirose, M., and Nishimura, Y. (2012). Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart and vessels*, 27(4), 344-51.
- Jarvisalo, M.J., Putto-Laurila A., Jartti, L., Lehtimäki, T., Solakivi, T., and Ronnema, T. (2002). Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*, 51(2), 493-8.
- Jarvisalo, M.J., Raitakari, M., Toikka, J.O., Putto-Laurila, A., Rontu, R., and Laine, S. (2004). Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*, 109(14), 1750-5.
- Jarvisalo, M.J., Ronnema, T., Volanen, I., Kaitosaari, T., Kallio, K., and Hartiala, J.J., (2002). Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 282(1), H87-92.
- Jerkic, M., Rivas-Elena, J.V., Prieto, M., Carron, R., Sanz-Rodriguez, F., and Perez-Barriocanal, F. (2004). Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(3):609-11.
- Juhola, J., Magnussen, C.G., Viikari, J.S., Kahonen, M., Hutri-Kahonen, N., and Jula, A. (2011). Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from

- childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *The Journal of pediatrics*, 159(4), 584-90.
- Juonala, M., Jarvisalo, M.J., Maki-Torkko, N., Kahonen, M., Viikari, J.S., and Raitakari, O.T. (2005). Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*, 112(10), 1486-93.
- Kapur, N.K., Morine, K.J., and Letarte, M. (2013). Endoglin: a critical mediator of cardiovascular health. *Vascular health and risk management*. 9, 195-206.
- Kapur, N.K., Wilson, S., Yunis, A.A., Qiao, X., Mackey, E., and Paruchuri, V. (2012). Reduced endoglin activity limits cardiac fibrosis and improves survival in heart failure. *Circulation*, 125(22), 2728-38.
- Karvonen, M., Pitkaniemi, J., and Tuomilehto, J. (1999). The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes care*. 22(7), 1066-70.
- Klingensmith, G.J., Tamborlane, W.V., Wood, J., Haller M.J., Silverstein, J., and Cengiz, E. (2013). Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *The Journal of pediatrics*, 162(2), 330-4 e1.
- Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S.M., Hyoty, H., Vaarala, O., and Akerblom, H.K. (2005). Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54 2, S125-36.
- Komers, R., Allen, T.J., and Cooper, M.E. (1994). Role of endothelium-derived nitric oxide in the pathogenesis of the renal hemodynamic changes of experimental diabetes. *Diabetes*, 43(10), 1190-7.
- Leeson, C.P., Whincup, P.H., Cook, D.G., Donald, A.E., Papacosta, O., and Lucas, A. (1997). Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation*, 96(7), 2233-8.
- Li, C., Guo, B., Bernabeu, C., and Kumar, S. (2001). Angiogenesis in breast cancer: the role of transforming growth factor beta and CD105. *Microscopy research and technique*, 52(4):437-49.
- Li, C., Mollahan, P., Baguneid, M.S., McMahon, R.F., Kumar, P., and Walker, M.G. (2006). A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta 1. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 73(4), 192-7.
- Li, C.G., Bethell, H., Wilson, P.B., Bhatnagar, D., Walker, M.G., and Kumar, S. (2000). The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 152(1), 249-56.

- Li, D.Y., Sorensen, L.K., Brooke, B.S., Urness, L.D., Davis, E.C., and Taylor, D.G. (1999). Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science*, 284(5419), 1534-7.
- Lopez-Novoa, J.M., and Bernabeu, C. (2010). The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 299(4), H959-74.
- Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., and Snyder, S.H. (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of internal medicine*, 120(3), 227-37.
- Luque, A., Turu, M., Juan-Babot, O., Cardona, P., Font, A., and Carvajal, A. (2008). Overexpression of hypoxia/inflammatory markers in atherosclerotic carotid plaques. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 13, 6483-90.
- Maahs, D.M., Maniatis, A.K., Nadeau, K., Wadwa, R.P., McFann, K., and Klingensmith, G.J. (2005). Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*, 147(4), 544-6.
- Mallika V., Goswami, B., and Rajappa, M. (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 58(5), 513-22.
- Marsh, N., and Marsh, A. (2000). A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 27(4), 313-9.
- Mastrandrea, L., Yu, J., Behrens, T., Buchlis, J., Albini, C., and Fournier, S. (2009). Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes care*. 32(7), 1244-9.
- May, A.L., Kuklina, E.V., and Yoon, P.W. (2012). Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics*, 129(6), 1035-41.
- McAllister, K.A., Grogg, K.M., Johnson, D.W., Gallione, C.J., Baldwin, M.A., and Jackson, C.E. (1994). Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature genetics*, 8(4), 345-51.
- McGill H.C, Jr., and McMahan, C.A. (1998). Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *The American journal of cardiology*, 82(10B), 30T-6T.
- McGill H.C, Jr., McMahan, C.A., Herderick, E.E., Malcom, G.T., Tracy, R.E., and Strong, J.P. (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *The American journal of clinical nutrition*, 72, 1307S-15S.
- McVeigh, G.E., Gibson, W., and Hamilton, P.K. (2013). Cardiovascular risk in the young type 1 diabetes population with a low 10-year, but high lifetime risk of cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(3), 198-203.

- Meuwese, M.C., de Groot, E., Duivenvoorden, R., Trip, M.D., Ose, L., and Maritz, F.J., (2009). ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 301(11), 1131-9.
- Mollsten, A., Svensson, M., Waernbaum, I., Berhan, Y., Schon, S., and Nystrom, L. (2010). Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes*, 59(7), 1803-8.
- Nachtigal, P., Pospisilov, N., Vecerova, L., Micuda, S., Brcakova, E., and Pospechova, K. (2009). Atorvastatin Increases Endoglin, SMAD2, Phosphorylated SMAD2/3 and eNOS Expression in ApoE/LDLR Double Knockout Mice. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 16(3), 265-74.
- Nachtigal, P., Zemankova Vecerova, L., Rathouska, J., and Strasky, Z. (2012). The role of endoglin in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 224(1), 4-11.
- Nathan, D.M., Singer, D.E., Hurxthal, K., and Goodson, J.D. (1984). The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *The New England journal of medicine*, 310(6), 341-6.
- Nohria, A., Gerhard-Herman, M., Creager, M.A., Hurley, S., Mitra, D., and Ganz, P. (2006). Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of applied physiology*, 101(2), 545-8.
- Olmos, P., A'Hern R., Heaton, D.A., Millward, B.A., Risley, D., and Pyke, D.A. (1988). The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*, 31(10), 747-50.
- Owens D.R., Zinman, B., and Bolli, G. (2003). Alternative routes of insulin delivery. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, (2003);20(11), 886-98.
- Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyurus, E., Green, A., Soltesz, G., and Group, ES. (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 373(9680), 2027-33.
- Piao, M., and Tokunaga, O. (2006). Significant expression of endoglin (CD105), TGFbeta-1 and TGFbeta R-2 in the atherosclerotic aorta: an immunohistological study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 13(2), 82-9.
- Pietropaolo, M., and Eisenbarth G.S. (2001). Autoantibodies in human diabetes. *Current directions in autoimmunity*, 4, 252-82.
- Potenza, M.A., Gagliardi, S., Nacci, C., Carratu, M.R., and Montagnani, M. (2009). Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Current medicinal chemistry*, 16(1), 94-112.

- Redondo, M.J., Jeffrey, J, Fain, P.R., Eisenbarth, G.S., and Orban, T. (2008). Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *The New England journal of medicine*. 359(26), 2849-50.
- Reimann, M., Bonifacio, E., Solimena, M., Schwarz, P.E., Ludwig, B., and Hanefeld. M., (2009). An update on preventive and regenerative therapies in diabetes mellitus. *Pharmacology & therapeutics*, 121(3), 317-31.
- Roe. T.F, Costin, G., Kaufman. F.R., and Carlson, M.E. (1991). Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*, 119(2), 178-82.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., von Kries, R., Neu, A., and Giani, G. (1999). Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 42(9), 1055-9.
- Ross, R., and Glomset, J.A. (1976). The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *The New England journal of medicine*, 295(7), 369-77.
- Rothe, G., Gabriel, H., Kovacs, E., Klucken, J., Stohr, J., and Kindermann, W. (1996). Peripheral blood mononuclear phagocyte subpopulations as cellular markers in hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(12), 1437-47.
- Santibanez, J.F., Letamendia, A., Perez-Barriocanal, F., Silvestri, C., Saura, M., and Vary, C.P. (2007). Endoglin increases eNOS expression by modulating Smad2 protein levels and Smad2-dependent TGF-beta signaling. *Journal of cellular physiology*, 210(2), 456-68.
- Sasongko, M.B., Wang, J.J., Donaghue, K.C., Cheung, N., Benitez-Aguirre, P., and Jenkins, A. (2010). Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes care*, 33(6), 1331-6.
- Saydah, S., Bullard, K.M., Imperatore, G., Geiss, L., and Gregg, E.W. (2013). Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality. *Pediatrics*, 131(3), e679-86.
- Schiopu, E., Au, K.M., McMahon, M.A., Kaplan, M.J., Divekar, A., and Singh, R.R. (2014). Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatology*, 53(4), 704-13.
- Schultz, C.J., Neil, H.A., Dalton, R.N., and Dunger, D.B. (2000). Oxfor Regional Prospective Study G. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care*, 23(12), 1811-5.
- Seckin, D., Ilhan, N., Ilhan, N., and Ertugrul, S. (2006). Glycaemic control, markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 73(2), 191-7.

- Siekmeier, R., Grammer, T., and Marz, W. (2008). Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 13(4), 279-97.
- Silink, M. (2002). Childhood diabetes: a global perspective. *Hormone research*, 2002;57(1),1-5.
- Silverstein, J., Klingensmith, G., Copeland, K., Plotnick, L., Kaufman, F., and Laffel, L. (2005). Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 28(1), 186-212.
- Singh, T.P., Groehn, H., and Kazmers, A. (2003). Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(4), 661-5.
- Slevin, M., Turu, M.M., Rovira, N., Luque, A., Baldellou, M., and Krupinski, J. (2010). Identification of a 'snapshot' of co-expressed angiogenic markers in laser-dissected vessels from unstable carotid plaques with targeted arrays. *Journal of vascular research*, 47(4), 323-35.
- Soedamah-Muthu S.S., Fuller J.H., Mulnier H.E., Raleigh V.S., Lawrenson, R.A., and Colhoun, H.M. (2006). High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes care*, 29(4), 798-804.
- Steck, A.K., Barriga, K.J., Emery, L.M., Fiallo-Scharer, R.V., Gottlieb, P.A., and Rewers, M.J. (2005). Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes care*, 28(2), 296-300.
- Stehouwer, C.D., Lambert, J., Donker, A.J., and van Hinsbergh, V.W. (1997). Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovascular research*, 34(1), 55-68.
- Stene L.C., Magnus P., Lie R.T., Sovik, O., Joner, G., and Norwegian childhood Diabetes Study G. (2001). Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *British medical journal*, 322(7291), 889-92.
- St-Jacques, S., Cymerman, U., Pece, N., and Letarte, M. (1994). Molecular characterization and in situ localization of murine endoglin reveal that it is a transforming growth factor-beta binding protein of endothelial and stromal cells. *Endocrinology*, 134(6), 2645-57.
- Strong, J.P., Malcom, G.T., Newman, W.P, 3rd, and Oalmann, M.C. (1992). Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *Journal of the American College of Nutrition*, 11, 51S-4S.
- Sugimoto, H., Shikata, K., Matsuda, M., Kushiro, M., Hayashi, Y., and Hiragushi, K., (1998). Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (ecNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 41(12), 1426-34.

- Svensson, M., Eriksson, J.W., and Dahlquist, G. (2004). Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes care*, 27(4), 955-62.
- Svensson, M., Nystrom, L., Schon, S., and Dahlquist, G. (2006). Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes care*, 29(3), 538-42.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. (1993). *The New England journal of medicine*, 329(14), 977-86.
- Tillil H., and Kobberling, J. (1987). Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*, 36(1), 93-9.
- Tilton, R.G., Chang, K., Hasan, K.S., Smith, S.R., Petrash, J.M., and Misko, T.P. (1993). Prevention of diabetic vascular dysfunction by guanidines. Inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation end-product formation. *Diabetes*, 42(2), 221-32.
- Toporsian, M., Gros R., Kabir, M.G., Vera, S., Govindaraju, K., and Eidelman, D.H. (2005). A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circulation research*, 96(6), 684-92.
- Touboul, P.J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., and Bornstein, N. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases*, 34(4), 290-6.
- Trostdorf, F., Buchkremer, M., Harmjanz, A., Kablau, M., Jander S., and Geiger, K. (2005). Fibrous cap thickness and smooth muscle cell apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 29(5), 528-35.
- Tuomilehto, J., Podar, T., Tuomilehto-Wolf, E., and Virtala, E. (1995). Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*, 38(8), 975-82.
- Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., and Kim, Y.M. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*, 12(6):642-9.
- Verrotti, A., Catino, M., Di Ricco, L., Casani, A., and Chiarelli, F. (1999) Prevention of microvascular complications in diabetic children and adolescents. *Acta paediatrica*, 88(427), 35-8.

- Verrotti, A., Lobefalo, L., Chiarelli, F., Mastropasqua, L., Ciancaglini, M., and Morgese, G. (1995). Colour vision and persistent microalbuminuria in children with type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a longitudinal study. *Diabetes research and clinical practice*, 30(2), 125-30.
- Vogel, R.A., Corretti, M.C., and Plotnick, G.D. (2000). A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clinical cardiology*, 23(8), 571-5.
- Wolfsdorf, J., Glaser, N., Sperling M.A., and American Diabetes A. (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 29(5), 1150-9.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group., Dabelea, D., Bell, R.A., D'Agostino R.B, Jr., Imperatore G., and Johansen, J.M. (2007). Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 297(24), 2716-24.
- Yang, Z., Wang, K., Li, T., Sun, W., Li, Y., and Chang, Y.F. (1998). Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes care*, 21(4), 525-9.

İnternet

Akım aracılı dilatasyon (FMD). Web:

http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F50270&topicKey=CARD%2F1532&rank=1~28&source=see_link&search=flow+mediated+dilation&utdPopup=true adresinden 22 nisan 2014'de alınmıştır.

Akım aracılı dilatasyon tekniği. Web: <http://www.hivandhepatitis.com/> adresinden 22 nisan 2014'de alınmıştır.

Karotis intima medya kalınlığı ölçümü. Web: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F91735&topicKey=CARD%2F91564&rank=2~150&source=see_link&search=atherosclerosis+carotid+artery+intima+media+thickness+measurement+children&utdPopup=true adresinden 22 nisan 2014'de alınmıştır.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600
Konu: Toplantı Kararları

26/08/2013

Sayın *Prof. Dr. Aysun BİDECİ*
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24 Haziran 2013 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

[Signature]
Doç.Dr.İ.Onur ÖZEN
Dekan Yardımcısı

EK-1 Etik Kurul kararı (1 sayfa)

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

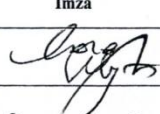
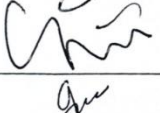
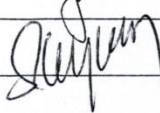
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

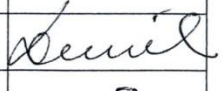
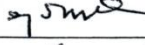
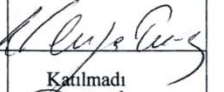
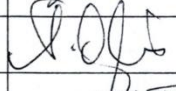
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Subklinik Aterosklerozun ve Ateroskleroz- nitrik oksit- Endoglin İlişkinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aysun BİDECI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD./G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında(önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar -Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐			
	DİĞER		☐			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24	Toplantı tarihi: 24.06.2013
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr.Cemal GÜVERCİN BAŞKAN YARD.	Tıp Etiği	Yenimahalle Prof.Dr. Yunus Müftü AÇS/AP Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Hasan KAFALI ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	Fatih Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Osman YÜKSEL ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Öğr.Gör.Adem GELİR ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

Ek-2. Hasta Takip Formu

Hastanın Adı		Yaşı	Cinsiyeti			
Doğum Tarihi						
Tansiyon		BMI				
Kilo						
Boy						
diyabet tanısı aldığı tarih						
diyabet tanısı ile izlendiği süre						
Özgeçmiş Doğum ağırlığı Sigaraya maruziyet						
Soygeçmiş		Anne:				
		Baba:				
		MI:		DM:		
Diğer						
BİYOKİMYASAL TESTLER	SONUÇLAR		0. sn	30. sn	60. sn	90. sn
Total Kolesterol		FMD				
Trigliserit		Karotis intima media kalınlığı				
Kan şekeri		bazal				
insülin		bazal				
VLDL						
LDL						
HDL						
Endoglin						
Nitrik Oksit						

ÖZGEÇMİŞ

Adı :Hamdi Cihan

Soyadı :Emeksiz

Doğum Yeri ve Tarihi :Eskişehir 19.3.1977

Eğitimi:

2010- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,

Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlığı

2003-2009 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı

1995-2002 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

1988-1995 Eskişehir Anadolu Lisesi

1983-1988 Eskişehir Murat Atılgan İlköğretim Okulu

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar/Bilimsel Etkinlikler

- Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği

- Mili Pediatri Derneği

- Çocuk ve Ergen Obezite Derneği

Uzmanlık Tezi: Antiepileptik kullanan çocuklarda plazma homosistein, asimetric dimetil arjinin ve serum nitrik oksit düzeyleri

Kitap Çevirileri

1- Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology 2012 Chapter 5,6 Çukurova Nobel

Kitabevi Çeviri editörü: Prof. Dr. Peyami Cinaz

Yayınları

- 1- Celik N, Cinaz P, Bideci A, Yüce O, Emeksiz HC, Döğer E, Camurdan O. Cardio-facio-cutaneous syndrome with precocious puberty, growth hormone deficiency and hyperprolactinemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):55-8.
- 2- Kaya Z, Küçükcongar A, Vuralı D, Emeksiz HC, Gürsel T. Leukocyte populations and C-reactive protein as predictors of bacterial infections in febrile outpatient children. *Turk J Haematol*. 2014;31(1):49-55.
- 3- Emeksiz HC, Serdaroglu A, Biberoglu G, Gulbahar O, Arhan E, Cansu A, Arga M, Hasanoglu A. Assessment of atherosclerosis risk due to the homocysteine-asymmetric dimethylarginine-nitric oxide cascade in children taking antiepileptic drugs. *Seizure*. 2013;22(2):124-7.
- 4- Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, Hussain K, Camurdan O, Bideci A, Döğer E, Yüce Ö, Türkylmaz Z, Oğuz AD. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):299-303.
- 5- Derinoz O, Emeksiz HC. Use of physostigmine for cyclopentolate overdose in an infant. *Pediatrics*. 2012;130(3):e703-5.
- 6- Yenicesu I, Geneviève de SB, Emeksiz HC, Dalgıç B. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with A665G Perforin Gene Mutation: A Case Report. *Turk J Haematol*. 2012;29(3):265-9.
- 7- Derinöz O, Emeksiz HC, Kalkan G, Camurdan O. Iatrogenic water intoxication during pelvic ultrasonography in a patient with diabetes insipidus. *Turk J Pediatr*. 2012;54(4):429-31.
- 8- Emeksiz H, Bakkaloglu S, Camurdan O, Boyraz M, Soylemezoglu O, Hasanoglu E, Buyan N. Acute adrenal crisis mimicking familial Mediterranean fever attack in a renal transplant FMF patient with amyloid goiter. *Rheumatol Int*. 2010;30(12):1647-9.
- 9- Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, Buyan N. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol*. 2010;37(1):182-9.

Ödüller:

- 55. Milli Pediatri Kongresi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilgi Sınavı Birincilik Ödülü, 2011