

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

VASKÜLER KOMPLİKASYON RİSKİ TAŞIYAN ADOLESANLARDA
(DİYABET – GLUKOZ İNTOLERANSI – OBEZİTE) HOMOSİSTEİN
DÜZEYİ VE ENDOTEL FONKSİYON GÖSTERGELERİ

Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Ankara
2007

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**VASKÜLER KOMPLİKASYON RİSKİ TAŞIYAN ADOLESANLARDA
(DİYABET – GLUKOZ İNTOLERANSI – OBEZİTE) HOMOSİSTEİN
DÜZEYİ VE ENDOTEL FONKSİYON GÖSTERGELERİ**

Dr. Mustafa ERKOÇOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Z. Alev ÖZÖN**

UZMANLIK TEZİ

Ankara
2007

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőmesindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na, bilgisi ve tecrübesi ile bana her zaman destek olan sevgili hocam Doç. Dr. Z. Alev Özön'e ve yardımlarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Raőšan Göçmen'e teőekkür ederim.

Bu tez alıőması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nce desteklenmiőtir. Proje No: 05D05 101003

ÖZET

Erkoçoğlu M, Vasküler komplikasyon riski taşıyan adolesanlarda homosistein düzeyi ve endotel fonksiyon göstergeleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2006.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmakta ve temelinde ateroskleroz yatmaktadır. Eskiden erişkin dönemi hastalığı olarak kabul edilen aterosklerozun, günümüzde artık çocuklukta başladığı ve dekatlar içerisinde ilerleme göstererek erişkinlikte klinik bulgulara neden olduğu kabul edilmektedir. Ateroskleroz için tanımlanmış, klasik kitaplara geçen risk faktörlerinin yanı sıra özellikle erişkin yaş gurubundaki çalışmalarda hiperhomosisteineminin bağımsız bir vasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Aterosklerozun ilk basamağı endotel işlevlerinin bozulmasıdır. Endotelden salınan vWF, tPA, PAI-1, trombomodulin gibi mediatörlerin plazma düzeyleri ölçülerek endotel işlevlerini değerlendirmek mümkündür. Aterosklerozun saptanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Karotid arter intima-media kalınlığının ölçümü (KIMK), aterosklerozun henüz kliniğe yansımadağı dönemde arter duvarında gözlenen yağlanma ve fibröz plaklar hakkında bilgi verebilmektedir.

Çocukluktan başlayan ve ateroskleroz açısından riskli olduğu bilinen durumlardan ikisi obezite ve hiperglisemidir. Bu çalışmada, obez, tip 1 diyabetli ve obeziteye glukoz intoleransının eşlik ettiği adolesan hastalarda; KIMK ölçümü ve kontrollerle karşılaştırılması, endotel işlev belirteçlerinin plazma düzeyinin kontrollerle karşılaştırılması, ayrıca homosistein düzeyinin KIMK üzerine etkisinin

incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya Haziran ile Aralık 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesine başvuran 10 yaşın üzerinde, vasküler hastalık riski taşıdığı varsayılan tip 1 DM, obez, obeziteye glukoz intoleransının eşlik ettiği olan 20'şer adolesan ve aynı yaşta kontroller alındı.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların KIMK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Öte yandan çalışma grubunda KIMK'si 75 percentilin üstünde yer alan vakaların %86'sı obez hastalardan oluşmakta idi. Aynı biçimde KIMK'si 75 percentilin üzerindeki çocukların homosistein düzeyi, 25 percentilin altındakilerden yüksek ve KIMK ile homosistein düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Homosistein düzeyi, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile ters orantılı idi. Bu bulgular, obezitenin çocukluktan başlayarak ateroskleroza yol açabileceğini, plazma homosistein düzeyinin ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve vitamin desteği ile homosistein düzeyinde düşme sağlayarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini dolaylı yoldan azaltabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda KIMK'nin komplikasyonsuz vakalara göre yüksek bulunması, KIMK ölçümünün özellikle mikrovasküler komplikasyon gelişmiş tip 1 diyabetli çocuklarda aterosklerozun erken dönemde tespiti ve uzun süreli izleminde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu, karotid arter intima media kalınlığı

ABSTRACT

Erkocoglu M, Serum homocysteine levels and markers of endothelial function in adolescents with risk of vascular complication.

Cardiovascular disease is the most important cause of morbidity and mortality throughout the world, and atherosclerosis is the underlying pathology in most cases. Atherosclerosis, was considered to be an adult disease in the past, however it is now thought to have its onset in early childhood slowly progressing over decades to become manifest in adulthood. Studies in adults have shown that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular diseases in addition to the well known risk factors described in classical textbooks.

It is known that endothelial dysfunction is the first step in the pathogenesis of atherosclerosis. Plasma levels of mediators secreted from the endothelium such as vWF, tPA, PAI-1 and thrombomodulin can be used to assess endothelial dysfunction. Several methods can be used to detect atherosclerosis. Carotid artery intima media thickness (CIMT) is one of them and provides information about fatty streaks and fibrous plaques within the arterial wall during the subclinical stage of atherosclerosis.

Obesity and hyperglycemia are known to be two important risk factors for atherosclerosis, starting from childhood. In this study we aimed to analyze CIMT in adolescents with obesity, type 1 DM, obesity and glucose intolerance in comparison to healthy controls to assess atherosclerosis. We also analyzed plasma levels of markers for endothelial dysfunction, and the effect of homocysteine on CIMT. Children aged over 10 years and followed at Hacettepe University Children's Hospital for disorders considered to carry a risk for vascular disease such as obesity, type 1 DM, and obesity associated with glucose intolerance were included in the study. Each patient group consisted of 20 children, and 20 age and sex matched healthy adolescents formed the control group.

Mean CIMT did not differ statistically between patients (type 1 DM, obesity with and without glucose intolerance) and controls. Obese patients comprised 86% of the study subjects with a CIMT in the upper quartile. Similarly mean homocystein level of study subjects whose CIMT was in the upper quartile, was higher than those

in the lower quartile. Homocystein was positively correlated to CIMT, whereas both folic acid and vitamin B12 levels were negatively correlated to homocystein.

These findings suggest that obesity induced atherosclerosis may have its onset during childhood, plasma homocysteine level is an important risk factor for atherosclerosis, and folic acid and vitamin B12 supplementation may lower risk for cardiovascular disease indirectly via their homocystein lowering effects. Finally the finding of higher CIMT in type 1 diabetic patients with microvascular complications in comparison to those without suggests that CIMT measurement may aid in the diagnosis and follow up of patients with microvascular complications.

Key words: Atherosclerosis, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. ATEROSKLEROZ	4
1. 1. Tanım	4
1. 2. Arter duvarının anatomik yapısı	5
1. 3. Aterosklerozda gelişen lezyonlar	6
1. 4. Aterosklerozun patogenezi.....	8
1. 5. Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu	11
2. ATEROSKLEROZUN RİSK FAKTÖRLERİ	21
2. 1. Lipoproteinler.....	21
2. 2. Sigara.....	23
2. 3. Hipertansiyon	23
2. 4. Cinsiyet.....	24
2. 5. Hiperhomosisteinemi	25
2. 6. Obezite	31
2. 7. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	34
3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ ..	36
4. OBEZİTE	39
5. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	44
MATERYAL VE METOD	51
BULGULAR	56
TARTIŞMA	71
SONUÇLAR	81

KAYNAKLAR	83
EK 1: Çalışma formu	105
EK 2: VKI-Z skoru hesaplamada kullanılan sabit değerler	106

KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Apo E	Apolipoprotein E
CBS	Sistasyonin β sentaz
DIC	Yaydın damar içi pıhtılaşma
DKH	Düz kas hücresi
DM	Diyabetes Mellitus
EPCR	Endotel kaynaklı protein C'ye özgül reseptör
ELİSA	Enzim-linked immoborbant assay
GM-CSF	Monosit ve granülosit koloni uyarıcı faktör
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekülü-1
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
İGÜ	İleri glikozilasyon son ürünleri
IL-1	İnterlökin-1
KAH	Koroner arter hastalığı
KIMK	Karotid intima-media kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	Monosite özgül kemoatraktan protein-1
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
NHANES	“National Health and Nutrition Examination Survey”
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAF	Platelet aktive edici faktör
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü – 1
PDAY	“Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth”

PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PgI ₂	Prostaglandin I ₂
POMC	Pro-opiomelanokortin
SLE	Sistemik lupus eritematöz
SYA	Serbest yağ asitleri
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
TGF- β	“Transforming growth factor- β ”
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	Vücut kitle indeksi
VKİ-Z skoru	Vücut kitle indeks-Z skoru
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
vWF	Von Willebrand Faktörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Arter duvarının anatomik yapısı.....	6
Şekil 2: Aterosklerozun doğal seyri	7
Şekil 3: Endotel hücresinin şematik şekli.....	13
Şekil 4: Endotel hücresinin düzenleyici görevleri.....	14
Şekil 5: Homosistein metabolizması	26
Şekil 6: Hiperhomosisteinemi olan farelerde endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve trombozisin muhtemel mekanizmaları	31
Şekil 7: Diyabetes Mellitusta ateroskleroz patogenezi.....	36
Şekil 8: B-mod USG ile korotid arter intima media kalınlığı ölçümü.....	38
Şekil 9: Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama KIMK, homosistein, vitamin B12 ve folik asit ölçümleri.....	59
Şekil 10: Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama lipid ve fibrinojen ölçümler.....	60
Şekil 11: Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama endotel işlev belirteçleri	61
Şekil 12: KIMK ölçümü 75 persentilin üzerinde olan vakaların dağılımı	62
Şekil 13: Ailede obezite olan ve olmayan vakaların obezite yönünden dağılımı	70
Şekil 14: Obez olan ve olmayan vakaların ailede obezite yönünden dağılımı	70

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1: Homeostaz üzerinde etkili olan endotel hücre ürünleri.....	15
Tablo 2: Trombinin endotel hücrelerine bağlanmasının sonuçları	19
Tablo 3: Diyabetes Mellitus tanı kriterleri	45
Tablo 4: Diyabetes Mellitusun komplikasyonları	48
Tablo 5: 1 DM, obezite, glukoz intoleransı ve kontrol gruplarında sayı, cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ ve VKİ-Z skoru ortalaması ve standart sapması (SS)	57
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen grupların KIMK, homosistein, vitamin B12, folik asit, fibrinojen ve endotel işlev belirteçlerinin ortalaması ve SS'si	58
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen grupların lipid profili ortalama ve SS'si	58
Tablo 8: KIMK'si alt ve üst çeyrekte yer alan vakaların ortalama lipid ölçümleri ve SS'si	63
Tablo 9: KIMK'si alt ve üst çeyrekte yer alan vakaların homosistein, vitamin B12, folik asit ve endotel işlev belirteçlerinin ortalaması ve SS'si	63

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları tüm dünyadaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Genellikle erişkin yaş döneminde bulgu veren kardiyovasküler hastalıkların hemen hepsinin temelinde ateroskleroz yatmaktadır. Ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı erişkin dönemde ortaya çıkar. Bu nedenle eskiden erişkin dönemi hastalığı olduğu kabul edilen aterosklerozun, günümüzde artık çocuklukta hatta intrauterin dönemde başladığı ve dekatar içerisinde ilerleme göstererek erişkinlikte klinik bulgulara neden olduğu kabul edilmektedir. O nedenle kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayan faktörlerin çocukluk döneminden başlayarak saptanması ve gerekli önlemlerin alınabilmesi düşüncesi ön plana çıkmaktadır. Aterosklerozun etiopatogenezinine ilişkin çok sayıda araştırma olmasına karşın henüz tüm yönleriyle aydınlatılamamıştır ^{1,2}.

Ateroskleroz için tanımlanmış, klasik kitaplara geçen risk faktörleri vardır. Bunları hipertansiyon, obezite, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve ailede erken yaşta vasküler hastalık öyküsü şeklinde sıralamak mümkündür ³. Ancak ateroskerozu her zaman bu faktörler ile açıklamak mümkün olmamaktadır. Örneğin erken yaşta koroner arter hastalığı gelişen bir vakada bu risk faktörlerinden hiçbirisi bulunmayabilmektedir. Bu durum patogeneizde rol oynayabilecek başka faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır.

Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra özellikle erişkin yaş gurubundaki çalışmalarda hiperhomosisteineminin bağımsız bir vasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosisteinin düz kas çoğalması, hücre dışı matriks artışı, lipid oksidasyonu ve sitotoksositeye neden olarak ve endotel hücre işlevlerini bozarak vasküler hasara neden olduğu düşünülmektedir ⁴.

Ateroskleroz patogenezinine yönelik çalışmalarda aterogenezin başlamasında en önemli basamağın endotel işlevlerinin bozulması, başka bir deyişle endotel

disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu, hemen hemen bütün risk faktörlerinin neden olduğu ortak damarsal patolojidir ⁵.

Endotel hücreleri tüm damarsal yapıların i yüzeyini kaplayan tek sıra yassı epiteli oluştururlar. Endotel hücresi aktif olarak damar tonus ve geçirgenliği düzenler, pıhtılaşma ve fibrin yıkımı arasında denge sağlar, lökositlerin adezyon ve damar dışına geçişini, ayrıca damar duvarındaki inflamatuar aktiviteyi düzenler. Endotel bu işlevlerini yerine getirebilmek için düzenleyici işlev gören birçok aracı madde üretir. Bunlardan bazıları nitrik oksit (NO), prostanoidler, endotelin-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), von Willebrand faktörü (vWF), trombomodulin, adezyon molekülleri ve sitokinlerdir. Endotel disfonksiyonu durumunda ateros, koagülasyon ve inflamasyona yatkın bir ortam oluşur ve ateroskleroz için tetik çekilmiş olur ⁶. O nedenle ateroskleroz patogenezi ve seyriinin incelenmesinde endotel işlevlerinin değerlendirilmesi önem taşır.

Endotel işlevlerini değerlendirmek için kullanılabilecek yöntemlerden birisi endotele bağlı NO salınımı ile oluşan vazodilatasyonun değerlendirilmesidir. Vazodilatasyon yanıtının azalması endotel işlevlerinin bozukluğuna işaret eder ⁷. Bir diğer yöntem ise endotelden salınan mediatörlerin plazma düzeylerinin ölçülmesidir. Bu amaçla vWF, tPA, PAI-1, trombomodulin gibi parametreler kullanılarak endotel hücre işlevleri değerlendirilebilir ⁸.

Aterosklerozun saptanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Karotid arter intima-media kalınlığının (KIMK) lm, aterosklerozun sublinik döneminde arter duvarında gözlenen yağlanma ve fibröz plaklar hakkında bilgi verebilmektedir. Kolay uygulanabilir olması, niceliksel değerlendirilebilmesi, tekrar edilebilir olması nedeniyle özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yeğlenen bir yöntemdir ⁹. KIMK ile histolojik bulgular ve aterosklerozun klinik seyri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır; bu da gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi son yıllarda aterosklerozun temellerinin çocukluk çağında atıldığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle çocukluk, özellikle adolesan yaş

gurubunda ateroskleroz açısından risk oluşturan hastalarda damar hasarında rol oynadığı düşünülen endotel disfonksiyonunu inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çocukluktan başlayan ve ateroskleroz açısından riskli olduğu bilinen durumlardan ikisi obezite ve hiperglisemidir. Tip 1 diyabetes mellitus çocukluk ve adolesan çağının en sık endokrin ve metabolik hastalığıdır. Öte yandan obezite sıklığı tüm dünyada bütün yaş gruplarında artmaktadır. Her iki hastalıkta da mortalitenin temel nedeni yavaş seyirli bir patoloji olan ve erişkinlikte gözlenen ateroskleroz ile onun yol açtığı kardiyovasküler hastalıklardır.

Bu çalışmada, obez, tip 1 diyabetli ve obez ve glukoz intoleransı olan adolesan yaş gurubu hastalarda;

- 1- KIMK ölçülmesi ve kontrollerle karşılaştırılması,
- 2- Endotel işlev belirteçlerinin belirlenmesi ve kontrollerle karşılaştırılması
- 3- Homosistein düzeyinin KIMK üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmelere karşın halen insanlar ileri yaşlarda da olsa bu hastalıklardan ölmeye devam etmektedir ¹⁰. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada yaygın şekilde görülmekte ve ateroskleroz altta yatan en sık nedeni oluşturmaktadır ¹¹. Aterosklerotik kalp hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Uzun yıllar boyunca ateroskleroz erişkin dönemi hastalığı olarak kabul edilmiştir, oysa çalışmalarda elde edilen patolojik bulgular, aterosklerozla ilgili değişikliklerin çocuklukta başladığını klinik bulguların ise genellikle erişkin döneminde ortaya çıktığını göstermektedir. Enos ve arkadaşları Kore savaşında, McNamara ve arkadaşları ise Vietnam'da ölen genç askerlerde koroner arter lezyonları saptamışlar ve aterosklerozun köklerinin çocuklukta atıldığını göstermişlerdir ¹². Uzun zamandır aterosklerozun erken lezyonları olan yağlı çizgilenmelerin çocukluk döneminden itibaren geliştiği kabul edilmektedir. Ayrıca özellikle hiperkolesterolemik annelerin fetüslerinde aterosklerozun fetal yaşamda başladığı düşünülmektedir ¹³. Sonuç olarak ateroskleroz, erişkin yaşlarda bulgu vermesine rağmen çocuklukta hatta fetal dönemde başlayan ilerleyici bir hastalıktır ¹⁴.

Ateroskleroz bütün orta ve büyük arterleri tutabilir ve damar lümenini tıkamadığı sürece erken dönemde bulgu vermez ¹⁵. Ateroskleroza yol açan mekanizmalar tamamen aydınlatılmış olmasa da patogeneze yönelik bilgilerimiz giderek artmaktadır.

1.1. Tanım

Ateroskleroz arter intimasında biriken plazma kaynaklı aterojenik lipoproteine karşı gelişen karmaşık bir inflammatuar ve fibroproliferatif yanıtıdır^{16,17}. Sözcük anlamına bakıldığında “atherosclerosis” sözcüğünün hem yumuşama (*athere* Yunanca sulu yulaf lapası anlamına gelir) hem de sertleşme (*sclerosis* Yunancada sert anlamına gelir) anlamlarını birarada taşıdığı görülür.

1. 2. Arter duvarının anatomik yapısı

Arter duvarı üç tabakadan oluşmaktadır: (Şekil 1)

1. 2. 1. Tunica intima (İç tabaka):

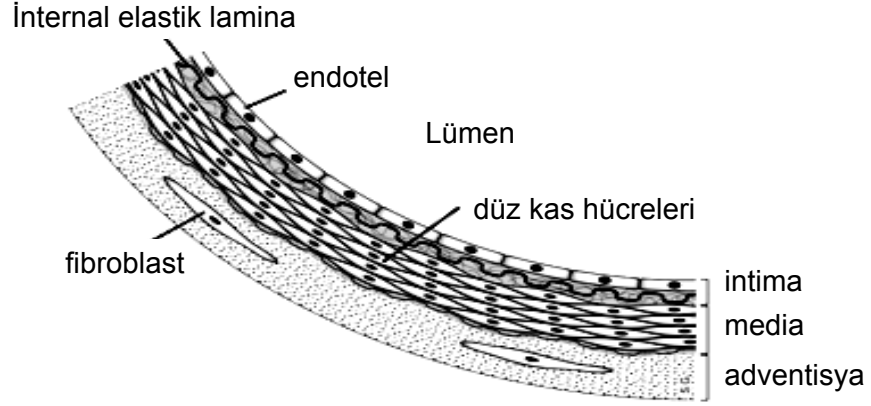
Tunica intima tabakası arter lümenini döşeyen tek katlı yassı epitel hücrelerinin oluşturduğu endotel ve bunun hemen altında yer alan matriks açısından zengin dar bir bölgeden oluşmaktadır. Endotel internal elastik lamina üzerinde yer alır. Endotelin altındaki internal elastik laminayla oluşturduğu odaksal yapışıklıklar endotel dayanaklılığını artırır. Normal koşullarda endotel yüzeyi tromboz gelişmesini önleyici işlev görür. Ayrıca arter lümen çapı ve damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynar. Endotel hücrelerinin bütünlüğünün bozulması arter intimasında düşük dansiteli lipoproteine (LDL) geçirgenliğin artması ve tromboz gelişmesiyle sonuçlanır. Bu bakımdan endotel aterosklerotik lezyonların geliştiği yerdir.

1. 2. 2. Tunica media (Orta tabaka):

Bu tabaka arter duvarının en geniş bölgesidir ve düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri tabakalar halindedir ve tip III kolajen lifleri ile sarılmıştır.

1. 2. 3. Tunica adventitia (Dış tabaka):

Damarın dış yüzeyini çevreleyen ve küçük kan damarları (vasa vasorum) içeren gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır^{18,19}.

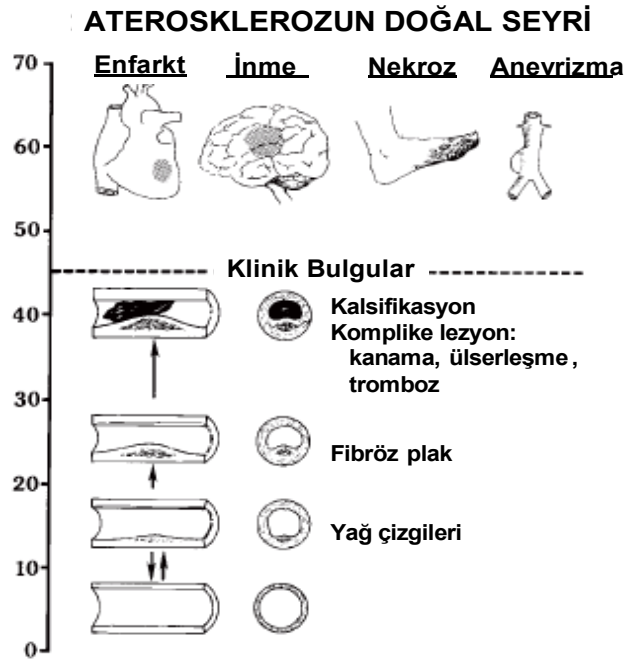


Şekil 1: Arter duvarının anatomik yapısı

1. 3. Aterosklerozda Gelişen Lezyonlar

Aterosklerozun doğal seyri yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmıştır²⁰ ve şekil 2’de gösterilmektedir.

İnsanda ateroskleroz koroner, karotid, basilar ve vertebral arterler gibi orta büyüklükteki arterlerin yanı sıra aort, alt ekstremiteleri besleyen iliak ve femoral arterlerde de oluşmaktadır. Aterosklerozda gözlenen ilk patolojik lezyon *yağlı çizgilerin* oluşumudur²¹. İntimadaki yağlı çizgiler yüzeyden hafif kabarık, sarı renkli dar ve uzun alanlardır. Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde ise yağlı çizgiler, sitoplazması çoğunlukla kolesterol ve kolesterol esterleri ile dolu subendotelyal köpük hücre yığınlarından oluşmaktadır²². Yağlı çizgileri oluşturan köpük hücrelerinin ise çoğunluğunun makrofajlardan, geri kalanının ise düz kas hücre türevleri ve T lenfositlerinden oluştuğu bilinmektedir²³.



Şekil 2: Aterosklerozun Doğal Seyri

Aterosklerozdaki asıl lezyon *ateromatöz ya da fibrotik plakların* oluşumudur. Bu lezyonlar arterde daralmaya neden olarak tromboz ve kalsifikasyon oluşumunu kolaylaştırır. Bu durum arter düz kasında zayıflığa ve anevrizmal genişlemeye neden olmaktadır. Aterom plaklarının çapı 1 cm'yi bulabilmektedir. Histopatolojik incelemede aterom plağı; az sayıda lökosit, düz kas hücreleri, elastin, kolajen fibriller, proteoglikanlar içeren nispeten yoğun bağ dokusundan oluşan *fibröz bir kapsül*, kapsülün altında makrofaj, düz kas hücreleri ve T lenfositlerden oluşan *hücrel bir alan* ve daha içte ise hücre kalıntıları, hücre dışı lipid damlaları, kolesterol kristalleri ve kalsiyum depoları içeren *nekrotik çekirdekten* oluşmaktadır. Bazen özellikle lezyonların periferinden adventitia yönüne doğru yeni damar oluşumu görülebilir²².

Aterom plakları üzerinde kalsifikasyonlar oluşabilir, bunun yanı sıra hasarlanma meydana gelmesi durumunda trombüs oluşumu ile uç organ hasarı ortaya çıkabilir.

1. 4. Aterosklerozun Patogenezi

Ateroskleroz lipid, özellikle kolesterol ester birikimi ve düz kas hücre çoğalmasına arter duvarının intima ve media tabakalarında değişimin eşlik ettiği damarsal hastalıktır ²⁴.

Aterosklerotik lezyon oluşumu çoğunlukla endotel hasarı ya da disfonksiyonunu içeren başlangıç fazı ile başlar. Bunu köpük hücrelerinin subendotelyal birikimi ile yağlı çizgilerin oluşumu ve düz kas hücre çoğalmasının eklenmesi izler ve fibrotik plak oluşur ²⁵.

1. 4. 1. LDL kolesterolün intimaya geçişi

LDL kolesterolün arterin intima tabakasına geçişi ile aterom oluşumu başlar. LDL kolesterolün intima tabakasına geçişini kolaylaştıran faktörler şöyle sıralanabilir ^{26,27}:

1. Plazma lipoprotein düzeylerinin artması (LDL, Lipoprotein a, VLDL)
2. Endotel geçirgenliğinde artma
 - Hemodinamik güçler ve oksidatif faktörlerle endotel hücrelerinin hasar görmesi
 - Küçük lipoprotein partiküllerinin varlığı
3. HDL eksikliği nedeniyle kolesterolün damar duvarından geri taşınmasının bozulması
4. LDL bağlayıcı özelliği olan kondroitin sülfat ya da fibronektin gibi matriks bileşenlerinin yapımının azalması

Ateroskleroz oluşumunda ikinci aşama enflamatuar hücrelerin arter endoteline tutunması ve intimaya göç etmesidir. Son zamanlarda bu olayları başlatan faktörün LDL'nin hafif oksidatif değişikliğe uğraması olduğu anlaşılmıştır. LDL'nin oksidasyonunu sağlayan faktörlerin makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri olduğu düşünülmektedir ²⁸.

LDL, monosite özgül adezyon proteini, monosite özgül kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve monosit ve granüosit koloni uyarıcı faktörlerin (GM-CSF) yapımını uyarmaktadır.

1. 4. 2. Adezyon Molekülleri

Son yıllarda yürütülen çalışmalar aterom plağında iltihap hücrelerinin intimaya geçmesini sağlayan faktörlerin, immunoglobulin ailesinden interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi adezyon molekülü olduğunu göstermiştir²⁹. ICAM -1 ve VCAM-1 sayesinde lenfositler ve monositler arter intimasına tutunurlar. Kolesterol ile beslenen tavşanlarda yürütülen çalışmalarda VCAM-1'in arter intimasında mononükleer iltihap hücrelerinin ortaya çıkmasından önce oluştuğu gösterilmiştir.³⁰

Adezyon moleküllerinin bir diğer grubu da selektinlerdir. Aterosklerozda rol oynayan selektinler E-selektin ve P-selektindir. E-selektin endotel hücreleri tarafından sentezlenir. P-selektin trombositlerin α granüllerinde ve endotel hücrelerinde bulunur. Selektinler lökositlerin endotele geçici olarak bağlanmasına aracılık eden adezyon molekülleridir. Bu sayede dolaşımdaki lökositlerin akımını yavaşlatırlar ve bunların VCAM-1 ve ICAM-1'e bağlanarak damar duvarına daha iyi tutunmasını sağlarlar. Monositler damar duvarına tutunduktan sonra intima tabakasına geçerek makrofajlara dönüşür³¹.

1. 4. 3. Hücresel lipoprotein alımı

Hemen hemen bütün hücreler LDL reseptörleri aracılığı ile egzogen kolesterolu alır ancak hücrelerin kolesterol içeriği artınca LDL reseptörü down-regülasyona uğrar ve bu sayede hücrelerde kolesterol birikimi engellenir. Buna karşın oksitlenmiş LDL, LDL reseptörü tarafından tanınmaz, makrofajların temizleyici reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır. Temizleyici LDL reseptörü down-regülasyona uğramadığı için hücre içinde fazla miktarda LDL toplanır³².

Makrofajların içerisinde kolesterol esterlerinin birikmesiyle köpük hücreleri meydana gelir. Köpük hücreleri, oksitlenmiş LDL, lipid içeren diğer yapılar ve

immün komplekslerin etkisi ile nekroza uğrar ve bunun sonucunda hücre dışı lipid çekirdeği oluşur. Hücre içi ve hücre dışı lipidler yağlı çizgilenmeleri meydana getirir.

1. 4. 4. Fibröz plak oluşumu

Aterosklerotik lezyonun ilerlemesinde bir sonraki basamakta media tabakasındaki düz kas hücreleri (DKH) intima tabakasına göçerler, kollajen ve elastin sentezi, proteoglikan yapımı gerçekleşir ve bütün bunların sonucunda yağlı fibröz plaklar oluşur. DKH'nin intimaya göçünü ve burada çoğalmasını sağlayan sağlayan faktörler sırasıyla trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörüdür ancak bunlar dışında başka faktörlerin de rol oynaması muhtemeldir³³.

Oluşan fibröz plaklar kitle etkisi ile endoteli zorlayarak zedelenmenin ilerlemesine neden olur ve kitle büyüdükçe damar lümenindeki daralma artar. İlgili organlarda önce iskemi sonra da enfarktüs ortaya çıkar³⁴. Ayrıca yağlı fibröz plaklarda özellikle makrofajların yoğun olarak bulunduğu bölgelerde çatlama ve yırtılma meydana gelir. Plaktaki yırtılma sonucunda endotel hasar görür ve trombositler endotel duvarına yapışarak burada kümelenir, trombüs meydana gelir. Aterosklerozun bütün safhaları de novo enflamatuar süreci yansıtırken özellikle ileri safhalarda sekonder enflamatuar süreç belirgin hale gelir. Örneğin, ilerlemiş aterosklerozun bulunduğu arterlerin adventisiya tabakasında belirgin lenfosit infiltrasyonu meydana gelmektedir. Veriler yeterli olmamakla birlikte oksitlenmiş LDL'nin antijenik uyarıcı olabileceği üzerinde durulmaktadır³².

1. 4. 5. Aterosklerotik intimada yeni damar oluşumu

İlerlemiş aterosklerotik plakların ortak özelliği, küçük damarların arterin adventisiya tabakasından aterosklerotik plak içine doğru infiltre olmasıdır. Bu olaya neovaskülarizasyon adı verilir³⁵.

Plaklar içine yeni damarların ilerlemesini sağlayan faktörler tam bilinmemektedir. Olası nedenler şöyle sıralanabilir:

-İntima kalınlığının artması ile birlikte arter kümesine nispeten uzak kalan düz kas hücrelerinden hipoksemi sonucu anjiyojenik etki gösteren bazik fibroblast büyüme faktörü salgılanması

-Oksijen tüketimi artan makrofajların hipoksemiye ağırlaştırması

-Bizzat makrofajların anjiyojenik faktör olan tümör nekrozis faktör- α ya da transforming growth faktör- β salgılamalarıdır.

1. 5. Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu

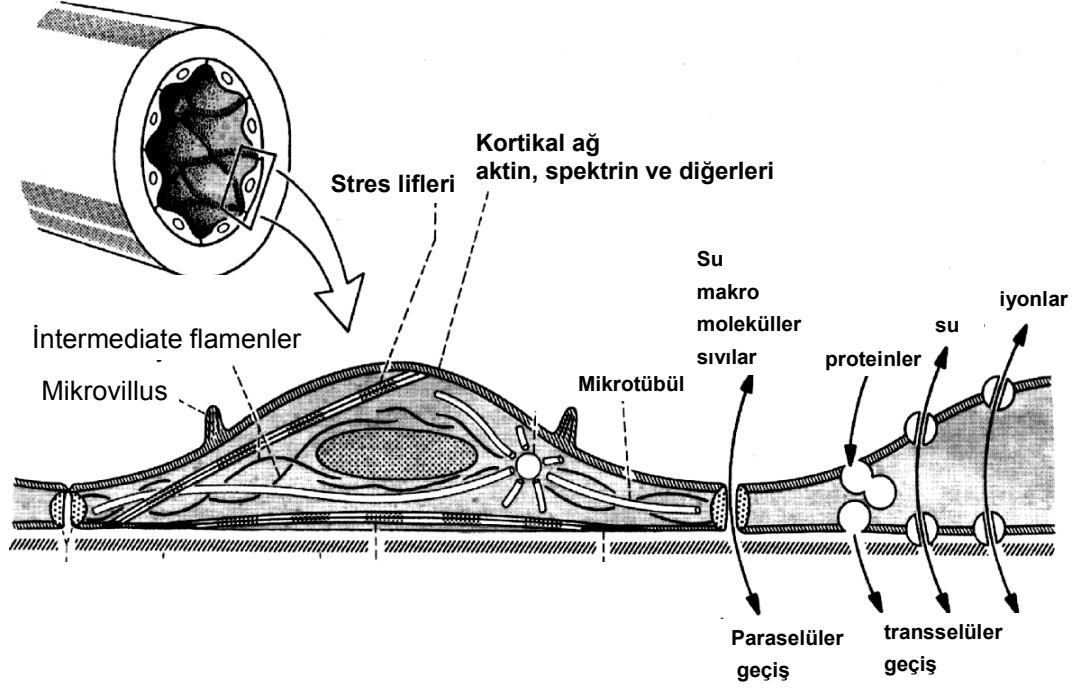
Ateroskleroz endotel hücre hasarı veya disfonksiyonu ile başlamaktadır. Endotel hücresi salgılamış olduğu mediatörler ile damar tonusu, homeostaz, inflamasyon ve fibrinolitik sistem üzerinde etki etmektedir. Bu mediatörlerin düzeyindeki artış ya da azalmalar endotel hücre hasarı ve disfonksiyonu için belirteç olarak kullanılabilir.

1. 5. 1. Endotel hücresinin anatomisi

Endotel tüm damarların iç yüzeyini kaplayan tek sıra hücre tabakasıdır. Toplam ağırlığı karaciğerin ağırlığından fazladır ve birkaç futbol sahasını kaplayabilir. Endotel hücresi organel yapısı göz önüne alındığında vücuttaki diğer hücreler ile benzer yapıdadır. Sitoplazma ve organeller çekirdeği çevreler ve hücre zarı mevcuttur. Hücre zarı su kompartmanı tarafından ayrılmış çift fosfolipid tabakadan oluşur. Reseptör ya da iyon kanalı olarak görev yapan kompleks proteinler membranı kateder. Sitoplazma ise aktin, myozin, tropomyozin, alfa-aktin ve diğer kompleks kontraktıl proteinler tarafından katedilir. Bunlar motor aktiviteyi sağlarlar ³⁶. Bazı organeller *kortikal ağ* şeklinde bir yapı oluştururlar. *Kortikal ağ* hücrenin şeklinden ve elastikiyetinden sorumludur. Damar içi gerilimdeki değişikliklere hassastır ve damar içi basıncın artması ile birlikte gerginliği artırır. Aynı zamanda endositoz ve egzositozu düzenleyen aralarında *annexine*'in de bulunduğu çeşitli zar proteinlerini bağlar; lökositlerin ve trombositlerin tutunması ile ilişkili olan E-selectin ve "cadherine" içerir (Şekil 3).

Endotel hücresinde, çizgili kastakine benzer biçimde yerleşen, aktin ve myozin liflerinden oluşan myofibril benzeri, stres lifleri olarak adlandırılan lif demetleri vardır ve sitoplazmayı her yönde kat ederler. Kan basıncında yükselme ve akıma bağlı sürtünmenin artması lif demetlerinin sayısını artırır. Tüm kasılan dokularda olduğu gibi kasılmaları ve gevşemeleri hücre içi kalsiyum ile ATP varlığına bağlıdır ve ana görevleri kan akımı ve duvar gerilimi sonucu oluşan mekanik güçlere karşı hücrelerin şekil adaptasyonunu sağlamak ve muhtemel hücre hasarını önlemektir. Akımın artması dolayısıyla mekanik stresin artması durumunda, hücreler düzleşir ve kan akımı doğrultusunda dizilirler, bunun aksine akım ve mekanik stresin azalması durumunda, hücreler hacimlerini arttırır, dizilişlerini kaybederler ve kaldırım taşı görünümü alırlar.

Hücre zarının yaklaşık %5-10'unu kaplayan invajinasyon şeklinde girintiler vardır, bunları hücre zarının temel yapısından ayırmak zordur. Ancak hepsi lipid, sfingomyelin, karmaşık protein yapılar ve çok sayıda reseptör içerir. Bu bölgeler "caveolea" olarak isimlendirilir ve hücre zarının reseptör-efektör alanları olarak görev yapar. Sıvıların ve makromoleküllerin damar ve hücre kompartmanları arasındaki geçişi "caveola" ların oluşturduğu veziküller ve transselüler kanallar aracılığıyla düzenlenir ³⁶.

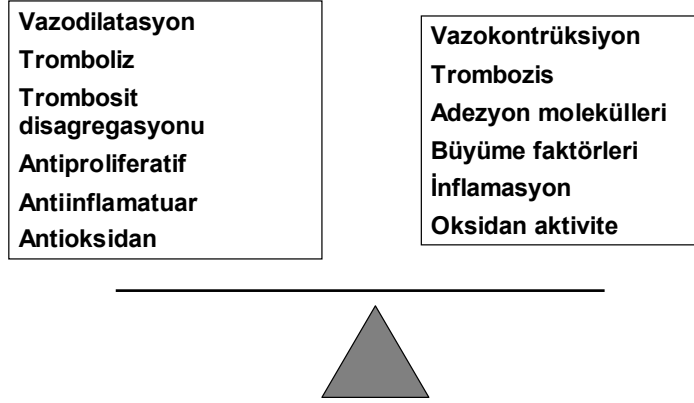


Şekil 3. Endotel hücresinin şematik şekli

1. 5. 2. Endotel hücre fizyolojisi

Endotel hücresi reseptör-efektör organ şeklinde davranır, damar içerisinde meydana gelen fiziksel ya da kimyasal uyarıları fark eder ve damarın şeklini düzenler ya da uyarıya karşı homeostazı koruyabilmek için gerekli maddeleri salgılar. Endotelin, agonist ve antagonist etki eden çok sayıda molekülü salgılayabilme kapasitesi vardır, bu sayede birbirine zıt yönde denge sağlayabilir. Endotel, vazodilatör ve vazokonstrüktör, prokoagulan ve antikoagulan, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar, fibrinolitik ve anti-fibrinolitik, oksidan ve anti-oksidan olmak üzere birçok madde üretir ^{37,38} (Şekil 4). Endotel hücresinin bu hassas dengeyi sağlama yeteneğini kaybetmesi durumunda endotelin lipid ve lökositler (monosit ve T hücreleri) tarafından istila edilmesine uygun ortam oluşmuş olur. İnflamatuvar yanıt başlar ve aterom plağının oluşumunda ilk basamak olan yağ çizgileri ortaya çıkar. Eğer bu durum devam ederse yağ çizgileri büyümeye devam eder, plakta oluşacak yırtıklar trombogenez için uygun ortam oluşturup damarda tıkanıklığa neden olur ³⁹.

Eğer kronik bir endotel disfonksiyonu söz konusu ise hipertonic, aterosklerotik, iskemik ve inflame vasküler yatak için uygun zemin hazırlanmış olur, vazospazm ve ödem meydana gelir ve damar duvarındaki hücrelerde büyüme faktörleri ve stimulan ajanların (trombin, endotelin, interlökinler) yapımı artar ⁴⁰.



Şekil 4: Endotel hücresinin düzenleyici görevleri

Endotel hücresinden yukarıda sayılan görevlerde rol oynayan çok sayıda madde sentezlenmektedir. Özellikle homeostazın sağlanmasında rol oynayan maddeler tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Homeostaz üzerinde etkili olan endotel hücre ürünleri

Ürün	Özellikleri
Prostasiklin	Trombosit agregasyonu inhibisyonu, vazodilatör
Nitrik oksit	Trombosit agregasyonu inhibisyonu, vazodilatör, anti-oksidan, anti-inflamatuvar
Anjiyotensin II	Vazokonstriktör, protrombotik
Platelet aktive edici faktör	Trombosit ve lökosit aktivasyonu
Ektonükleotidazlar	Trombosit ve damara etkiyen nükleotidlerin regülasyonu
Von Willebrand faktörü	Trombosit adezyonu ve faktör VIII için kofaktör
Doku faktörü (Tromboplastin)	Sadece aktive endotelde prokoagulan etki
Trombomodulin	Yüzeyde eksprese olan antikoagulan
Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)	Fibrinoliz düzenleyici etki
Tip I plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)	t-PA inhibitörü

1. 5. 3. Homeostazda rol oynayan endotel hücre ürünleri

Prostasiklin ve Nitrik oksit: Prostasiklin (PGI₂) ilk kez 1976 yılında, endotel hücrelerinden salınan, trombosit agregasyonunu inhibe eden aynı zamanda güçlü vazodilatör etki gösteren labil bir prostanoid olarak tanımlanmıştır ⁴¹. Endotel kaynaklı başka bir labil vazodilatör daha tanımlanmış ve bu maddenin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve molekül yapısının nitrik oksit (NO) olduğu gösterilmiştir ⁴². Nitrik oksit biyolojik olarak aktiftir, tüm dokularda bulunur, düşük moleküler ağırlığı ve lipofilik özelliği nedeniyle hücre zarlarından kolaylıkla geçebilir. Her iki madde de geçici ve yerel biçimde endotel hücreleri tarafından

benzer agonistlere karşı salgılanır; bu agonistler koagülasyon sürecinde rol oynayan moleküller (ör. bradikinin ve trombin) ya da agrege olan trombositler tarafından salınan ATP ve ADP gibi moleküllerdir. Böylece damar içinde trombüs oluşumu sınırlandırılmış olur. PGI₂ ve NO trombosit agregasyonun baskılanmasında sinerjistik etki gösterirler⁴³.

İn vivo NO sentezi sürekli vazodilatör tonusu sağlamada yeterli olsa da yarı ömrünün çok kısa olması ve “hem” içeren proteinler tarafından hızlı bir biçimde inaktive edilmesi nedeniyle trombosit işlevleri üzerinde sistemik etkisi yoktur^{44,45}. Benzer şekilde PGI₂'nin de trombosit işlevi üzerinde sistemik etkisi yoktur. Hayvan modellerinde endotel kaynaklı NO'nun homeostaz üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir, NO sentaz eksikliği olan sıçanlarda trombosit transfüzyonunun kanama zamanında belirgin azalmaya yol açtığı görülmüştür⁴⁶.

PGI₂ ve NO sentezi endotel hücrelerinde hücre içi kalsiyum iyonundaki artış ile tetiklenir. Ancak NO'nun sentezini maksimum düzeyde uyaran kalsiyum artışı PGI₂'nin sentezinin başlatılması için gerekenden daha az miktardadır⁴⁷. PGI₂ sentezinin yüksek miktarda kalsiyum artışını gerektirmesi sentez süresinin kısa olması ile sonuçlanmaktadır.

Endotel hücreleri değişen mekanik strese çok duyarlıdır, akım hızı ve mekanik streste meydana gelen değişiklikler NO ve PGI₂ sentezinde rol oynayan en önemli fizyolojik düzenleyicilerdir⁴⁸. Plakların oluşumunda, yerleşiminde mekanik stresin rol oynaması hemodinamik faktörlerin önemini gösterir. Plak oluşumu genellikle NO yapımının az olduğu, adezyon molekülleri, kimyasal faktörler ve büyüme faktörlerinin inflamasyona yatkın bir ortam hazırladığı, mekanik stresin düşük (<6 din/cm²) ya da geriye akımın olduğu bölgelerde meydana gelir. Diğer taraftan yüksek mekanik stres (>70 din/cm²) endotelde hasara neden olarak trombosit agregasyonunu hızlandırır ya da plaklarda hasar ve yırtılmaya neden olabilir. Sonuç olarak düşük mekanik stres ya da geriye akım plak oluşumuna ve aterosklerotik lezyonda ilerlemeye neden olurken, yüksek mekanik stres plakta hasara neden olabilir^{49,50}.

NO vazodilatör ve antiagregan etkileri yanında, monosit ve lenfositlerden adezyon molekülü yapımını baskılar, anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-migratuar

etki gösterir, aterogenez ve inflamasyona yatkınlığı arttıran sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eder ve fibrinolizi destekler ⁵¹.

NO ve PGI₂'nin bilinen güçlü anti-agregan ve vazodilatör etkileri nedeniyle, bunların endotelde yapımının bozulması durumunda tromboza yatkınlığın ortaya çıkması beklenir ⁵².

Platelet aktive edici faktör: Endotel hücreleri Ca⁺² iyonunu mobilize eden agonistler tarafından uyarıldığında platelet aktive edici faktör (PAF) sentezler ⁵³. Bununla eş zamanlı olarak NO ve PGI₂ de salgılandığı için PAF'nin trombosit-hücre duvarı etkileşiminde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Ancak PAF'nin hücre zarındaki ömrü her ikisinden daha uzundur. PAF aynı zamanda nötrofiller için kemotaktik bir ajandır ve bir adezyon molekülü olan P-selektin ile birlikte nötrofillerin endotele adezyonunu hızlandırır ⁵⁴.

Aktive olmamış trombositler adeziv değildir ve endotele ya da dolaşımdaki başka bir hücreye tutunmazlar. Endotele adezyonları NO ve PGI₂ tarafından inhibe edilir. Ancak trombositler aktive olursa in vitro çalışmalar göstermiştir ki glikoprotein IIb/IIIa, endotel yüzeyindeki vitronektin reseptörleri ile köprüler oluşturan fibrinojen ile etkileşime girerek trombositlerin hasar görmemiş endotel yüzeyine tutunmasına neden olabilir ⁵⁵. Dağınık olarak tutunmuş olan trombositler aynı zamanda dolaşımdaki nötrofillerin epitele tutunmasını da destekler ⁵⁶. Çalışmalar aktive trombositlerin hızlı bir şekilde CD154 eksprese ettiklerini ve bunun endotel üzerindeki ligandı olan CD40'a bağlandığını göstermiştir.

Von Willebrand Faktörü: Her ne kadar trombositler bir miktar von Willebrand Faktörü (vWF) içerse de plazmadaki vWF'nin hemen hemen tümü endotelden sentezlenir ⁵⁷. vWF endotel hücrelerinde iki farklı bölümde bulunur; birincisinde bulunan dimerize vWF düzenli olarak plazmaya ve subendotelyal matrikse taşınırken ikincisi ise trombin gibi agonistlere karşı hızlı cevap durumunda harekete geçirilecek olan multimerik yapıdaki vWF içeren granuler depolardır (Weibel-Palade cisimcikleri) ⁵⁸. Plazmada vWF farklı multimerik yapılarda dolaşır ve iki farklı görevi vardır. Birincisi, koagülasyon faktörü olan faktör VIII'e bağlanarak stabilizasyonunu sağlamasıdır. İkincisi (genellikle daha büyük multimerler tarafından

gerçekleştirilir) ise trombositlerin, damar duvarı hasar gördüğü zaman açığa çıkan hücre dışı matriks elemanlarına bağlanabilmesi için kofaktör olarak görev yapar. Özellikle dolaşımdaki trombositlerin tutunmasını sağlamada önemlidir⁵⁹.

Sistemik dolaşımdaki vWF düzeyi genellikle stabildir, ancak enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında birkaç kat artar⁶⁰. Bu da vWF'nin muhtemelen protrombotik süreçte de rol alan akut faz reaktanı gibi hareket ettiğini gösterir⁶¹. vWF düzeyinin neden bu durumlarda arttığı tam olarak bilinmemektedir. İnterlökin 1 (IL-1) ya da tümör nekrozis faktör, vWF'nin salınım hızını etkilemektedir. IL-1 ve tümör nekrozis faktör, trombin gibi agonistlerin etkilerini kuvvetlendirerek Weibel-Palade cisimciklerinden vWF'nin degranülasyonunu artırabilir⁶².

Vasküler patolojisi olan ve tromboz riski yüksek bazı hasta topluluklarında da plazma vWF düzeyleri kronik olarak yüksek bulunur. En yüksek düzeyler otoimmün vaskülitlerde görülür, Wegener granülomatozunda üç kat artmıştır⁶³. Benzer biçimde hipertansiyonu, ağır aterosklerozu olan hastalarda ve diyabetlilerde vWF düzeyi belirgin ölçüde artmıştır⁶⁰. Öyle görülmektedir ki artışın derecesi vasküler hastalığın şiddetini yansıtmaktadır. Örneğin henüz retinopatinin klinik bulgusu gelişmemiş diyabetli hastalarda plazma vWF düzeyi normalden önemli ölçüde yüksek olmakla birlikte retinopati geliştirmiş hastalar kadar yükselmez.

Plazma vWF düzeyleri enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) ile kolaylıkla ölçülebildiği için prokoagulan yöndeki endotel hücre işlevini değerlendirmede iyi bir belirteç olabilir. Bununla birlikte bu konuda yeterli çalışma yoktur. Aynı şekilde henüz kronik vWF yüksekliğinin nasıl ortaya çıktığı ve nasıl kontrol edildiği tam olarak bilinmemektedir. Örneğin bazı sitokin ya da mediatörlerin düzeyindeki yerel ya da sistemik değişimlere bağlı olabilir. Bunun yanında artmış vWF düzeyi doğrudan endotel hücre hasarı düzeyi ile ilişkili olabilir, dolayısıyla hücre aktivasyonundan çok hücre hasarının bir göstergesi olabilir⁶⁴.

Trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromun patogenezindeki tromboza yatkınlığın vWF ve damar içi trombosit agregasyonuna bağlı olduğuna ilişkin deliller bulunmuştur⁶⁵. Plazmadaki vWF analizi, trombotik trombositopenik purpuranın remisyon dönemlerinde yapısı normalden farklı, yüksek

moleküler ağırlıklı multimerik yapıdaki vWF varlığına karşılık, akut trombotik epizotlarda bunların kaybolduğunu ortaya koymuştur. Normalde bu büyük polimerler dolaşımdaki proteazlar tarafından parçalanırlar. Çalışmalar, ailesel TTP vakalarında proteaz aktivitesinin bulunmadığını, ailesel olmayan vakalarda ise enzim bulunmasına karşılık otoantikorlar tarafından bloke edildiğini göstermiştir⁶⁶.

Trombomodulin ve trombin reseptörleri: Trombinin, endotel hücrelerinin yüzeyindeki yüksek affiniteli reseptörlerine bağlanması sonucunda oluşan fonksiyonel yanıtlar tablo 2’de verilmiştir. Endotel hücre yüzeyi heparin benzeri glikozaminoglikanlardan zengindir ve mikrovasküler endotel, aktif trombinin inaktive edildiği temel bölgedir. Bunu glikozaminoglikanlara bağlı antitrombin ile sağlar⁶⁷.

Tablo 2. Trombinin endotel hücrelerine bağlanmasının sonuçları

PGI2 ve NO yapım ve salınımında hızlanma
PAF yapım ve salınımında hızlanma
vWF yapımı ve salınımında hızlanma ve beraberinde P-selektinin yüzeyde ekspresyonu
Endotel hücreleri arasında geçici olarak solüt geçirgenliğinde artış
Doku faktörü gen transkripsiyonu ve ekspresyonunda artış
t-PA ve PAI-1 gen transkripsiyonu ve protein salınımında artış
Trombinin trombomoduline bağlanarak antikoagulan hale gelmesi
Trombinin antitrombin III ile etkisiz hale getirilmesi

Trombomodulin trombine bağlanarak, trombinin fibrinojeni parçalama kabiliyetini azaltırken dolaşımdaki Protein C’yi aktive etme kapasitesini artırır. Aktif protein C faktör Va, VIIa ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1’i baskılayarak antikoagulan etki gösterir. Ayrıca büyük damarların endoteli üzerinde protein C spesifik reseptör (EPCR) bulunduğu saptanmıştır⁶⁸. Bunlar endotel hücre yüzeyinde

Protein C ile trombin-trombomodulin kompleksi arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Trombomodulin ekspresyonunda bir başka düzenleyici de hipoksidir. Hipoksi trombomodulin ekspresyonunda önemli ölçüde downregülasyona neden olur ⁶⁹.

Hücre hasarı sonrasında, dolaşımda endotel hücre zarı proteinleri ya da proteoliz sonucunda çözünür trombomodulin formları saptanabilir. Bu çözünür trombomodulin formlarının düzeyinin endotel hücre hasarı için duyarlı ve seçici bir gösterge olacağı öne sürülmüştür. Plazma çözünür trombomodulin düzeyinin yükseldiği birkaç durum gösterilmiştir. Yaygın damar içi pıhtılaşmanın (DIC) gelişim ve gerileme evrelerinde düzeyler klinik semptomlar ile paralellik göstermektedir ⁷⁰. Aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında, TTP, sistemik lupus eritematöz (SLE) ve diğer vaskülitlerde hastalık aktivasyonu ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁷¹.

Doku Plazminojen Aktivatör ve İnhibitörü: Doku plazminojen aktivatörü (tPA) fibrinolizin başlaması için gereklidir ve endotel kaynaklıdır. Düzenli salınımın yanı sıra endoteldeki küçük granüler depolardan (bunlar vWF depolarından farklıdır) trombin ve vasopressin gibi agonistlere yanıt olarak hızlı bir şekilde de salınır ⁷². t-PA fibrine bağlanarak aktive olduktan sonra klasik olarak pıhtılaşmanın olduğu bölgeye plazminin ulaşmasını sağlar. Ayrıca endotel hücresi üzerinde plazminojen ve tPA için bağlanma bölgeleri vardır, bu sayede endotel yüzeyinde yerel olarak plazmin oluşturulabilir ⁷³.

Doku plazminojen aktivatörünün ana inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'dir. PAI-1, tPA düzeyinin yüksek olduğu durumlarda dolaşımda bulunur, aynı zamanda endotel hücreleri tarafından da düzenli olarak salgılanır ⁷². Bakteri lipopolisakkaritleri, IL-1, TNF- α ya da TGF- β PAI-1 salınımında artışa neden olurken tPA salınımı azalır ya da değişmez ⁷⁴.

2. ATEROSKLEROZUN RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz çok sayıda çevresel faktör ve gen ilişkisi sonucu gelişen karmaşık bir durumdur. Sadece genetik faktörler ateroskleroza neden olabilir ancak bu oldukça nadirdir. Ateroskleroz genellikle bireyin ateroskleroza uyaran faktörlere yanıtını belirleyen genetik bir yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisi ile gelişir. Ateroskleroz için birçok major ve bağımsız risk faktörü saptanmıştır; serum LDL kolesterol düzeyinde artış, serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalma, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite ve yaşlanma gibi faktörler bunlar arasında yer almaktadır ⁷⁵. Eğer düzeltilmezse bu faktörlerin klinik hastalık oluşturma riski yüksektir.

2. 1. Lipoproteinler

Serum total ve LDL kolesterolünde artış ve HDL kolesterol düzeyinde azalma ateroskleroz için bağımsız major risk faktörleridir ⁷⁵. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar, serumda lipid düzeyini düşürmeye yönelik çalışmalar hem kadın hem de erkeklerde, koroner arter hastalığı (KAH) klinik bulguları olsun ya da olmasın LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir ^{76,77}. Tüm dünyada serum kolesterol düzeyi ile KAH arasında çok yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak KAH riskinin azaldığı bir alt limit tespit edilememiştir, kolesterol düzeyi ne kadar düşükse KAH riski de o kadar azalmaktadır ^{76,78}.

HDL düzeyi ile KAH arasında ters orantılı güçlü bir ilişki vardır ancak nedeni tam olarak açıklanamamıştır. HDL'nin LDL oksidasyonunu inhibe etmesi ve de kolesterolü damar duvarından uzaklaştırması koruyucu etkide rol oynuyor olabilir. Çalışmalar HDL ve onun ana protein bileşeni olan apoA1'in aterogenezden koruyucu kabiliyeti olduğunu göstermiştir ^{79,80}.

Ateroskleroz, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve orta dansiteli lipoprotein (IDL) gibi aterojenik lipoproteinlerin intimaya geçmesi, birikmesi ve burada değişikliğe uğraması sonucunda gelişir. Hangi lipoproteinin ne derecede

ateroskleroza neden olduğu kısmen boyutlarına bağlıdır, büyük moleküllü VLDL'lerin ve şilomikronların arter duvarına geçmelerindeki güçlük, neden aterojenik olmadıklarını açıklar. En küçük lipoproteinler olan HDL arter duvarına çok kolay geçebilir ancak arter duvarından kolay bir şekilde de ayrılabilir, bu nedenle ateroskleroza neden olmaz. Buna ek olarak HDL arter duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasına yardımcı olduğu için ateroskleroza korunmaya katkıda bulunur.

Prospektif otopsi çalışmalarında yaşam boyu total serum kolesterol düzeyleri ile aterosklerotik plakların büyüklüğü arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmalarda aorta, koroner ve serebral arterler incelenmiş ve biri dışında tüm çalışmalar erkeklerde yürütülmüştür. Sadece bir çalışmada HDL kolesterol düzeyi ölçülmüştür ve aterosklerotik plakların büyüklüğü ile HDL kolesterol arasında ters orantılı ilişki saptanmıştır ⁸¹.

Çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yürütülen izlem süresi uzun bir epidemiyolojik çalışma, antemortem risk faktörlerinin otopsi yapılan çocuk ve genç erişkinlerdeki aterosklerotik plak büyüklüğü ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermiştir ^{82,83}. LDL kolesterol, trigliserid, vücut kitle indeksi ve kan basıncı yüksekliğinin hem yağlı çizgiler hem de koroner arterlerdeki ilerlemiş lezyonlar ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmış, HDL kolesterol ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ⁸².

Çok merkezli, “Gençlerde Aterosklerozun Patobiolojik Belirleyicileri” (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth - PDAY) çalışmasında postmortem serum HDL kolesterol ve non-HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde, otopside aterosklerozun yaygınlığı ile postmortem HDL kolesterolün negatif, non-HDL kolesterolün ise pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır ⁸⁴.

Aterosklerozun nedenlerini inceleyen çalışmalarda risk faktörleri (yaş, cinsiyet, ırk, sigara, hipertansiyon ve lipid ölçümleri) bir arada aterosklerotik lezyonları ancak %25 oranında açıklayabilmektedir. Bu da ateroskleroz gelişimindeki bireysel değişkenlerin halen tümüyle açıklığa kavuşmadığını göstermektedir.

Ani koroner ölümlere bağlı otopsilerde aterosklerotik plak yapısı incelendiğinde, LDL kolesterolde artış ve HDL kolesterolde azalma ve özellikle total kolesterol-HDL kolesterol oranında yükseklik olan erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda, plaklarda yırtık (rüptür) gelişimi riskinin ve bunun üzerine trombüs eklenmesine yatkınlığın yüksek olduğu gösterilmiştir ^{85,86}.

2. 2. Sigara

Sigara, hem düşük riskli hem de yüksek riskli topluluklarda ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiş major ve en iyi modifiye edilebilir tek risk faktörüdür ^{87,88}. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelen ölümlerin %30'undan sigara sorumlu tutulmaktadır. Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının ana nedenidir. İskemik inme için major risk faktörüdür. Bunun yanında birçok kronik hastalığın da riskini artırmaktadır ⁸⁹. Sigara patogenezi yönünden kolesterol-bağımlı bir risk faktörüdür ve KAH riskini diğer risk faktörleri ile sinerjistik etki göstererek artırır ⁹⁰. Sigaranın tek başına aterojenik etkisi zayıftır ve KAH insidansında artışa neden olmaz. Bu durum total kolesterol düzeyi düşük olan buna karşılık sigara içiminin yüksek olduğu topluluklarda KAH hızının düşük olması ile gösterilmiştir ⁷⁶. Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel-bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilir bir bozulma görülür ve koroner arter spazmı gelişimi kolaylaşır ^{91,92}.

2. 3. Hipertansiyon

Sistemik arter basıncı yüksekliğinin ateroskleroza kolesterole bağımlı olarak hızlandırdığını bildiren yayınlar olmakla birlikte genel görüş hipertansiyonun ateroskleroza doğrudan hızlandırdığı yönündedir. Bunun yanı sıra KAH için de bağımsız bir risk faktörüdür ^{76,72}. Eğer hipertansiyon sistolik kan basıncı için 140 mmHg ve yukarısı, diyastolik kan basıncı için 90 mmHg ve yukarısı olarak kabul edilirse, hipertansiyona bağlı KAH'den ölüm riski, düşük riskli (Japonya ve orta-

güney Avrupa) topluluklarda 1,5 kat, yüksek riskli (Amerika ve kuzey Avrupa) topluluklarda 2 kat artmaktadır^{93,94}.

Uluslararası Ateroskleroz Projesi'nde (International Atherosclerosis Project) hipertansif kişiler normatansif kişiler ile karşılaştırıldığında, koroner ve aortik aterosklerozun erken yaşlardan itibaren hipertansiflerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prospektif epidemiyolojik çalışmalar, yaşam boyu ölçülen kan basıncı değerlerinin aterosklerotik lezyonların yaygınlığı için güçlü bir gösterge olduğunu ortaya çıkarmıştır^{95,96}.

Yaşam boyu kan basıncı yükseldikçe postmortem çalışmalarda aorta, koroner arter ve serebral arterlerde ateroskleroz daha ağır olmaktadır. Dolayısıyla hipertansiyon ile ateroskleroz arasında büyük olasılıkla nedensel bir ilişki vardır. PDAY çalışması da hipertansiyon ve aterosklerotik lezyonların gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir^{97,98}.

Kan basıncının ana öğeleri ortalama arter basıncı ve nabız basıncıdır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin sertliği artar ve sistolik kan basıncı yükselir (izole sistolik hipertansiyon), bu da nabız basıncında yükselme ile sonuçlanır. Framingham Kalp Çalışması nabız basıncı değerinin KAH riskini öngörmede sistolik ve diyastolik kan basıncından daha üstün olduğunu göstermiştir, dolayısıyla özellikle ileri yaşlarda büyük arterlerde meydana gelen sertleşme KAH riskinin önemli bir bölümünden sorumludur⁹⁹.

Yakın zamandaki bir çalışmada, sınırda hipertansiyonu olan bireylerde aterosklerozun gelişim sürecinde endotel hücre yüzeyine karşı gelişen anti endotel hücre antikoru düzeyindeki artışın önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür¹⁰⁰.

2. 4. Cinsiyet

Her iki cins için de major kardiyovasküler risk faktörleri aynıdır ancak erkekler 10-15 yıl daha önce KAH geliştirirler. KAH altmış yaşından sonra kadınlar arasında

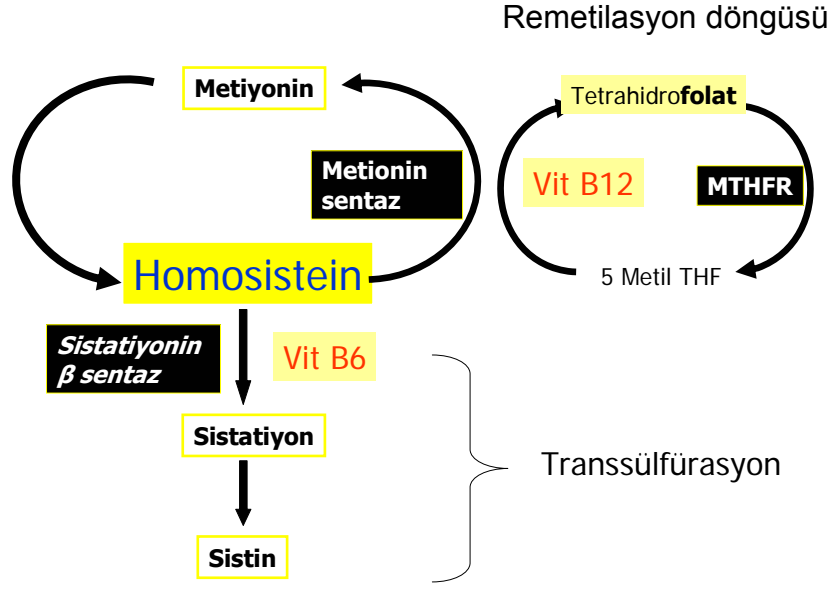
en önemli ölüm nedenleri arasında yerini almaktadır ¹⁰¹. Cinsiyetin KAH gelişimi üzerindeki etkisi kolesterole bağlıdır çünkü hem kadınlar hem de erkekler total kolesterol düzeyi 150 mg/dL'nin üzerine çıkmadıkça KAH geliştirmezler, total kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse KAH gelişme şansı o kadar yüksektir.

Estrojen menopoz öncesi dönemde KAH'ye karşı koruma sağlayan belki de en önemli faktördür. Menopozla birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlarken HDL düzeyindeki yükselme durur ya da yavaş yavaş azalma başlar. Bu LDL/HDL oranının bozulmasına neden olur. Estrojen replasman tedavisi lipid profilindeki bozukluğun düzelmesini sağlar ancak bunun dışında başka yararları da vardır ¹⁰². Estrojen verilmesi sonrası endotel işlevlerinde düzelme görülmesi estrojenin doğrudan damar duvarı (vasküler hücreler üzerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır) üzerine aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir ¹⁰³. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda estrojenin diyet kaynaklı aterosklerozu endotel bağımlı mekanizmalar ile azalttığı gösterilmiştir ¹⁰⁴.

PDAY çalışmasında erkeklerin koroner arterlerindeki lezyonların kadınlara oranla daha hızlı ilerleme gösterdiği ve 30-34 yaşlarındaki erkeklerde aynı yaş grubundaki kadınlar ile karşılaştırıldığında daha ileri derecede plak oluşumu olduğu gözlenmiştir ¹⁰⁵. Plak üzerinde trombüs gelişimi açısından karşılaştırıldığında ise kadınlarda plak üzerinde erozyon oluşumu erkeklerden daha sık görülmektedir ⁸⁶.

2. 5. Hiperhomosisteinemi

Homosistein proteinlerin yapısına katılmayan, metiyonin metabolizmasının ara ürünü olan ve sülfür içeren bir amino asittir. Vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir amino asit olan metiyonindir. Homosistein metabolizması remetilasyon döngüsü ve transsülfürasyon ile düzenlenir. Her iki yolun da metiyonin metabolizması üzerinde yaklaşık %50 payı vardır. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzim ve kofaktörleri şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Homosistein metabolizması; MTHFR, metilen tetrahidrofolat redüktaz; THF, tetrahidrofolat

Homosisteinin yaklaşık %70-80'i temel olarak albümine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan homosistein oksitlenerek dimerler (homosistin) ya da sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur. Klinik çalışmalarda genel olarak total plazma homosisteini ölçülür. Normal plazma homosistein derişimi açlık durumunda 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Ancak üst sınırı 12 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul eden yayınlar da mevcuttur. Bu değerler yaşla birlikte artış gösterir, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda daha yüksektir ¹⁰⁶. Kang ve arkadaşları homosistein düzeylerini üç sınıfa ayırmışlardır ¹⁰⁷:

- 1) Hafif hiperhomosisteinemi (15-30 $\mu\text{mol/L}$)
- 2) Orta hiperhomosisteinemi (30-100 $\mu\text{mol/L}$)
- 3) Ağır hiperhomosisteinemi (>100 $\mu\text{mol/L}$)

Homosistein DNA, nörotransmitter ve fosfolipid sentezi ile metilasyon için gereklidir ¹⁰⁸. Homosistein metabolizmasına ait genetik bozuklukların ağır hiperhomosisteinemiye neden olduğunu bilinmektedir ¹⁰⁹. Klasik homosistinüride homosistein düzeyleri 50 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindedir (400 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar çıkabilir).

Otozomal resesif kalıtım gösterir ve sistatyonin β sentaz genindeki homozigot mutasyon sonucunda gelişir. Etkilenmiş bireylerde lens dislokasyonu, mental retardasyon (vakaların %50'sinde), iskelet anomalileri ve erken yaşta aterotrombotik olaylar görülür ¹¹⁰. Etkilenen bireylerin %50'si eğer tedavi edilmezse 30 yaşından önce ciddi bir vasküler olay (miyokard enfarktüsü, inme ya da venöz tromboembolizm) geçirir ¹¹¹.

Esas olarak genetik bozukluğu olan bireylerde görülen ağır hiperhomosisteineminin aksine hafif hiperhomosisteinemi (12-50 $\mu\text{mol/L}$) toplumda oldukça sıktır ¹¹². Diyetle folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği, bazı ilaçlar (ör. niasin, fibratlar, metotreksat, fenitoin, teofilin, izoniazid, trimetoprim gibi), böbrek yetmezliği, hipotiroidi ya da sık görülen bir polimorfizm olan metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu hafif hiperhomosisteinemiye neden olabilir ¹¹³. Avrupalıların yaklaşık %11'inde MTHFR'nin termolabil formu vardır. Bunun enzim aktivitesi düşüktür ve hiperhomosisteinemi riskini 10 kat arttırmaktadır. Bu mutasyon için homozigot bireylerde folik asit alımı düşük olduğunda plazma homosistein düzeyi %50 artmaktadır.

2. 5. 1. Homosistein ve Ateroskleroz

Homosisteinin vasküler hastalık oluşturduğuna dair ilk bulgu 1969 yılında McCully tarafından homosistinürili iki çocukta yaygın arteriyal tromboz ve ateroskleroz saptanması ile gösterilmiştir ¹¹⁴.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma hafif hiperhomosisteineminin inme, kardiyovasküler hastalık ve venöz tromboembolizm açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur ^{115,116,117}. Geriye dönük çalışmalarda (plazma homosistein düzeyi vasküler bir olaydan sonra ölçülmüştür) hafif hiperhomosisteinemiye bağlı beklenen relatif risk, ileriye dönük çalışmalara (plazma homosistein düzeyi olaydan önce ölçülmüştür) göre daha yüksek bulunmuştur ^{115,117}. İsveç'li kadınlarda yürütülen bir çalışmada plazma total homosistein düzeyindeki yükseklik miyokard enfarktüsü (fatal miyokard enfarktüsü dahil) için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir ¹¹⁸. Bir meta-analizde bilinen diğer risk faktörleri kontrol edildikten sonra plazma total homosistein düzeyinde %25'lik artışın

(yaklaşık 3 µmol/L) kardiyovasküler hastalık riskinde %10 ve inme riskinde ise %20 artışa neden olduğu gösterilmiştir ¹¹⁵. Bir diğer meta-analizde ise plazma total homosistein düzeyindeki 5 µmol/L'lik artışın venöz tromboembolizm riskini %27 artırdığı gösterilmiştir ¹¹⁷.

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz ile ilişkisini ortaya çıkarmak için hayvan modelleri oluşturularak çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Hiperhomosisteinematik hayvan modellerinde lipidden zengin aterosklerotik lezyonlar spontan olarak gelişmez ancak duyarlı modellerde, örneğin apolipoprotein E'den (ApoE) yoksun farelerde hiperhomosisteineminin ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. ApoE eksikliği olan fareler hiperhomosisteinematik diyet ile beslendiklerinde aortik sinüslerinde hiperhomosisteinematik diyetle beslenmeyenlere oranla daha büyük aterosklerotik plak geliştiği saptanmıştır ¹¹⁹. Zhou ve arkadaşları da apoE eksikliği olan sıçanları metiyonin ya da homosistein ile zenginleştirilmiş yüksek oranda yağ içeren diyetle besleyerek hiperhomosisteinemi oluşturmuşlar ve üç ay sonunda hiperhomosisteinematik sıçanlarda normal diyet ile beslenen sıçanlara göre daha büyük aortik lezyon saptanmıştır ¹²⁰. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda hiperhomosisteineminin ateroskerozu uyarıcı etkileri genellikle genç farelerde (2-3 aylık fareler) gözlenmiş, izlem süresi uzatıldığında ise yaşlanmayla birlikte aterosklerotik lezyonlarda azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlardan hiperhomosisteineminin ateroskleroz üzerine olan etkisinin geçici olabileceğini ya da zaman içerisinde hiperhomosisteinematik diyetle adaptasyon mekanizmalarının geliştiğini söylemek mümkün olabilir ¹²¹.

2. 5. 2. Homosistein ve Endotel Disfonksiyonu

Homosisteine bağlı vasküler hasarda altta yatan en sık mekanizma endotel hücre hasarıdır. Gerek hayvan modellerinde gerekse ağızdan metiyonin yüklemesi sonrası akut hiperhomosisteinemi oluşturularak yapılan insan çalışmalarında endotel-bağımlı vazodilatasyonda anormallik görülmektedir ^{122,123}.

Hiperhomosisteinematik farelerde yapılan bir çalışma endotel disfonksiyonun plazma homosistein düzeyinin yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir ¹²⁴. Başka bir çalışmada ise hiperhomosisteineminin endotel disfonksiyonu oluşturmasında ana

mekanizmanın NO biyoyaralanımını azaltması olduğu gösterilmiştir ¹²⁵. Endotel kaynaklı NO, trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonunu baskıladığı için, NO biyoyaralanımının azalması trombüs ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir ¹²⁶.

Hiperhomosisteineminin vasküler hasar oluşturma mekanizmaları incelendiğinde hiperhomosisteinemi durumunda oksidatif stresin artmış olduğu görülür ¹²⁷. Hiperhomosisteinemi durumunda birçok reaktif oksijen radikali endotel-bağımlı NO'nun oksidatif inaktivasyonuna neden olmaktadır. Bu oksijen radikalleri arasında süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri yer almaktadır. Bir çalışmada sistatyonin β sentaz $+/+$ ve sistatyonin β sentaz $+/-$ olan fareler yüksek metiyonin içeren diyet ile beslenmişler ve asetilkolinel serebral arterioler dilatasyon yanıtlarında anormallik gözlenmiş. Aynı farelere süperoksit temizleyicisi olan tiron eklenmesiyle serebral arterioler dilatasyon yanıtı normale dönmüştür. Bu bulgu hiperhomosisteinematik farelerde endotel disfonksiyonunun ana mediyatörünün süperoksit olduğunu göstermektedir ¹²⁸.

Hiperhomosisteinemi durumunda endotel işlevlerinin bozulmasının bir diğer nedeni ise antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz-1 salınımının azalmasıdır. Transjenik farelerde glutatyon peroksidaz-1 ekspresyonunun arttırılmasının hiperhomosisteinematik fareleri endotel disfonksiyonundan koruduğu gösterilmiştir ¹²⁹. Bu bulgular in vivo olarak orta derecede hiperhomosisteinemide glutatyon peroksidaz-1'in endoteli oksidatif hasardan koruyabileceğini göstermektedir.

Hiperhomosisteinemi sırasında asimetrik dimetiltarjinin (ADMA) düzeyleri artmaktadır. ADMA hiperhomosisteinemiye bağlı gelişen endotel disfonksiyonunda rol oynayan bir başka faktördür. NO sentazı inhibe ederek endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur ¹³⁰. ADMA NO yapımını inhibe etmenin yanında endotel kaynaklı NO sentazda ayrılmaya neden olarak oksidatif stresi arttırır. Hiperhomosisteinematik ratlarda yapılan çalışmalarda artmış plazma ADMA düzeyi ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır ¹³¹.

Homosistein, sistin içeren proteinlerle disülfid değişimi reaksiyonuna girebilecek tiyol grupları içermektedir. Hücre içi homosistein derişimi arttığında,

homosistein endoplazmik retikulum proteinleri ile disülfid değişimi yapmakta ve böylece yeni sentezlenen trombomodulin ve vWF gibi proteinlerde katlanma bozukluklarına neden olmaktadır¹³². Bu durum endoplazmik retikulum stresi olarak adlandırılır. Endoplazmik retikulum stresi lipid metabolizmasında bozukluğa yol açar, inflamatuvar yollarda aktivasyon oluşur. Ayrıca ağır ya da uzun süreli endoplazmik retikulum stresi apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanır¹³³. Homosisteinin endotel hücre kültürlerinde ER stresi ve apoptotik hücre ölümünü uyardığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ER stresinin hiperhomosisteinemide vasküler inflamasyon ve endotel hücre işlevi kaybına neden olduğunu göstermektedir¹³⁴.

2. 5. 3. Homosistein ve Tromboz

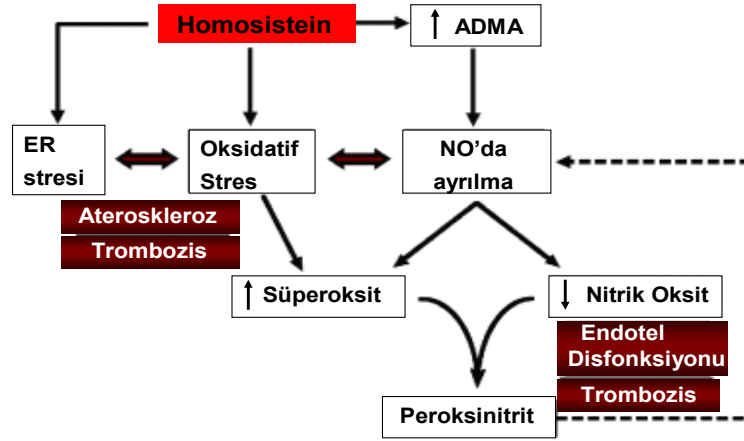
Hiperhomosisteinemi endotel vazomotor disfonksiyonu ve aterosklerozda hızlanmanın yanı sıra trombozisi de hızlandırmaktadır. Trombozisi hızlandıran mekanizmalardan birisinin endotel kaynaklı NO eksikliğinden ileri gelen trombosit aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Bir diğer olası mekanizma da antioagulan etki gösteren protein C'nin aktivasyonu için esansiyel olan trombomodulin ekspresyonunda azalma olmasıdır¹³⁵.

Homosistinüride tromboksan A2 yapımındaki hızlanmanın trombosit aktivasyonunu artırdığı ileri sürülmektedir¹³⁶. Leoncini ve arkadaşları homosisteinin trombositlerin trombine cevabını doz ilişkili olarak değiştirdiğini göstermişler ve bu durumu L-arjinin taşımada ve NO yapımında azalmaya bağlamışlardır¹³⁷.

Homosistinürili hastaların antitrombin aktivitelerinin kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Palareti ve arkadaşları üç hastada antitrombin düzeyleri normal olmakla birlikte antitrombin aktivitesinde düşme göstermiştir. Antitrombin aktivitesi folat ve pridoksin tedavisi sonrası normale dönmüştür¹³⁸.

Özetle homosistein birçok mekanizma ile aterotrombozise katkıda bulunabilmektedir ancak patogenezi halen aydınlanmamıştır. Bütün bunlar göz önüne alınarak hiperhomosisteinemide meydana gelen vasküler hasarın mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir; homosistein oksidatif strese neden olur ve endoplazmik

retikulumda strese neden olan yolları uyarır. Bu uyarı sonucunda vasküler hücrelerde apoptozis, inflamasyon artışı ve düz kas hücre proliferasyonunda artış olur, bu da ateroskleroz ve trombozisi hızlandırır. Oksidatif süperoksit gibi oksijen radikalleri nedeniyle endotel disfonksiyonuna da neden olabilir. Homosistein aynı zamanda ADMA düzeyini arttırır, bu da NOS ayrılmasına neden olarak NO yapımında azalma ve süperoksit yapımında artmaya yol açabilir. Süperoksitin NO ile oksidatif reaksiyona girmesi sonucunda peroksinitrit açığa çıkar ve NO biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Peroksinitritin ayrıca NOS ayrılmasına neden olduğu da öne sürülmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Hiperhomosisteinemi olan farelerde endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve trombozisin muhtemel mekanizmaları gösterilmiştir.

2. 6. Obezite

Obezite çocukluk ve adolesan döneminde çeşitli mekanizmalarla vasküler endotelde yapısal ve işlevsel bozukluğa neden olmakta ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır. Özellikle abdominal obezitenin KVH riskini artırdığı ve bunun sadece erişkinlerde değil çocuk ve adolesanlar için de geçerli olduğu gösterilmiştir¹³⁹. Obezitede mortalite ve morbiditeyi artıran neden KAH için tüm major risk faktörlerinin bir arada bulunmasıdır. Obezite metabolik sendromun

bileşenlerinden birisidir. Bu sendromda trigliserid düzeyinde artış, HDL düzeyinde azalma, kan basıncında yükseklik, insülin direnci, tromboz ve inflamasyona yatkınlık ortaya çıkar ¹⁴⁰. İnsülin direnci ve metabolik sendromun diğer öğeleri endotel fonsiyonunun bozulmasına yol açarak kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Obeziteye bağlı mortalite ve morbiditeden sorumlu kardiyovasküler hastalıkların çoğu ateroskleroza bağlı gelişmektedir ¹⁴¹.

Vasküler endotel disfonksiyonu erken ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu terimi endotelin ateroskleroza koruyucu özelliğini kaybedip ateroskleroza yatkın bir hal alması şeklinde özetlenebilir ¹⁴². Endotelin ateroskleroza koruyucu etkisi salgıladığı maddeler arasındaki dengeyi korumasına bağlıdır. Bunlardan en önemlisi NO'dur. NO güçlü bir vazodilatör olmasının yanı sıra monositlerin endotele yapışmasını önler, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu azaltır ⁵¹.

Obezitenin erken yaşlarda endotel işlevlerini bozduğuna dair güçlü deliller olsa da altta yatan mekanizmalar netlik kazanmamıştır. İnsülin direncinin obezite ve vasküler disfonksiyon patogenezinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülinin vazodilatör etkisinin olduğu ve NO sentezini uyarabileceği gösterilmiştir. İnsülin direnci durumunda insülin sinyal ileti yolağındaki bozukluğun hormonun vasküler etkilerini bozabileceği düşünülmektedir ¹⁴³. Bunun yanında insülin direncinde ortaya çıkan oksidatif stres artışı endotel disfonksiyonunda rol oynamaktadır.

Yağ dokusunun enerji deposu olmasının yanında salınım işlevleri de vardır. Yağ dokusundan endotel işlevlerini etkileyen çok sayıda faktör salgılanmaktadır. Bunlar arasında TNF- α , leptin, adiponektin, resistin gibi faktörler yer almaktadır.

TNF- α 'nın obezite oluşturulmuş hayvan modellerinde insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. TNF- α sadece insülin direnci oluşumunda rol oynamaz ayrıca endotel işlevlerini de önemli derecede etkilemektedir. TNF- α büyüme faktörleri, proinflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkilemektedir ¹⁴⁴. TNF- α oksidatif stresi uyararak ve endotel kaynaklı NO sentazın transkripsiyonunu ve posttranskripsiyonel gen ekspresyonunu inhibe ederek endotel disfonksiyonunu arttırmakta ve aterogenezise neden olmaktadır ¹⁴⁵.

Leptin SSS'ye etki ederek gıda alımını azaltır ve enerji kullanımını artırır. Leptin aynı zamanda endotel işlevlerini de etkiler. In vitro çalışmalarda leptinin reaktif oksijen ürünlerinin yapımını arttırarak endotel hücre kültürlerinde oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir ¹⁴⁶. Bunun yanında inflamasyonu uyaran sitokinlerin salınımını da arttırarak endotel işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedir. Öte yandan yukarıdakilerin aksine leptinin NO sentaz enzim aktivitesini arttırarak NO salınımını sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ¹⁴⁷.

Adiponektinin in vitro çalışmalarda monosit adezyonunu azalttığı, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe ettiği, düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ve endotelden NO yapımını arttırdığı gösterilmiştir ¹⁴⁸. Hafif hipertansiyonu ve tip 2 diyabeti olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde adiponektin düşüklüğünün endotel işlevini bozduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla adiponektinin güçlü antiaterojenik ve endotel işlevlerini koruyucu etkisi vardır ^{149,150}.

Resistin ise endotelin-1 salınımını ve adezyon moleküllerinin yapımını arttırarak endoteli aktive etmektedir. Ancak resistininin etkisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yağ birikiminin insan ve farede sistemik oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁵¹. Obez farelerin adipoz dokusunda reaktif oksijen radikallerinin yapımının arttığı ve antioksidatif enzimlerin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir ¹⁵². Ayrıca yağ hücresi kültürlerinde yağ asitlerindeki artışın oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir. Oksidatif stresteki artış ise NO yapımını ve biyolojik etkilerini azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olup aterogenezi tetikler. Oksidatif stres artışı ve yağ birikimi endotel disfonksiyonunda önemli rol oynamaktadır.

Özetle abdominal obezitede plazma serbest yağ asitleri (SYA) düzeyi artmaktadır. SYA'lardaki artış çevresel dokularda insüline direnci daha da arttırmakta, plazma trigliserid, VLDL, küçük ve yoğun LDL düzeylerinde artma, HDL düzeyinde azalmaya neden olarak ve oksidatif stresi arttırarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnsülin direncinin yanı sıra yağ dokusu tarafından salınan TNF- α ve IL-6 gibi mediyatörler endotel disfonksiyonuna katkıda

bulunmaktadır. Sonuç olarak obezite ve ateroskleroz arasındaki tüm mekanizmalar doğrudan ya da dolaylı yolla endotel disfonksiyonundan geçmektedir.

2. 7. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM'de ateroskleroz gelişiminin başlangıç fazında endotel disfonksiyonu yer almaktadır ¹⁵³. Ancak endotel disfonksiyonu sadece aterosklerozun başlama aşamasında değil ilerlemesinde ve klinik sekel oluşturmasında da etkindir.

Diyabette ortaya çıkan endotel disfonksiyonun klasik risk faktörlerinin yanı sıra üç ana nedeni olduğunu söylemek mümkündür. Birincisi hiperglisemi doğrudan endotel işlevlerini bozar ¹⁵⁴. İkincisi glukoz düzeyinde artış büyüme faktörleri ve vazoaaktif ajanların salınımını arttırarak dolaylı yoldan endotel hücre işlevlerini bozar ¹⁵⁵. Üçüncüsü ise tip 2 diyabetlilerde metabolik sendromun komponentleri olan insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitedir ¹⁵⁶.

Hipergliseminin diyabetik vasküler komplikasyonlara nasıl neden olduğunu açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

Birçok hücrede yüksek glukoz polyol yolağında görev alan aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür, bu sırada NADPH'nin NADP⁺ya oksidasyonu ve NAD⁺'nin NADH'ye redüksiyonunda da artış olur. Bu yolak üç yolla endotel işlevlerini bozabilir ¹⁵⁷. Birincisi sorbitol artışı osmotik stresi artırır. Ancak endotel hücrelerinde aldoz redüktaz enzim aktivitesinin düşük olması bu olasılığı azaltmaktadır. İkincisi NADH/NAD⁺ oranının artması redoks dengesizliğine neden olur ve bir çeşit doku hipoksisi oluşur ¹⁵⁸. Üçüncüsü ise redoks dengesizliği sonucu ileri glikolizasyon son ürünleri (İGÜ) ve oksidatif stres artar.

Hiperglisemi protein kinaz C aktivasyonuna neden olarak doğrudan ya da endotel kaynaklı NOS aktivitesini azaltarak, endotelin-1 salınımını ve oksidatif stresi arttırarak dolaylı yollarla vasküler geçirgenliği bozar ¹⁵⁹.

Proteinlerin enzimatik olmayan yolla glikolizasyonları sonucunda ortaya çıkan İGÜ hücre dışı matrikste birikerek endotel hücre işlevlerini birkaç yolla bozar. İGÜ ile modifiye olmuş tip I ve IV kolajen normal matriks oluşumunu baskılayarak arter elastisitesini azaltır. İGÜ'ler antioksidan etki gösterir. Endotel hücrelerinde trombomodulin, doku faktörü ve VCAM-1 genlerinin ekspresyonlarını bozarken, makrofajlarda ve mezenşiyal hücrelerde IL-1, TNF- α ve TGF- β gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırarak endotel disfonksiyonuna neden olur

160

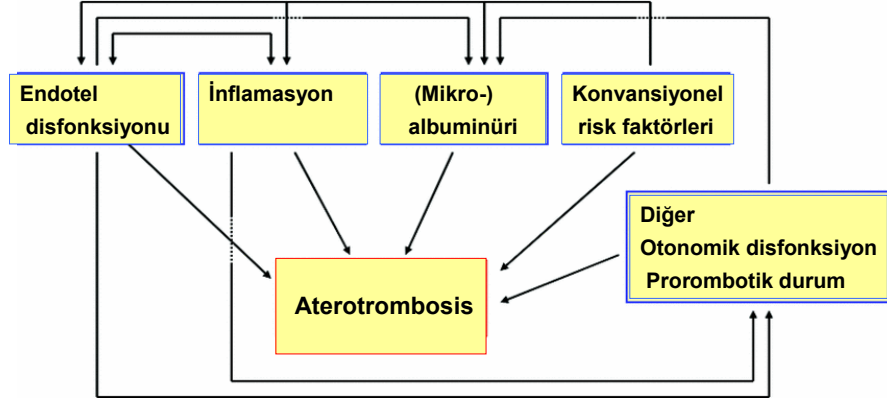
Yakın zamanda yürütülen bir çalışmada hipergliseminin mitokondride süperoksit anyonlarının yapımını artırmasının şu ana kadar bahsedilen yolları aktive ederek endotel disfonksiyonu oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir

154

Hipergliseminin neden olduğu vasküler disfonksiyonda son ortak yol oksidatif streştir. Oksidatif stres membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve NO yararlanımını azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır.

Hipergliseminin doğrudan etkisi yanında TGF- β , TNF- α , VEGF ve EGF gibi ikincil mediyatörlerle de endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır.

Sonuç olarak diyabetes mellitusta ortaya çıkan makrovasküler komplikasyonların ana nedeni olan aterogenezin oluşmasında hiperglisemi, inflamasyon, klasik risk faktörleri ile bunların neden olduğu endotel disfonksiyonu, mikroalbuminüri ve protrombotik durum gibi diğer faktörler rol oynamaktadır (Şekil 7)



Şekil 7. Diyabetes mellitusta ateroskleroz patogenezi

3. KAROTİD İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Ateroskleroz hayatın ileri dönemlerinde myokard enfarktüsü, inme ve ani ölüm gibi klinik bulgular ortaya çıkana dek uzun yıllar sessiz seyretmektedir. Hastalık ile etkin mücadele edebilmek için klinik öncesi dönemde yüksek riskli hastaları tanımlamak ve kardiyovasküler riske yönelik düzenlemeler yapmak gerekir. Koroner aterosklerozisi saptamak için kullanılan tanı yöntemleri arasında koroner anjiyografi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak koroner anjiyografinin erken aterosklerotik lezyonları göstermemesi, girişimsel ve pahalı bir işlem olması ayrıca hastanın radyasyona maruz kalması bu yöntemin primer tarama aracı olmasını önlemektedir. Anjiyografik çalışmaların girişimsel olmayan tarama tekniklerinden sonra uygulanması önerilmektedir⁹.

Karotid arter intima media kalınlığı (KIMK) aterosklerozu değerlendirmede ve ileride ortaya çıkaracağı kardiyovasküler riski öngörmeye alternatif bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Aterosklerozun ilerlemesi ile birlikte arter duvar yapısında değişiklikler ortaya çıkmakta ve intima ile media tabakaları aşamalı olarak

kalınlaşmaktadır. Karotid arter gibi yüzeysel bir arterin B-mod ultrasonografi ile doğrudan değerlendirilmesi ile bu kalınlık ölçülebilir. B-mod USG ile farklı dokulardaki akustik farklılıkları ve doku sınırlarındaki sinyallerin yerlerini belirlemek mümkündür (Şekil 8). KIMK ölçümü girişimsel olmayan, ucuz ve kolay uygulanabilen ayrıca niceliksel sonuç veren bir yöntemdir. Tekrar edilebilir, böylece aterosklerotik lezyonların zaman içerisindeki seyri tespit edilmiş olur ¹⁶¹.



Şekil 8: B-mod USG ile korotid arter intima media kalınlığı ölçümü

Ölçüm yeri olarak sıklıkla karotid arterin arka duvarı kullanılmaktadır. Ultrasonografik ölçümleri histoloji ile karşılaştıran çalışmalar karotis arter arka duvarı intima-media kalınlığı ölçümlerinin arterin gerçek duvar kalınlığını daha iyi yansıttığını göstermiştir ^{162,163}. Karotid arterin farklı kısımları ölçüm için kullanılabilir ancak ana KIMK ölçümünün daha kolay tekrar edilebilir olması ve ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olaylar için daha prediktif olması

nedeniyle birçok laboratuvar tarafından tercih edilmektedir ^{164,165,166}. Buna ek olarak “Mannheim Intima-Media Thickness Consensus” sonucunda KIMK tespiti için ana karotid arter ölçümünün ideal olduğu belirtilmiştir ¹⁶⁷. Biz de çalışmamızda bu yöntemi tercih ettik.

KIMK'nin normal değerleri, her toplum için sağlıklı bireylerin yaş ve cinsiyete göre ölçümleri göz önüne alınarak belirlenmelidir. KIMK yaşla birlikte artmaktadır ve erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Siyah ırkta biraz daha fazla, İspanyollarda en düşüktür ¹⁶⁴. Üst sınırı o toplum için olan normal değerlerin %75'lik diliminin üstü olarak kabul edilir. Buna alternatif olarak epidemiyolojik çalışmalarda 1 mm ve üzerindeki KIMK'nin KAH riskinde belirgin artışı yansıttığı belirtilmektedir ¹⁶⁸.

“Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study” (KIHD) sonuçlarında KIMK'deki her 0,1 mm artışın Finli erkeklerde ileride ortaya çıkacak miyokard enfarktüsü riskinde %11 artmaya, KIMK 1 mm'den fazla olduğunda ise miyokard enfarktüsü riskinde iki kat artışa karşı geldiği gösterilmiştir ¹⁶⁹. Muscatine Study sonuçlarında ise KIMK'nin çocukluk çağında bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinden özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁷⁰.

Wofford ve arkadaşları KIMK ve anjiyografi ile değerlendirilen plak oluşumu şiddeti ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır ¹⁷¹. Bunun yanında Kablak-Ziembicka ve arkadaşları ortalama KIMK'nin 1,5 mm'yi geçmesi durumunda obstrüktif koroner arter hastalığı riskinin %94 olduğunu belirtmişlerdir ¹⁷².

Tip 1 DM'li genç hastalarda diyabetik mikroanjiyopati, hipertansiyon ve obezite gelişmesinden önce KIMK değeri ile HbA_{1c} değerleri arasında korelasyon saptanmıştır ¹⁷³. Yamasaki ve arkadaşlarının çalışmasında tip 1 diyabetli hastalarda yaş ve hastalık süresi ile KIMK arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca tip 1 DM'li adolesan ve genç erişkinlerin KIMK ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ¹⁷⁴. Bununla birlikte başka çalışmalarda aynı ilişki gösterilememiştir.

Sonuç olarak KIMK erken aterosklerozun olduğu gibi ilerlemiş döneminin de geçerli bir göstergesidir ve gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıklar için bir prediktördür. Bunun yanında tekrarlayan ölçümler ile hastalığın seyri hatta tedaviye cevap değerlendirilebilir ¹⁷⁵. Girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması, niceliksel sonuç vermesi KIMK'nın epidemiyolojik ve klinik çalışmalardaki kullanım avantajlarıdır.

4. OBEZİTE

4.1. Tanım

Obezite pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan bir enerji metabolizması bozukluğudur ¹⁷⁶.

4.2. Tanı

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun belirlenmesi gerekir. Bu oranları belirlemek için toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması ve yağda eriyen gaz metodu gibi farklı yöntemler kullanılabilir ancak bunlar uygulama güçlükleri nedeniyle yaygın olarak klinik uygulamaya geçmemiştir ¹⁷⁷.

Günümüzde obezitenin tanısında en sık kullanılan ölçütler vücut kitle indeksi (VKİ) ve rölatif ağırlıktır.

Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine oranıdır. Vücut bileşimini en iyi yansıtan endeks olarak kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ yüzdesi ile ilişkili olarak klinik çalışmalarda en çok kullanılan ölçümdür ^{178,179}. Vücut kitle indeksi yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 85 ile 95 percentil arasında olması fazla kilolu, 95 percentilin üzerinde olması ise obezite olarak değerlendirilir.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

$$\text{Rölatif Ağırlık} = \frac{\text{Ölçülen Ağırlık}}{\text{Boy yaşına göre ideal ağırlık}} \times 100$$

formülü ile hesaplanır. Rölatif ağırlığın %120'nin üzerinde olması obezite olarak değerlendirilir.

4. 3. Etiyolojik faktörler

Sosyoekonomik durum: Obezite sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Sıklık yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve etnik kökene göre ülkeler ve topluluklar arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde obezite sıklığı sosyoekonomik durumu orta ve alt grupta artarken, gelişmekte olan ülkelerde ise ekonomik durumu üst düzeyde olan gruplarda daha fazladır ¹⁸⁰.

Obezite sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son 30 yılda dramatik olarak artmıştır. Amerika'da 1999-2000 yılındaki verileri içeren Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırmasına (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES IV) göre çocukluk çağında obezite epidemisinin ortaya çıkış yaşı giderek düşmektedir. Çalışmada ABD'de 2-5 yaş arasındaki çocukların %20,6'sının fazla kilolu olduğu, 6-11 yaş arasında obezite sıklığının %30,3, adolesanlarda (12-19 yaş) ise %30,4 olduğu görülmüştür. Obezite sıklığı açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ¹⁸¹. Bir önceki NHANES III verileri ile karşılaştırıldığında (1988-1994) tüm yaş gruplarında obezite sıklığında artış gözlenmiştir. En büyük artış %11-15 oranında 6-19 yaş grubunda görülmüştür.

Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, diyetteki yağ oranının artması, fiziksel aktivitenin azalması gibi nedenler geçen bir kaç dekatta obezite sıklığının artışına neden olmuştur. Ülkemizde çocukluk çağında obezite riskini araştıran ulusal ölçekli çalışma bulunmamaktadır. Ancak yerel bazı çalışmalarda, çocuklarda obezite oranı %9.1-12.8 arasında değişmektedir ^{182,183}. Cinaz ve arkadaşlarının 6-14 yaş arasındaki 12.600 çocuğu kapsayan çalışmasında obezite sıklığı %7.5, obezite riski olanların sıklığı ise %6,3 olarak tespit edilmiştir ¹⁸⁴. Yakın zamanda yapılmış kesitsel bir çalışmada 1647 adölesan arasında obezite riski taşıyanların oranı %10.7, obezite (VKİ %95 ve üzeri) oranı %3.6 bulunmuştur ¹⁸⁵.

Genetik faktörler: Obezite bazı ailelerde daha sık görülmektedir. Bu durum obezitenin genetik bir zeminde geliştiği düşüncesini doğurmaktadır ancak çevresel faktörlerin aynı ailedeki bireyler için ortak olması ve benzer beslenme alışkanlıklarına sahip olmalarının da bu duruma neden olabileceği unutulmamalıdır. Anne ya da babada obezite varlığında çocuklarda da obezite görülme olasılığı

artmaktadır. Her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14 olarak gösterilmiştir ¹⁸⁶. Monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin de obez olma olasılığı dizigotik ikizlere göre iki kat daha fazladır.

Bu güne dek obezite ile ilişkisi gösterilen genler arasında leptin, leptin reseptör, melanocortin 4 reseptör (MC4R) ve pro-opiomelanokortin (POMC) genleri yer almaktadır ve bunların mutasyonlarının obeziteye neden olduğu gösterilmiştir ¹⁸⁷.

Diyet: Anne sütü ile beslenmenin obeziteden koruyucu etkisinin olduğu ve bunun doz ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁸⁸. Hamilelik sırasında sigara tüketimi fazla olan, eğitim seviyeleri düşük ve obez annelerin emzirmeye daha kısa süre devam ettiği ve bu annelerin çocuklarında obezite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Yaşam tarzı: Beslenme alışkanlığının değişmesi, hazır gıdaların tüketiminin artması, karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığının yaygınlaşması, televizyon, bilgisayar oyunları gibi sedanter yaşama zemin hazırlayan teknolojik gelişmeler çocuklar arasında enerji alımını arttırırken, enerji tüketiminde azalmaya yol açmakta ve bu durumda obeziteye neden olmaktadır ¹⁸⁹.

Diğer: Annenin hamilelik süresince sigara içmesi doz ilişkili olarak çocukluk döneminde obezite riskini arttırmaktadır. Annenin sigara içmesi ile düşük doğum ağırlığı arasında da ilişki vardır. Bunun yanında evde anne ya da babadan herhangi birinin sigara içmesi durumunda aile bireylerinin daha az fiziksel aktivite yaptıkları, televizyon seyretmek için daha fazla vakit ayırdıkları ve daha fazla yağlı ve tuzlu gıdalar tükettikleri gözlenmiştir. Dolayısıyla sigara içiminin ilişkili olduğu yaşam tarzındaki değişikliklerin obezite gelişiminde rol oynadığı söylenebilir ¹⁹⁰.

4. 4. Obezite ve insülin direnci

Obezite ile diyabetes mellitus arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Erişkin obezlerin %50-60'ında glukoz toleransının bozuk olduğu bildirilmektedir.

Obez çocuklarda ise genellikle glukoz toleransı normal olmasına rağmen hiperinsülinizm saptanmaktadır.

İnsülin direncinin görülme sıklığı obezite prevalansına paralellik göstererek son on yılda çarpıcı biçimde artmıştır. İnsülin direnci ile abdominal obezite arasında ilişki vardır. İnsülin direnci olan bireylerde insülin salınımı artarak devam eder ancak hücre içi sinyal iletisinde bozukluk söz konusudur. İnsülin direnci genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin bir araya gelerek oluşturdukları etki sonucunda gelişir. Kalori alımında artış ve fiziksel aktivitede azalma insülin direncinin sıklığını arttırmaktadır.

Özellikle abdominal obezitesi olan bireylerde plazmada serbest yağ asidi (SYA) düzeyi artmıştır. Visceral yağ dokusu insülinin antilipofilik aktivitesine daha az yanıt verirken katekolaminlerin lipofilik aktivitesine yanıtı artmıştır¹⁹¹. SYA'daki artış insülin sinyal iletimini bozar ve GLUT-4 translokasyonunu azaltır, kas dokusunda insüline bağımlı glukoz alımını baskılar¹⁹². Yakın zamanda yürütülen bir çalışmada kas hücresi içinde biriken lipidlerin iskelet kasında insülin direncine yol açtığını göstermiştir¹⁹³.

Endotel hücrelerinin aşırı miktarda SYA'ya maruz kalması durumunda NO yapımında azalma olduğu gözlenmiş ve bunun insülin direncine bağlı gelişen endotel disfonksiyonundan sorumlu mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür¹⁹⁴. SYA artışı karaciğerde trigliserid içeriğini artırmakta, insülinin hem karaciğerden atılımını azaltmakta hem de glukoz yapımını baskılayıcı etkisini azaltmaktadır.

Yağ dokusunda artan insülin direnci, SYA düzeyinin daha da yükselmesine neden olur, bu da karaciğer ve iskelet kasında insülin direncini arttırmaktadır. Sonuç olarak SYA artışı ve insülin direnci bir kısır döngüye girmektedir.

Obezlerde başlayan insülin direnci ilerleme göstererek glukoz intoleransı ve tip 2 diyabete dönüşebilir. Bu süreci özetlemek gerekirse, pankreatik β hücrelerinde yemekten sonraki glukoz pikine yanıt olarak insülin salınımı olur. İnsülin, hedef dokularda (karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu) glukoz alımını artırır ve karaciğerden endojen glukoz yapımını baskılar, böylece plazma glukoz düzeyini

normale getirir. Eğer insülin direnci ortaya çıkarsa başlangıçta β hücreleri bunu kompanse edebilmek için insülin yapımını arttırlar ve normoglisemi sağlanabilir. Bir süre sonra β -hücre apoptozisi gerçekleşir ve insülin direnci daha fazla kompanse edilemez. Bu noktadan itibaren çevresel dokularda insüline bağlı glukoz alımı azalır, plazma glukoz düzeyi yükselir ve tip 2 diyabet gelişir ¹⁹⁵.

5. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

5. 1. Tanım

Diyabetes mellitus insülin salınımının tam ya da kısmi eksikliği ya da insülin direnci sonucunda oluşan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık endokrin-metabolik bozukluğu olan diyabetes mellitus (DM) tek bir hastalık olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur ¹⁹⁶.

5. 2. Tanı

Açlık plazma glukozunun normal düzeyi 110 mg/dl'nin altındadır, 110-126 mg/dl arasında ise ya da oral glukoz tolerans testinde 2. saatte 140-200 mg/dl arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılır. Diyabetes mellitus tanısı konulabilmesi için açlıkta plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması ya da glukoz tolerans testinde plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması gerekir. Ayrıca poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi septomlara ek olarak herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması diyabet tanısı koydurur ¹⁹⁷ (Tablo 4).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) en son 2000 yılında diyabet sınıflamasını yeniden yayımlamıştır ¹⁹⁸. Tip 1 diyabet çocuk ve adolesanlarda en sık görülen tiptir. Tip 1 DM 16 yaş altında en sık görülen endokrin hastalık olmasına rağmen tüm diyabet vakalarının %5-10'nunu oluşturmaktadır.

5. 3. Epidemiyoloji

Tip 1 DM ilk altı ayda nadiren görülürken dokuzuncu aydan itibaren insidansı artmaya başlar ve bu artış 12-14 yaşına kadar devam eder. ABD’de okul çocuklarında DM insidansı 1,9/1000’dir ¹⁹⁹. DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir. Tip 1 DM beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık, buna karşılık siyah ırk ve Asyalılarda daha seyrek. Ayrıca Tip 1 DM’nin coğrafi faktörler ve yaşam şekilleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin Hawaii’de yaşayan Japon toplumunda tip 1 DM insidansı Japonya’da yaşayan Japon toplumundan beş kat daha fazla bulunmuştur.

Tablo 3. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri

	<i>Tanımlama</i>	<i>Plazma glukoz düzeyi (mg/dl)</i>
<i>Açlık değeri</i>	Normal	< 110
	Bozulmuş açlık glukozu	110-125
	Diyabet	≥126
<i>OGTT (2. saat)</i>	Normal	< 140
	Bozulmuş glukoz toleransı	140-199
	Diyabet	>200
<i>Rastgele bakılan değer (DM semptomları ile birlikte)</i>	Diyabet	> 200

5. 4. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 DM’nin etiolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır.

Genetik faktörler: Ailede diyabet varlığında diğer bireylerde diyabet riskinin artışı kalıtımın etkisini göstermektedir. Bu risk tip 1 DM’linin kardeşinde %6 iken tek yumurta ikizlerinde bu oran %50’ye kadar çıkabilmektedir. Diyabetin kalıtım

şekli tam olarak bilinmemektedir ancak multifaktöriyel kalıtımla geçtiği düşünülmektedir²⁰⁰.

Tip 1 DM'nin ortaya çıkışını bazı HLA antijenleri kolaylaştırırken bazıları ise engelleyicidir. HLA DR3 ve DR4 antijenlerinden birisinin varlığında tip 1 DM gelişme riski 2-3 kat artarken her ikisinin varlığında risk 7-10 kat artmaktadır. Bunun yanında HLA DQ zincirinin 52. pozisyonunda arjinin bulunması tip 1 DM'ye yatkınlık oluşturur. HLA DR2, DQ5 ve DQ6 ise koruyucudur²⁰¹.

Otoimmünite: Tip 1 diyabetli vakaların otopsilerinde adacık hücrelerinde inflamasyonun bulunması (izleitis), tanı esnasında adacık hücre antikolarının %80-90 oranında, glutamik asit dekarboksilaz antikolarının %80 oranında ve anti insülin antikolarının % 30-40 oranında pozitif olması ve aile ağaçlarının incelemesinde tip 1 DM'ye ait bulgular ortaya çıkmadan çok önce immünolojik parametrelerin ortaya çıkması, etiolojide otoimmünitenin rol oynadığının göstergesidir²⁰².

Çevresel faktörler: Tip 1 DM için genetik yatkınlığı olan bireylerde kimyasal maddeler, gıdalar, virüsler gibi çeşitli çevresel faktörler diyabet gelişimini etkilemektedir. Kabakulak, rubella, CMV gibi virus enfeksiyonlarının doğrudan sitolitik etki ya da otoimmün yolla β hücre hasarına yol açarak tip 1 diyabet gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir²⁰³. Anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütünün β hücre hasarına yol açan çevresel etkilere karşı koruyucu olduğu üzerinde durulmaktadır²⁰⁴. İnek sütünün ise β hücrelerine zararlı olabilecek proteinler içerdiği veya sütte bulunan sığır insülininin β hücrelerine karşı antijenik etki gösterebileceği belirtilmektedir. Bir çalışmada üç aydan kısa süre anne sütü alan ve inek sütüne başlayanlarda tip 1 diyabet sıklığının yaklaşık 1,5 kat arttığı gösterilmiştir²⁰⁵.

Diğer: Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan bir başka faktör de D vitamindir. Birçok çalışmada D vitaminin immunomodülatör etkisine işaret edilmiştir. Uluslararası bir çalışmada süt çocukluğu döneminde D vitamini desteği yapılmasının daha sonraki çocukluk döneminde tip 1 diyabet gelişimini önleyeceği belirtilmiştir²⁰⁶.

5. 5. Komplikasyonlar

Tip 1 DM'de görülen komplikasyonlar akut, subakut ve kronik olmak üzere üç gruba ayrılır (Tablo 5). Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemidir. Subakut komplikasyonlar arasında lipoatrofi ve lipohipertrofi gibi komplikasyonlar yer almaktadır. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır ve genellikle 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Mikrovasküler sistemdeki değişiklikler daha çok retinopati ve nefropatiden sorumlu olmakla beraber nöropati patogenezinde de rol oynamaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar ise KAH, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklardır. Diyabetli hastalarda en sık ölüm nedeni ateroskleroza bağlı gelişen komplikasyonlardır.

Tablo 4. Diyabetes mellitusun komplikasyonları

Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz

Hipoglisemi

İnsülin allerjisi

Subakut Komplikasyonlar

Lipoatrofi-lipohipertrofi

Büyüme geriliği

Hiperlipidemi

Eklem hareketi kısıtlılığı

Osteopeni

Kronik komplikasyonlar

Mikrovasküler

Retinopati

Nefropati

Nöropati

Makrovasküler

KAH, SVO, Diyabetik ayak

5. 5. 1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Tip 1 diyabette yaşam süresinin artması ile beraber mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı da artmaktadır. Gelişmiş batı toplumlarında diyabet edinsel körlüğün en sık nedeni ve diyaliz ya da böbrek transplantasyonlarının en sık endikasyonudur ²⁰⁷. Hiperglisemi mikrovasküler hasarda başlıca etkindir ancak diyabetli hastaların sadece %30'unda nefropati

gelişmesi başka faktörlerin özellikle de genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. En sık görülen mikrovasküler komplikasyon retinopatidir. Çalışmalar tip 1 DM'li hastaların %45-60'ında tanıdan 20 yıl sonra retinopati geliştiğini göstermektedir. Retinopati gelişiminde puberte başlıca rol oynamaktadır. Pubertesi gelişmiş çocuklarda diyabetik retinopati sıklığı diyabet süresi aynı olan puberte öncesi gruptan 4,8 kat daha sıktır ²⁰⁸. Diyabetik retinopati erken dönemde bulgu vermediği için düzenli olarak göz muayenesi yapılmalıdır.

Tip 1 diyabetli genç erişkinlerde en önemli ölüm nedeni diyabetik nefropatidir. Erken bulgusu glomerül filtrasyon hızında (GFH) ve böbrek büyüklüğünde artıştır. Tanıdan ortalama 10 yıl sonra GFH ve renal plazma kan akımında artış ortaya çıkar. Renal hiperfiltrasyon nedeniyle albumin atılımında artışa bağlı mikroalbuminüri görülür ²⁰⁹. Yirmi dört saatlik idrarda albumin atılımının 30-300 mg arasında olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Genetik ve irksal faktörler, hipertansiyon, beslenme, lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol ve sigara böbrek hasarında rol oynayan başlıca risk faktörleridir ²¹⁰. Israrlı ya da ilerleyici mikroalbuminüri durumunda ACE inhibitörlerinin yararı gösterilmiştir. Diyabetli hastalara transplante edilen normal böbreklerde de birkaç yıl sonra diyabetik nefropati gelişebilir. Bunun aksine diyabetli bir hastadan erken histolojik değişiklikler olan bir böbrek normal hastaya transplante edildiğinde ise diyabetik nefropatiye ait bulgularda gerileme meydana gelir ²¹¹. Bu bulgular diyabete ait mikroçevrenin renal değişikliklerin oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür.

Çalışmalarda metabolik kontrolün derecesi ile nefropati, retinopati ve nöropatinin derecesi, ilerleyiş hızı arasında ilişki gösterilmiştir. Yoğun tedavinin ağır proliferatif retinopati dahil olmak üzere klinik retinopati gelişim riskini %35-75 arasında azalttığı gösterilmiştir ²¹². Mikrovasküler komplikasyon gelişimi ve ilerlemesinin glikolize hemogloblin düzeyi ile doğrusal ilişki gösterdiği saptanmıştır ²¹³. Dolayısıyla metabolik kontrol için, komplikasyonların ortaya çıktığı ya da gelişmesinin önlenebileceği bir kesim noktası yoktur.

5. 5. 2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette ortaya çıkan makroanjyopati esas olarak koroner, karotid ve periferik arterleri etkileyen ve sonuç olarak miyokard enfarktüsü, inme ve diyabetik ayak hastalıkları riskini arttıran hızlanmış aterosklerozdur ^{214,215}. Makroanjyopati hipergliseminin yanı sıra ateroskleroz gelişiminde rol oynayan yaş, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi (tip 2 DM'de), obezite, bozulmuş fibrinolitik aktivite gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Yukarıda sayılan tüm faktörler düşük derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile kronik vasküler hasara neden olmaktadır ²¹⁶.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Haziran ile Aralık 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesine başvuran 10 yaş üzerindeki vasküler hastalık riski taşıyan adolesan çocuklar ile aynı yaşta kontroller alındı. Obezite ve hipergliseminin vasküler hastalıklarla ilişkisi erişkinlerde gösterilmiş olduğundan obez ve/ya da hiperglisemi olan çocukların vasküler hastalık riski taşıdığı varsayıldı. Hasta grubunu oluşturmak üzere seçilen çocuklardan 20'şer kişilik üç grup oluşturuldu. Kontrol grubu için ise benzer yaş grubunda, sistemik hastalığı bulunmayan 20 adolesan seçildi ve 4. grubu oluşturdu:

- Grup 1: Tip 1 DM'li hastalar (yaşları 11 ile 17 arasında değişen, 1,5 ilâ 12 yıldır tip 1 DM tanısı ile izlenen 20 çocuk çalışmaya kabul edildi)
- Grup 2: Obezite (yaşları 12 ile 17 arasında değişen, VKİ 95 percentilin üzerinde olan ve OGTT'de glukoz intoleransı saptanmayan 20 çocuk seçildi)
- Grup 3: Obezite ve glukoz intoleransı olan çocuklar (yaşları 12 ile 17 arasında değişen, VKİ 95 percentilin üzerinde olan ve OGTT'de glukoz entoleransı saptanan 20 çocuk seçildi)
- Grup 4: Kontrol grubu (yaşları 12 ile 17 arasında değişen, sistemik hastalığı veya obezitesi olmayan, VKI normal 20 çocuk seçildi)

Çalışmaya dahil edilen çocuklar ve anne-babaları bir tanık gözleminde çalışmaya katılmaya istekli olduklarını beyan ettiler ve bilgilendirilmiş onam formu imzaladılar.

Çalışma grubundaki tip 1 diyabetli hastalar en az altı aydır diyabet tanısı olup inceleme sırasında diyabetik ketoasidoz ya da hipoglisemisi bulunmayan hastalar arasından seçildi. Obez hastalar vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyete göre 95 percentil

üzerinde olan hastalardan, glukoz intoleransı olan hastalar ise OGTT ile 2. saat kan glukoz değeri 140-200 mg/dl arasında olan obez hastalardan seçildi.

Aile öyküsü

Tüm hastalar ve kontrol grubundaki vakalar sigara kullanımı yönünden sorgulandı. Ayrıca anne-baba ve birinci derece akrabalarda sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve genç yaşta ortaya çıkan damar hastalıkları sorgulandı.

Antropometrik ölçümler

Tüm olguların boyu, vücut ağırlığı ve kan basıncı ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Arteriyal kan basıncı ölçümü tüm hastalar en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur durumda sağ koldan uygun manşonlu civalı manometre ile yapıldı. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu değer diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi. Vücut ağırlığı elektronik tartı, boy uzunluğu ise stadiyometre ile ölçüldü. Ölçümler hafif kıyafetle ve ayakkabısız olarak gerçekleştirildi. Uzunluk ölçümü sırasında dış kulak yolu ile orbita alt kenarını birleştiren düzlemin (Frankfurt düzlemi) yere paralel olmasına ve topuk, gluteus ve oksiput çıkıntısının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi. VKİ ile VKİ-Z skoru aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı. VKİ 95 persentilin üzerinde olan vakalar obez olarak kabul edildi.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$$

$$\text{Vücut Kitle İndeksi Z-skoru} = \frac{(\text{VKI} / \text{M})^L - 1}{\text{LS}}$$

Bu formülde kullanılan sabiteler Ek Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Hastalardan en az sekiz saatlik açlık sonrası antekubital venden yaklaşık 15 ml kan örneği alındı. İki ml serum örneği soğuk santrifuj ile ayrıştırılarak tPA, PAI-1 ve trombomodulin düzeyleri çalışılıncaya kadar maksimum 90 gün olmak üzere -80 °C de saklandı. Kan örneklerinde lipid profili, homosistein, fibrinojen, vitamin B12, folik asit düzeyi, TPA, PAI-1 ve trombomodulin düzeyleri çalışıldı. Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi amacı ile 24 saatlik idrar toplanarak glomerüler filtrasyon hızı ve günlük mikroalbumin atılımı hesaplandı.

Serum lipid düzeyleri MODULAR analitik sistem (Roche / Hitachi) ile homosistein düzeyi ise “Floresans Polarizasyon Immunoassay” (FPIA) yöntemi ile çalışıldı

vWF antijen düzeyi : Plazma vWF antijen düzeyinin tayini immüno-turbidometrik metod ile (STA-Liatest® vWF, Diagnostica Stago, Fransa) ölçüldü. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %2,7 ve 4,5 idi.

Trombomodulin düzeyi ölçümü: Plazma trombomodulin düzey tayini enzim immünoassay yöntemi ile (Asserachrom® Thrombomodulin, Diagnostica Stago, Fransa) yapıldı. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %3,86 ve 5,94 idi.

tPA düzeyi ölçümü: Plazma tPA düzey tayini ELISA yöntemi ile (Asserachrom® tPA, Diagnostica Stago, Fransa) yapıldı. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %4,54 ve 7,79 idi.

PAI-1 düzeyi ölçümü: Plazma PAI-1 düzey tayini ELISA yöntemi ile (Asserachrom® PAI-1, Diagnostica Stago, Fransa) yapıldı. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %6,53 ve 8,69 idi.

Retinopati değerlendirilmesi

Tip 1 DM'li hastaların tümü göz bölümü tarafından dilatasyon sonrası doğrudan göz dibi fundoskopik incelemesi ile retinopati açısından değerlendirildi.

Karotis intima-media kalınlığı

Olgu yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken B-mod USG ile aynı kişi tarafından ana karotid arter arka duvarı kullanılarak karotid arter intima-media kalınlığı ölçümü yapıldı. Ana karotid arter arka duvar kalınlığı bulbusun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi. Dış çizgi media-adventisya sınırı, iç çizgi ise luminal intimanın sınırı olarak kabul edildi. İki paralel çizgi arasındaki mesafe ise intima-media kalınlığı olarak hesaplandı. Her olguda iki ölçümün ortalaması alınarak karotis intima-media kalınlık değeri hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen vakaların KIMK ölçümleri persentillere ayrıldığında 25 persentil sınırı 0,36 mm, 50 persentil sınırı 0,41 mm, 75 persentil sınırı ise 0,44 mm olarak hesaplandı. 25 persentilin altındaki ölçümler alt çeyrek, 75 persentilin üstündeki ölçümler ise üst çeyrek olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Toplanan veriler SPSS 13.0 paket program kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov testi” ve histogram ile kontrol edildi. Vitamin B12, trombomodulin ve KIMK ölçümlerine logaritmik transformasyon uygulanarak normal dağılımları sağlandı. Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi “One-way ANOVA testi” ve post-

hoc testler kullanıldı. Homosistein düzeyleri normal dağılım gerçekleştirmediği için gruplar arası değerlendirilme non-parametrik “Kruskall Wallis testi” kullanılarak yapıldı.

Ateroskleroz göstergesi olarak ölçülen KIMK’yi etkileyebilecek olası faktörler (homosistein, vitamin B12, folik asit, tPA, PAI-1, trombomodulin, vWF, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG, LDL/HDL kolesterol oranı, fibrinojen, VKİ, cinsiyet) multipl regresyon analizi ile incelendi. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20 tip 1 DM'li (1. grup: 11 kız, 9 erkek), 20 obez (2. grup: 10 kız, 10 erkek), 20 obez ve glukoz intoleransı olan (3. grup: 11 kız, 9 erkek) ve 20 kontrol (4. grup: 10 kız, 10 erkek) olmak üzere toplam 80 adolesan alındı. Tip 1 DM'li hasta grubunun yaş ortalaması $14,8 \pm 1,5$ yıl, obez hastaların yaş ortalaması $14,9 \pm 1,6$ yıl, obez ve glukoz intoleransı olan hasta grubunun yaş ortalaması $15,0 \pm 1,6$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $14,9 \pm 1,6$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaşları 11,9 ile 17,3 yıl arasında olup grupların yaş ortalaması istatistiksel olarak benzer idi.

Tüm gruplar arasında çalışmaya dahil edilen çocukların boy ortalaması ve cinsiyete göre dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'deki hastaların ortalama VKİ ve vücut ağırlığı 2. ve 3. gruplarınkinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$), kontrol grubu ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İkinci ve 3. gruptaki hastaların ortalama VKİ ve vücut ağırlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Çalışmaya dahil edilen dört grup karşılaştırıldığında 2. ve 3. grupların ortalama VKİ-Z skorları 1. grup ve kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0,001$); 1. grup ve kontrol grubu arasında, ayrıca 2. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,129$, $p:0,999$). (Tablo 5.).

Tablo 5. Tip 1 DM, obezite, glukoz intoleransı ve kontrol gruplarında sayı, cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ ve VKİ-Z skoru ortalaması ve standart sapması (SS)

	Grup 1 Tip 1 DM (n=20)	Grup2 Obezite (n=20)	Grup 3 Glukoz İntoleransı (n=20)	Grup 4 Kontrol (n=20)	P
Cinsiyet					
Kız	11 (%55)	10 (%50)	11 (%55)	10 (%50)	1.000
Erkek	9 (%45)	10 (%50)	9 (%45)	10 (%50)	
Yaş (yıl)	14,8±1,5	14,9±1,6	15,0±1,6	14,9±1,6	0,989
Boy (cm)	160,1±10,2	161,1±9,5	163,7±10,6	153,9±24,1	0,208
Kilo (kg)	54,8±13,3 ^{a,b}	79,9±13,0 ^c	76,8±13,4 ^d	50,9±8,3	< 0,001
VKİ	21,0±2,5 ^{a,b}	30,5±2,9 ^c	28,7±4,5 ^d	20,0±1,3	< 0,001
VKİ-Z skoru	0,58±0,67 ^{a,b}	2,61±0,37 ^c	2,26±0,53 ^d	0,24±0,29	< 0,001

^a = Grup 1 ve 2'nin karşılaştırmasıdır, P<0,001

^b = Grup 1 ve 3'ün karşılaştırmasıdır, P<0,001

^c = Grup 2 ve 4'ün karşılaştırmasıdır, P<0,001

^d = Grup 3 ve 4'ün karşılaştırmasıdır, P<0,001

Çalışmaya dahil edilen tip 1 DM'li hasta grubunun tanı anından itibaren ortalama izlem süresi 5,9±3,4 yıl olup izlem süresi 1,5 yıl ile 12 yıl arasında değişmekte idi. Son bir yıllık izlemde yıllık HbA_{1c} değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak ortalama HbA_{1c} değerleri hesaplandı. Yıllık ortalama HbA_{1c} değerleri %8,47±1,06 olup %7,1 ile 11,3 arasında değişmekte idi. GFR ortalaması ise 138,9±62,2 ml/dk/1,73 m² olup 98 ile 415 arasında değişmekteydi. Tip 1 DM'li hastaların beşinde 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri saptandı. Çalışmaya dahil edilen tip 1 DM'li hastaların hiçbirinde retinopati bulgusu saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen olguların gruplara göre ortalama KIMK ölçümleri, homosistein, vitamin B12, folik asit, fibrinojen, vWF, trombomodulin, tPA, PAI-1, lipid düzeyleri ve Tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen grupların KIMK, homosistein, vitamin B12, folik asit, fibrinojen ve endotel işlev belirteçlerinin ortalaması ve SS'si

	Grup 1 Tip 1 DM	Grup 2 Obezite	Grup 3 Glukoz İntoleransı	Grup 4 Kontrol	P
KIMK (mm)	0,39±0,05	0,44±0,08	0,42±0,07	0,40±0,05	0,136
Homosistein (mg/dl)	8,44±2,18 ^a	13,20±5,50	12,19±7,68	10,52±3,46	0,005
Vitamin B12 (pg/ml)	435,0±223,6	298,9±126,0	334,4±138,3	341,0±158,9	0,104
Folik asit (ng/ml)	9,69±2,87	8,12±2,32	9,15±2,92	9,01±2,34	0,307
Fibrinojen (mg/dl)	289,7±50,3	317,5±47,9	330,1±53,8	291,4±43,8	0,025
vWF akt. (%)	146,4±55,6 ^b	120,9±39,2	117,4±44,7	100,7±22,4	0,011
Trombomodulin (ng/ml)	33,6±15,0	28,68±11,6	33,4±17,1	30,4±12,8	0,644
tPA (ng/ml)	17,9±6,8	20,3±7,3	19,8±5,7	18,2±5,9	0,588
PAI-1 (ng/ml)	143,6±82,8 ^c	238,5±105,5	224,8±96,5	181,8±91,6	0,009

^a = Grup 1 ve 2'nin karşılaştırmasıdır, p: 0,001

^b = Grup 1 ve 4'ün karşılaştırılmasıdır, p: 0,005

^c = Grup 1 ile 2 ve 3'ün karşılaştırmasıdır, sırasıyla p: 0,011, p:0,04

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen grupların lipid profili ortalama ve SS'si

	Grup 1 Tip 1 DM	Grup 2 Obezite	Grup 3 Glukoz İntoleransı	Grup 4 Kontrol	P
T. kolesterol (mg/dl)	154,0±27,0	146,4±23,6	147,1±33,7	153,8±16,5	0,677
Trigliserid (mg/dl)	80,1±22,6	142,1±82,8 ^a	98,3±36,1	75,7±31,3	<0,001
HDL kolesterol (mg/dl)	60,5±11,0	48,1±11,2 ^b	50,9±8,0 ^c	59,1±12,7 ^d	<0,001
LDL kolesterol (mg/dl)	77,2±23,9	69,5±19,1	76,3±30,9	74,1±19,6	0,744
VLDL (mg/dl)	17,8±5,2	28,4±16,6 ^e	19,6±7,1	15,1±6,3	<0,001
LDL/HDL	1,23±0,48	1,54±0,57	1,53±0,64	1,42±0,49	0,252

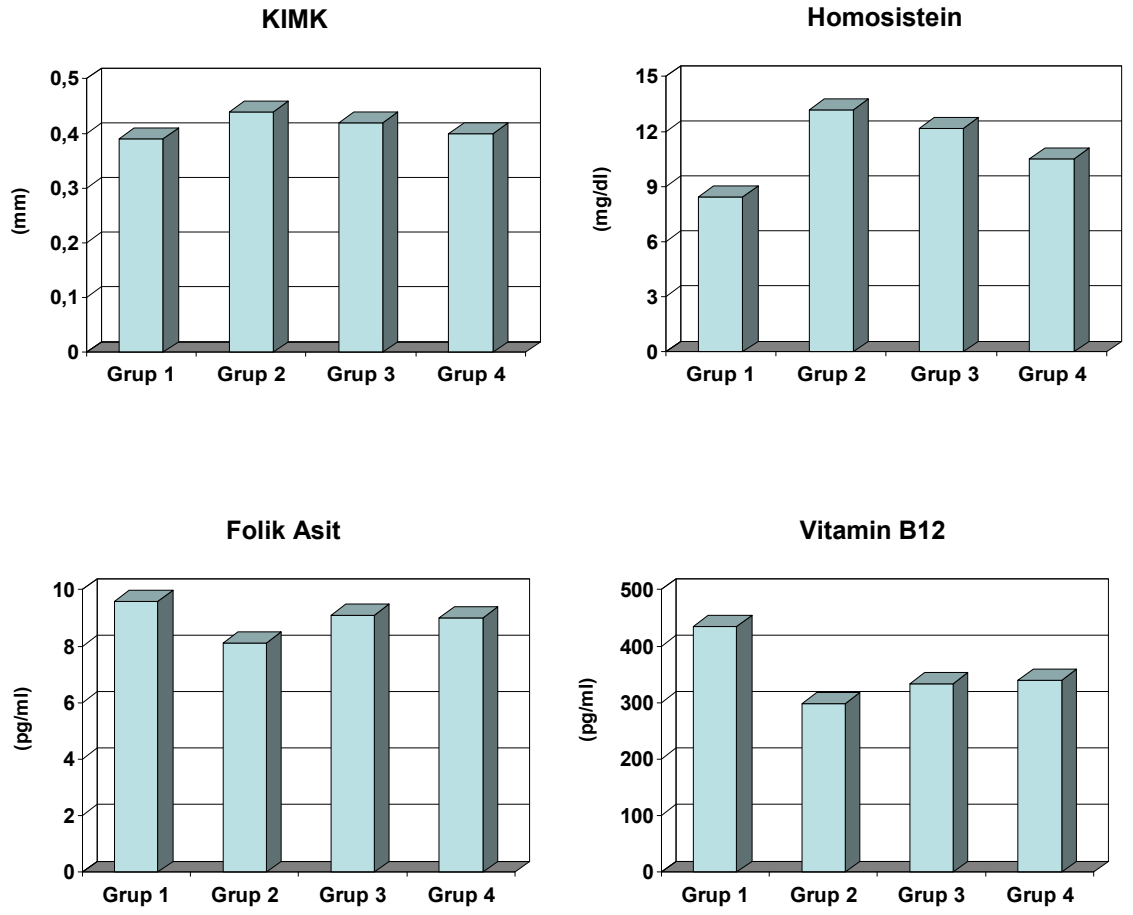
^a = Grup 2 ile 1, 3 ve 4'ün karşılaştırmasıdır, sırasıyla p: 0,001, p: 0,031, p: <0,001

^b = Grup 1 ve 2'nin karşılaştırmasıdır, p: 0,003

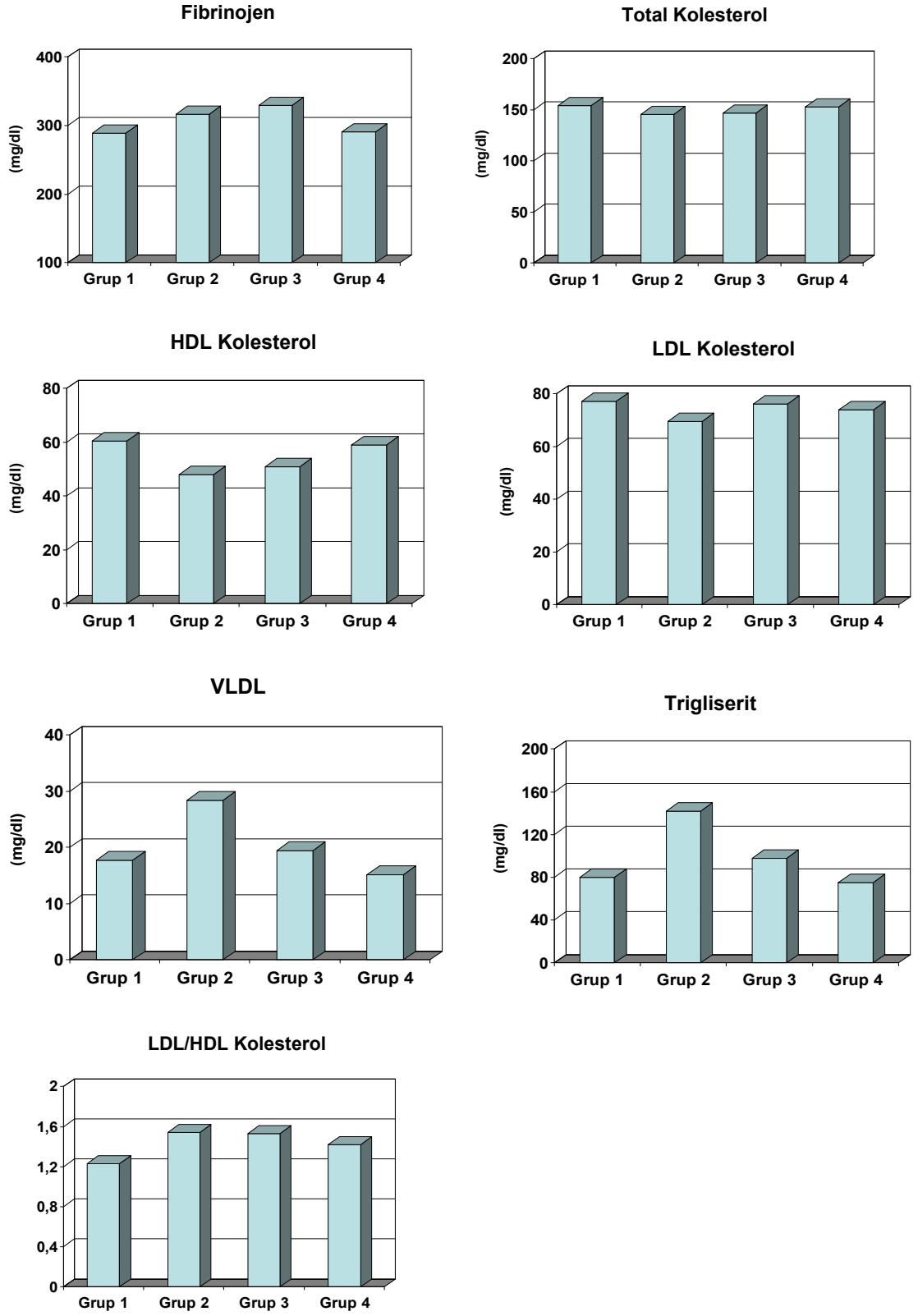
^c = Grup 1 ve 3'ün karşılaştırmasıdır, p: 0,033

^d = Grup 2 ve 4'ün karşılaştırmasıdır, p: 0,011

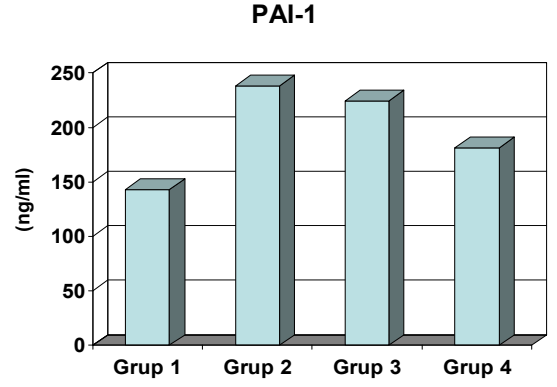
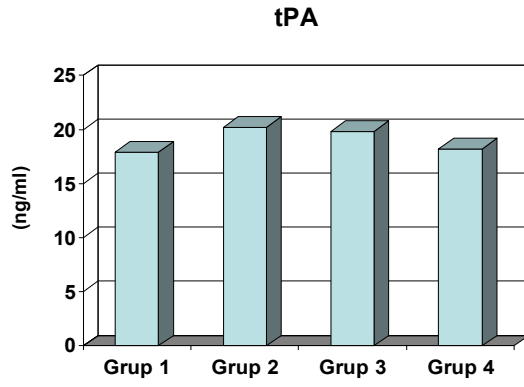
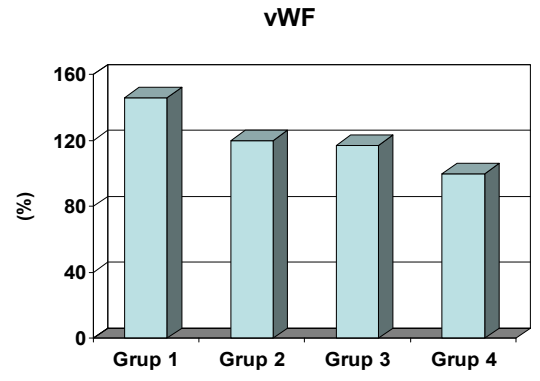
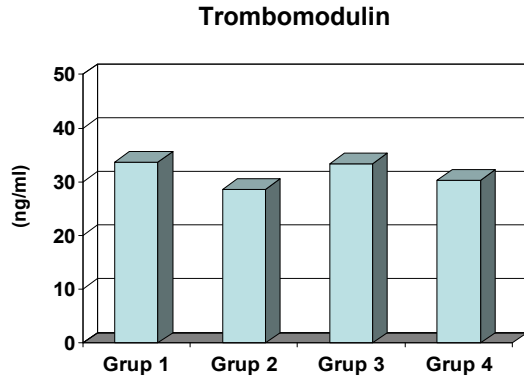
^e = Grup 2 ile 1, 3 ve 4'ün karşılaştırmasıdır, sırasıyla p: 0,002, p: 0,029, p: <0,001



Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama KIMK, homosistein, vitamin B12 ve folik asit ölçümleri



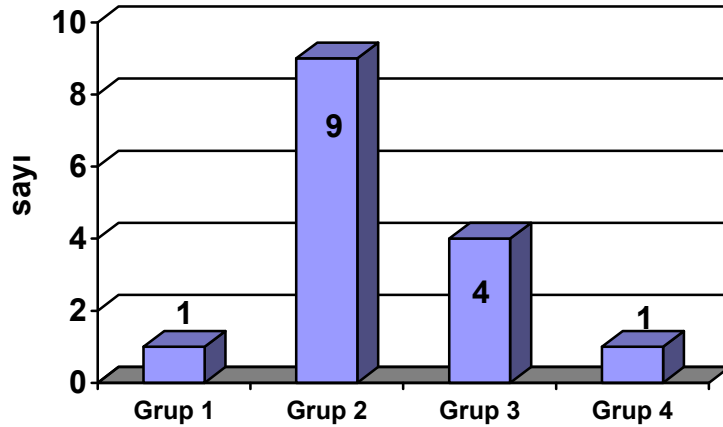
Şekil 10. Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama lipid ve fibrinojen ölçümleri



Şekil 11. Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama endotel işlev belirteçleri

KIMK: Ortalama KIMK ölçümü 1. grupta $0,39\pm 0,05$ mm, 2. grupta $44\pm 0,08$ mm, 3. grupta $0,42\pm 0,07$ mm, 4. grupta ise $0,40\pm 0,05$ mm olarak saptandı. KIMK ölçüm değerlerine logaritmik transformasyon uygulanarak normalizasyon sağlandıktan sonra yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$).

KIMK'si üst çeyrekte yer alan toplam 15 vakanın dokuzu erkek, altısı kız; bu vakaların dokuzu obezite (%60), dördü obezite ve glukoz intoleransı (%26), biri kontrol grubu (%7), biri ise Tip 1 DM grubundandı (%7) (Şekil 12). KIMK'si üst çeyrekte yer alan hasta grubunda obezite oranı , alt çeyreğe göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p:0,03$).



Şekil 12. KIMK ölçümü 75 percentilin üzerinde olan vakaların dağılımı

KIMK'si alt ve üst çeyrekte yer alan vakalarda çalışma parametrelerinin (homosistein, vitamin B12, folik asit, tPA, PAI-1, trombomodulin, vWF, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG, LDL/HDL kolesterol oranı, fibrinojen, VKİ, cinsiyet) ortalama ve SS'leri Tablo 8 ve 9'da verilmiştir.

Tablo 8. KIMK'si alt ve üst çeyrekte yer alan vakaların ortalama lipid ölçümleri ve SS'si

	KIMK < 25 persentil (n=21)	KIMK > 75 persentil (n=17)	P
T. kolesterol (mg/dl)	160,3±25,2	147,7±27,6	0,410
Trigliserid (mg/dl)	106,6±70,3	102,8±58,7	0,996
HDL kolesterol (mg/dl)	55,7±14,0	53,6±8,6	0,946
LDL kolesterol (mg/dl)	83,0±24,2	73,2±24,6	0,554
VLDL (mg/dl)	21,3±14,1	20,6±11,7	0,996
LDL/HDL	1,57±0,69	1,39±0,46	0,717

Tablo 9. KIMK'si alt ve üst çeyrekte yer alan vakaların homosistein, vitamin B12, folik asit ve endotel işlev belirteçlerinin ortalaması ve SS'si

	KIMK < 25 persentil (n=21)	KIMK > 75 persentil (n=17)	P
Homosistein (mg/dl)	8,66±2,16	18,14±8,22	< 0,001
Vitamin B12 (pg/ml)	362,0±196,2	267,6±107,8	0,173
Folik asit (ng/ml)	9,39±2,41	7,20±2,28	0,033
Fibrinojen (mg/dl)	315,8±52,7	309,8±50,1	0,983
vWF (%)	120,3±46,9	119,9±37,9	1,000
Trombomodulin (ng/ml)	31,4±13,8	29,3±11,3	0,989
tPA (ng/ml)	19,1±6,7	19,9±7,7	0,977
PAI-1 (ng/ml)	233,6±86,2	236,8±99,6	1,000

Çalışmaya katılan vakaların KIMK ölçüm değerleri ile homosistein, vitamin B12, folik asit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG, total kolesterol, LDL/HDL oranı arasındaki ilişki multipl regresyon analizi ile değerlendirildi. KIMK ölçümü ile homosistein düzeyi arasında regresyon analizi sonucunda ($\beta=0,735$ $p<0,001$) güçlü pozitif lineer korelasyon saptandı. KIMK ölçümü ile diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen 20 tip 1 DM'li hastanın beşinde mikroalbuminüri vardı. Mikroalbuminüri saptanan vakaların ortalama KIMK ölçümleri $0,43\pm 0,06$ mm, normoalbuminürik vakaların ortalama KIMK ölçümleri $0,37\pm 0,05$ mm bulundu. Tip 1 DM'li hastalardan mikroalbuminürisi olanların KIMK ölçümlerinin logaritması mikroalbuminürisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,039$). Mikroalbuminüri saptanan hastaların ortanca homosistein düzeyleri mikroalbuminürisi olmayan tip 1 DM'li hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,049$).

Tip 1 DM'li hastaların yıllık ortalama HbA_{1c} düzeyi ve diyabet süresi ile KIMK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,480$, $p=0,685$). KIMK ölçüm değerleri dört çeyreğe ayrıldığında yıllık HbA_{1c} düzeyi ve diyabet tanı süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,553$, $p=0,806$).

Homosistein: Ortalama homosistein düzeyi 1. grupta $8,44\pm 2,18$ mg/dl, 2. grupta $13,20\pm 5,50$ mg/dl, 3. grupta $12,19\pm 7,68$ mg/dl, 4. grupta ise $10,52\pm 3,46$ mg/dl olarak saptandı. İkinci grubun ortanca homosistein düzeyi 1. grubun ortancasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama homosistein düzeyi $8,66\pm 2,16$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $18,14\pm 8,23$ mg/dl olarak ölçüldü. Ortalamalar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ortalama homosistein düzeyleri KIMK ölçümünün üst çeyrekte yer aldığı olgularda alt çeyrektekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Homosistein düzeyi ile folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri negatif ilişki saptandı (sırasıyla $r:0,444$, $r^2:0,197$ $p:<0,001$; $r:0,197$, $r^2:0,188$, $p:<0,001$).

Folik asit: Ortalama folik asit düzeyi 1. grupta (tip 1 DM) $9,69\pm 2,87$ ng/ml, 2. grupta (obezite) $8,12\pm 2,32$ ng/ml, 3. grupta (obezite ve glukoz intoleransı) $9,15\pm 2,92$ ng/ml, 4. grupta (kontrol) ise $9,01\pm 2,34$ ng/ml olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,307$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama folik asit düzeyi $9,39\pm 2,41$ ng/ml, üst çeyrekte yer alanlarda ise $7,20\pm 2,28$ ng/ml olarak ölçüldü. İki grup karşılaştırıldığında üst çeyrekteki vakaların ortalama folik asit düzeyleri alt çeyrektekilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,033$).

Vitamin B12: Ortalama vitamin B12 düzeyi 1. grupta $435,0\pm 223,59$ pg/ml, 2. grupta $285,85\pm 126,05$ pg/ml, 3. grupta $334,40\pm 138,31$ pg/ml, 4. grupta ise $340,95\pm 158,88$ pg/ml olarak saptandı. Logaritmik transformasyon uygulanarak normal dağılım sağlandıktan sonra dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,104$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama vitamin B12 düzeyi $362,0\pm 196,2$ pg/ml, üst çeyrekte yer alanlarda ise $267,6\pm 107,8$ pg/ml olarak ölçüldü. İki grubun vitamin B12 düzeylerinin logaritması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,173$).

Fibrinojen: Ortalama fibrinojen düzeyleri 1. grupta $289,65\pm 50,30$ mg/dl, 2. grupta $315,50\pm 47,89$ mg/dl, 3. grupta $330,05\pm 53,83$ mg/dl, 4. grupta ise $291,35\pm 43,82$ mg/dl bulundu. Birinci grubun ortalama fibrinojen düzeyi 3. grubun ortalamasından sınırdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,053$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama fibrinojen düzeyi $315,81\pm 52,26$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $309,84\pm 50,05$ mg/dl olarak ölçüldü. İki grubun ortalama fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,787$).

Total kolesterol: Ortalama total kolesterol düzeyleri 1. grupta $154,00\pm 26,99$ mg/dl, 2. grupta $146,35\pm 23,59$ mg/dl, 3. grupta $147,10\pm 33,71$ mg/dl, 4. grupta ise $153,75\pm 16,46$ mg/dl bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,667$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama total kolesterol düzeyi $160,33\pm 25,19$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $147,79\pm 27,58$ mg/dl olarak

ölçüldü. İki grubun ortalama total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,946$).

HDL kolesterol: Ortalama HDL kolesterol düzeyleri 1. grupta $60,45\pm 11,04$ mg/dl, 2. grupta $48,05\pm 11,24$ mg/dl, 3. grupta $50,85\pm 8,02$ mg/dl, 4. grupta ise $59,05\pm 12,68$ mg/dl bulundu. Birinci grubun ortalama HDL kolesterol düzeyi 2. ve 3. gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,033$). Ayrıca 2. grubun ortalama HDL kolesterol düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p=0,011$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama total HDL kolesterol düzeyi $55,71\pm 14,98$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $53,63\pm 8,61$ mg/dl olarak ölçüldü. İki grubun ortalama total HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,946$).

LDL kolesterol: Ortalama LDL kolesterol düzeyleri 1. grupta $77,20\pm 23,91$ mg/dl, 2. grupta $69,53\pm 19,10$ mg/dl, 3. grupta $76,31\pm 30,85$ mg/dl, 4. grupta ise $74,14\pm 19,56$ mg/dl bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,744$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama LDL kolesterol düzeyi $83,00\pm 24,22$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $73,24\pm 24,63$ mg/dl olarak ölçüldü. İki grubun ortalama LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,554$).

VLDL kolesterol: Ortalama VLDL kolesterol düzeyleri 1. grupta $17,78\pm 5,18$ mg/dl, 2. grupta $28,42\pm 16,57$ mg/dl, 3. grupta $19,56\pm 7,14$ mg/dl, 4. grupta ise $15,14\pm 6,25$ mg/dl bulundu. İkinci grubunun ortalama VLDL kolesterol düzeyi 1., 3. ve 4. gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,029$, $p<0,001$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama VLDL kolesterol düzeyi $21,32\pm 14,05$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $20,56\pm 11,73$ mg/dl olarak

ölçüldü. İki grubun ortalama VLDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,996$).

Trigliserid: Ortama trigliserit düzeyleri 1. grupta $80,05\pm 22,64$ mg/dl, 2. grupta $142,10\pm 82,82$ mg/dl, 3. grupta $98,30\pm 36,13$ mg/dl, 4. grupta ise $75,70\pm 31,26$ mg/dl bulundu. İkinci grubun ortalama trigliserid düzeyi 1., 3. ve 4. gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,031$, $P<0,001$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama trigliserid düzeyi $106,62\pm 70,28$ mg/dl, üst çeyrekte yer alanlarda ise $102,79\pm 58,69$ mg/dl idi. İki grubun ortalama trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,996$).

LDL/HDL kolesterol: 1. grupta $1,23\pm 0,48$, 2. grupta $1,54\pm 0,57$, 3. grupta $1,53\pm 0,64$, 4. grupta ise $1,42\pm 0,49$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında ortalama LDL/HDL kolesterol oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,252$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama LDL/HDL kolesterol oranı $1,57\pm 0,69$, üst çeyrekte yer alanlarda ise $1,39\pm 0,46$ olarak hesaplandı. İki grubun ortalama LDL/HDL kolesterol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,717$).

tPA: Ortalama tPA düzeyleri 1. grupta $17,92\pm 6,80$ ng/ml, 2. grupta $20,27\pm 7,33$ ng/ml, 3. grupta $19,82\pm 5,74$ ng/ml, 4. grupta $18,20\pm 5,90$ ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,588$).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama tPA düzeyi $19,11\pm 6,74$ ng/ml, üst çeyrekte yer alanlarda $19,94\pm 7,72$ ng/ml olarak bulundu. İki grubun ortalama tPA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,977$).

PAI-1: Ortalama PAI-1 düzeyleri 1. grupta 143,60±82,77 ng/ml, 2. grupta 238,47±105,47 ng/ml, 3. grupta 224,67±96,50 ng/ml, 4. grupta ise 181,75±91,63 ng/ml olarak saptandı. İkinci ve 3. grupların ortalama PAI-1 düzeyi 1. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla; p=0,04, p=0,011).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama PAI-1 düzeyi 233,64±86,20 ng/ml, üst çeyrektekilerde ise 236,842±99,64 ng/ml olarak ölçüldü. İki grubun ortalama PAI-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

VWF antijen aktivitesi: Ortalama vWF antijen aktivitesi düzeyleri 1. grupta 146,40±55,64 (%), 2. grupta 120,85±39,19 (%), 3. grupta 117,40±44,70 (%), 4. grupta 100,70±22,35 (%) olarak saptandı. Birinci grubun ortalama vWF antijen aktivite düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,005).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama vWF antijen aktivite düzeyi 120,29±46,94 (%), üst çeyrekte yer alanlarda ise 119,89±37,91 (%) idi. İki grubun ortalama vWF antijen aktivite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

Trombomodulin: Ortalama trombomodulin düzeyleri 1. grupta 33,62±15,00 ng/ml, 2. grupta 28,68±11,59 ng/ml, 3. grupta 33,43±17,06 ng/ml, 4. grupta 30,35±12,80 ng/ml bulundu. Trombomodulin düzeylerinin logaritması karşılaştırıldığında dört grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,644).

KIMK ölçümü alt çeyrekte yer alan çocuklarda ortalama trombomodulin düzeyi 31,41±13,84 ng/ml, üst çeyrekte yer alanlarda ise 29,26±11,28 ng/ml idi. İki grubun ortalama trombomodulin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,963).

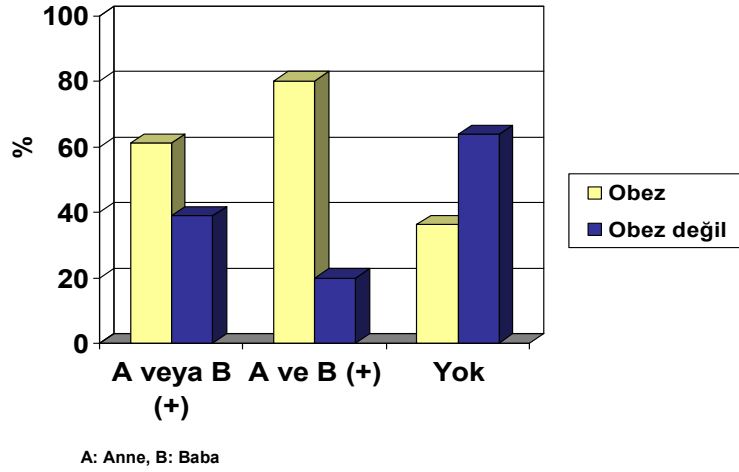
Diğer sonuçlar:

Parameterlerin cinsiyete göre değişkenlik gösterip göstermediğine bakıldı. Kontrol grubunda kızlarda ortalama PAI-1 düzeyi 220,55±85,22 ng/ml, erkeklerde

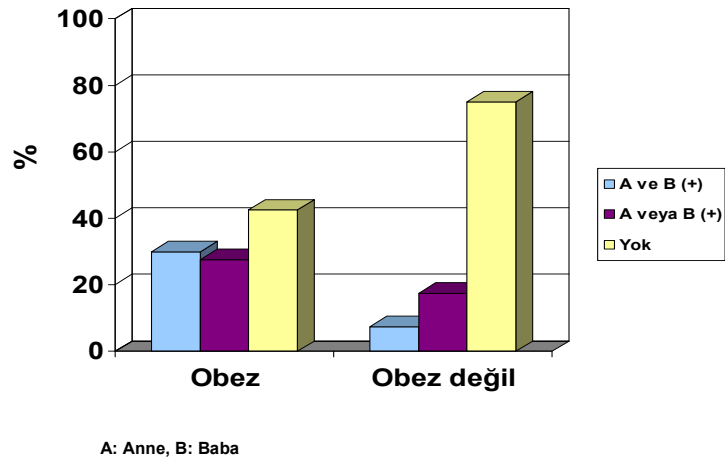
ortalama PAI-1 düzeyi $134,33 \pm 79,14$ ng/ml olup kızlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,032$). Obezite grubunda kızlarda folik asit düzeyi $9,35 \pm 1,97$ ng/ml, erkeklerde $6,62 \pm$ ng/ml olup kızlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek saptanırken homosistein düzeyi kızlarda $11,56 \pm 5,78$ mg/dl, erkeklerde $15,21 \pm 4,68$ mg/dl olarak saptandı ve ortanca homosistein erkeklerde kızlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,03$). Diğer parametreler açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen vakaların aile öyküsü obezite açısından üç gruba ayrıldı; 1- anne ya da babada obezite olması, 2- anne ve babada obezite olması, 3- anne ve babada obezite olmaması. Anne ya da babada obezite olan 18 vakanın 11'inde (%61), anne ve babada obezite olan toplam 15 vakanın 12'sinde (%80), anne ve babada obezite bulunmayan toplam 47 vakanın 17'sinde (% 36) obezite saptandı (Tablo 10). Vakalar obez olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında; obez olan toplam 40 vakanın 11'inde (%27,5) anne ya da babada, 12'sinde (%30) anne ve babada obezite bulunurken 17 (%42) vakanın anne ya da babasında obezite yoktu. Obez olmayan toplam 40 vakanın 7'sinde (%17,5) anne ya da babada, üçünde (%7,5) anne ve babada obezite bulunurken 30 (%75) vakanın anne ya da babasında obezite yoktu (Tablo 11). Ailede obezite bulunma oranı obez olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,004$).

Obez bireyler ile obez olmayan bireyler karşılaştırıldı. Anne ve babada ve anne ya da babada obezite bulunma oranı obez vakalarda obez olmayanlara göre yüksek saptandı ($p=0,008$, $p=0,048$).



Şekil 13. Ailede obezite yüküsü olan ve olmayan vakaların obezite yönünden dağılımı



Şekil 14. Obez olan ve olmayan vakaların ailede obezite yönünden dağılımı

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen günümüzde meydana gelen ölümlerin halen en sık nedenini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin altta yatan temel nedeni olan ateroskleroz ve patogenezinin ilişkin araştırmalar sonucunda aterosklerozun çocukluk çağında hatta bazı durumlarda fetal dönemde başlayan, yavaş seyir gösteren ve erişkin dönemde klinik bulgu veren kronik, inflamatuvar vasküler bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere karşın kardiyovasküler hastalıklar erişkinlerdeki mortalite ve morbiditenin halen en sık nedenidir. Bu sebeple çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve koruyucu hekimlik üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yöndeki çalışmalarda sigara, diyabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteineminin ateroskleroz için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Aterosklerozun patogenezinin yönelik çalışmalarda temel mekanizmanın endotel işlev bozukluğu olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Ateroskleroz riski oluşturan durumlarda endotel disfonksiyonu ölçülerek ateroskleroz varlığı araştırılabilir. PAI-1, tPA, trombomodulin, vWF gibi laboratuvar parametrelerindeki bozulmanın endotel disfonksiyonun belirteçleri olduğu bilinmektedir. Obezite, hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi gibi ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri olduğu bilinen durumlarda ateroskleroz gelişimi ile endotel disfonksiyonu belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik çalışmalar yürütülmüştür.

Aterosklerozu saptamak için çeşitli tanı yöntemleri vardır. Koroner anjiyografi ateroskleroz tanısını koymada altın standarttır. Ancak koroner anjiyografi, erken aterosklerotik lezyonları gösterememesi, girişimsel ve pahalı bir işlem olması, ayrıca hastanın radyasyona maruz kalması nedeniyle birincil tarama aracı olmaya uygun değildir. Ateroskleroz arter duvar yapısında değişiklik ve intima ile media tabakalarında kalınlaşmaya neden olduğundan duvar kalınlığı ateroskleroz gelişimini değerlendirmede kullanılabilir. Karotid arter yüzeysel bir arterdir ve B-mod

ultrasonografi ile intima media kalınlığı doğrudan ölçülebilir. KIMK ölçümü girişimsel olmayan, ucuz ve kolay uygulanabilen ayrıca niceliksel sonuç veren bir yöntemdir. Tekrar edilebilir olması uzunlamasına yapılacak ölçümler ile aterosklerotik lezyonların zaman içerisindeki seyirinin izlenebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenlerden ötürü KIMK'nin, ateroskleroza erken dönemde tanımlamada kullanılabilecek bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Biz de aterosklerozun temellerinin çocukluk çağında atıldığı düşüncesinden yola çıkarak erişkinlerde ateroskleroz riskini artırdığı bilinen obezite ve hipergliseminin çocuklarda ateroskleroza yol açıp açmadığını araştırmak istedik. Çocukluk döneminde hiperglisemi ve obezitenin tek başına ya da birlikte ateroskleroz gelişimine katkısı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Glukoz intoleransı (Gİ) geliştirmiş ve geliştirmemiş obez çocuklar ile tip 1 DM'li çocuklardan oluşan hasta gruplarında ateroskleroz varlığını araştırmak amacıyla KIMK ölçümü yaptık. KIMK'nin erişkinlikte olduğu gibi çocuklarda da aterosklerozun erken belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemek istedik. Ayrıca aterosklerozun başlamasını tetikleyen temel mekanizmanın endotel disfonksiyonu olduğu bilindiğinden ateroskleroz için risk faktörü taşıdığını varsaydığımız çocukların endotel işlev belirteçlerinin kontrol grubuna göre değişkenlik gösterip göstermediğini araştırdık. Bunun yanında bu belirteçlerdeki bozulmanın ateroskleroz gelişiminin erken birer göstergesi olup olamayacağını belirlemek amacıyla KIMK ile arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmada hasta grupları ile kontrollerin KIMK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgunun üç olası nedeni olabilir. Birincisi obezite ve hiperglisemi çocukluk çağında kısa dönemde ateroskleroza neden olmuyor olabilir. İkinci olasılık, ateroskleroz çocukluk çağında başlıyor olsa bile KIMK ölçümü bunu göstermede yeterli bir yöntem olmayabilir. Üçüncü olasılık ise elde edilen bulgu, çalışmaya alınan vaka sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. Başka bir deyişle vaka sayısı KIMK ölçümleri arasındaki farkı göstermek için yeterli olmayabilir.

KIMK ölçümlerini daha ayrıntılı incelemek üzere çalışmaya alınan çocukların KIMK olcunlerini dört çeyreğe ayırdık. KIMK'si üst çeyrekte (75 persentilin üstünde) bulunan vakaların çoğunluğunu obezlerin oluşturduğunu gördük. Bu bulgu obez çocuklarda aterosklerozun erken bulgusu olan KIMK'nin artabileceğini, başka bir deyişle çocukluk çağı obezitesinin erken ateroskleroz gelişimi için risk faktörü oluşturabileceğini desteklemektedir. Dolayısıyla özellikle obez çocuklara yönelik ve daha fazla sayıda vaka içeren kontrollü çalışmalar düzenlenerek KIMK'nin obez çocuklarda ateroskleroz için bir belirteç olup olamayacağı değerlendirilebilir.

Çalışmaya alınan tip 1 DM'li hastaların KİMİK'leri de yukarıda belirtildiği gibi kontrollerden farksız bulunmuştur. Buna karşılık tip 1 DM'li hastalardan mikroalbuminüri olanların ortalama KİMİK'si (0,43±0,06 mm) normoalbuminürik vakaların ortalama KİMİK'sinden (0,37±0,05 mm) anlamlı derecede yüksek idi. Literatürde de tip 1 DM'li hastalardaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yamasaki ve arkadaşları yaşları 4 ile 25, izlem süreleri 0,5 ile 17 yıl arasında değişen 105 tip 1 DM'li, yaşları 31 ile 86 arasında değişen 529 tip 2 DM'li hasta ve 104 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda KİMİK ölçümünü değerlendirmişler ve tip 1 DM'li hasta grubunun KİMİK'sini benzer yaşlardaki kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır¹⁷⁴. Ancak söz konusu çalışmada adolesan yaş grubundaki 68 tip 1 DM'li hasta aynı yaş grubunda sadece 12 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan tip 1 DM'li hastaların izlem süreleri de bizimkine göre daha uzundur. Yukarıdakinin aksine Gunczler ve arkadaşları ortalama izlem süresi 3,4+/- 3,3 yıl, yaşları 11,9+/-3,6 olan 20 tip 1 diyabetli hastayı benzer yaş grubundaki kontroller ile karşılaştırdıklarında KİMİK açısından fark bulmamıştır²¹⁷. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise 45 tip 1 diyabetli çocuk 33 kontrol ile karşılaştırılmış ve KİMİK kontrollerden yüksek bulunmuştur. Söz konusu çalışmada kontrol grubunun ortalama KİMİK'si 0,33+/-0,07 mm olarak bildirilmiştir. Bu ortalama bizdeki kontrol grubunun KİMİK ortalamasından (0,40 +/- 0,05 mm) düşüktür²¹⁸. Ülkemizden bildirilen bir başka çalışmada ise yaşları üç ile 18 arasında değişen ve mikrovasküler komplikasyon geliştirmemiş 52 tip 1 DM'li vaka benzer yaş grubundaki kontroller ile karşılaştırıldığında KİMİK'leri farklı bulunmamıştır²¹⁹.

Literatürde çocukluk yaş grubundaki tip 1 DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyon ile KIMK ölçümü arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma vardır. Söz konusu çalışmada mikrovasküler komplikasyon geliştirmiş olan vakalarda KIMK, komplikasyon geliştirmeyenlerden daha yüksek bulunmuştur²²⁰. Çalışmamızda tip 1 DM'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında KIMK'de fark saptanmaması vakalarımızın büyük çoğunluğunda mikrovasküler komplikasyon bulunmamasına bağlı olabilir. Bulgularımız tip 1 DM'li hastalarda KIMK'de artışı olabileceğini, bunun mikrovasküler komplikasyonlar geliştikten sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir. Sonuç olarak uzun süreli izlemi olan tip 1 DM'li hasta grubunu kontrollerle ve komplikasyon geliştirenleri geliştirmeyenlerle karşılaştıran bir çalışma bu bulgunun değerlendirilmesinde faydalı olacaktır.

Hastalıklar dışında bazı metabolik değişiklikler de ateroskleroz riskini artırmaktadır. Homosistein, metiyonin metabolizmasının ara ürünü olan bir amino asittir. Plazma homosistein düzeyindeki artışın ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obezite ve diyabet gibi ateroskleroz riskine yol açan durumlarda homosistein yüksekliğinin de eşlik edip etmediği konusunda teoriler vardır. Biz de çalışmamıza aldığımız çocuklarda hiperhomosisteineminin ateroskleroz riski oluşturan bir faktör olarak varlığını araştırdık. Bu amaçla hem çalışma gruplarında homosistein düzeylerinin kontrollerden farklılık gösterip göstermediğini hem de KIMK ile homosistein düzeyi arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Çalışmamızda KIMK'si 75 persentilin üzerinde olan vakalarda homosistein düzeyi diğer üç çeyreğe göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ve multipl regresyon analizinde KIMK ile homosistein düzeyi pozitif korelasyon göstermiştir. Homosistein düzeyinde artışın derecesi ile KIMK arasındaki pozitif ilişki, homosisteinin, ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı düşüncesini destekler niteliktedir. Bununla birlikte çalışmaya alınan hasta gruplarının ortalama homosistein düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca KIMK ölçümleri üst çeyrekte yer alan hastaların önemli oranlarda obezlerden oluşması ve ortalama homosistein düzeyinin de bu grupta yüksek olması, obezite ve homosistein yüksekliğinin ilişkili olduğu izlenimini doğurmaktadır. Ancak homosistein düzeyi ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Başka bir deyişle homosistein düzeyi obezite derecesi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu konuda literatürdeki veriler de çelişkilidir. Zhu ve arkadaşlarının

obez çocuklar ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada obezlerde homosistein düzeyi kontrollerden yüksek bulunmuştur. Söz konusu çalışmada homosistein düzeyi ile KIMK arasında ilişki saptanmamıştır ²²¹. Uysal ve arkadaşlarının erişkinlerde yürüttüğü bir çalışmada 55 obez hasta ile kontrollerin homosistein düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada homosistein düzeyi ile KIMK arasında ilişki de saptanmamıştır ²²². Mangge ve arkadaşlarının tip 1 DM'li ve obez hastalarda yürüttüğü çalışmada her iki grup ile kontrollerin homosistein düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada KIMK ile homosistein düzeyi arasında korelasyon da saptanmamıştır ²²³. Huang ve arkadaşları yaşları 6 ile 14 arasında değişen 60 obez çocukta homosistein düzeyini benzer yaş grubundaki kontrollerden yüksek bulmuştur ²²⁴. Glowinska ve arkadaşlarının çalışmasında ise çocukluk yaş grubunda obez, diyabetik, hipertansif ve obezite ile birlikte hipertansiyonu olan hasta grupları ile kontrol grubunda homosistein düzeyleri ölçülmüş, sadece hipertansif vakalarda kontrollerden yüksek bulunmuştur ²²⁵. Sonuç olarak obez hastalarda aterosklerozu hızlandıran nedenlerden birisi homosistein yüksekliği olabilir. Homosistein düzeyleri ile obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda tip 1 DM grubu ile kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Öte yandan mikroalbuminürik komplikasyon geliştiren tip 1 DM'li hastalar ile normoalbuminürikler karşılaştırıldığında, plazma homosistein düzeyleri mikroalbuminürik hastalarda yüksek görünmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde diyabetli hastalarda homosistein düzeyini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Atabek ve arkadaşları çocukluk yaş grubunda 27 tip 1 DM'li hasta ve kontrol grubu arasında homosistein düzeyi açısından anlamlı fark saptamamıştır ²²⁶. Mısır'dan bildirilen bir çalışmada tip 1 DM'li hastaların plazma homosistein düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş, bunun yanı sıra mikrovasküler komplikasyon gelişen vakalarda homosistein düzeyi komplikasyon olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır ²²⁷. Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada bunun aksine, 36 yaşından önce tanı almış 533 tip 2 DM'li genç erişkinde homosistein düzeyi, makroalbuminüri ve proliferatif retinopati ile pozitif korelasyon göstermekle birlikte mikroalbuminüri ile korelasyon göstermemiştir. Aynı çalışmada homosistein düzeyi ile GFR arasında

negatif ilişki gösterilmiştir ve GFR'nin homosistein klerensi için hız sınırlayıcı basamak olduğu öne sürülmüştür ²²⁸. Tip 1 DM'li hastalardaki bir başka çalışmada da DM'li hastaların GFR'leri kontrollerden yüksek, homosistein düzeyi kontrollerden düşük bulunmuştur. Ayrıca homosistein ile GFR arasında negatif ilişki gösterilmiştir ²²⁹. Tip 1 DM'li hastalarımızın sadece beşinde mikroalbuminüri olması nedeniyle mikroalbuminüri ya da diğer komplikasyonların homosistein düzeyi ile ilişkisini değerlendirmeye olanak yoktur. Ayrıca tip 1 DM'li hastalarımızın GFR'leri yaş ve cinsiyete göre yüksek bulunmuştur. GFR gerçekten homosistein atılımı için hız sınırlayıcı ise hastalarımızdaki GFR yüksekliği homosistein atılımını artırıyor olabilir. Bu da bu hastalarda homosistein düzeyinin neden kontrollerden yüksek bulunmadığını açıklayabilir. Tip 1 DM'li hastalarda ateroskleroz riskinin homosistein artışıyla ilişkili olup olmadığını anlamak için tip 1 DM'li hastalarda homosistein düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlar ve GFR ile ilişkisini inceleyen çalışmalara gereksinim vardır.

Vitamanin B12 ve folik asit, homosistein metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Folik asit ve vitamin B12 desteğinin sağlıklı bireyler ve hiperhomosisteinemik hastalarda plazma homosistein düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Yakın zamanda Till ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, folik asit ve vitamin B12 desteği verilen hastaların KIMK ve homosistein düzeylerinde azalma gözlenmiştir ²³⁰. Çalışmamızda plazma folik asit ve vitamin B12 düzeyi ile homosistein arasında negatif ilişki saptandı. Bu bulgu, homosistein metabolizması göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir sonuçtur. Öte yandan folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile KIMK arasında ilişki saptanmamasına karşın KIMK'si 75 percentilin üzerinde olan vaka grubunda folik asit düzeyi diğer üç çeyreğe göre anlamlı derecede düşük idi. Aynı grubun plazma homosistein düzeyi de 25 percentilin altındakilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Bulgularımız folik asitin, KIMK üzerinde doğrudan etkisi olmadığını, homosistein metabolizması ve homosistein düzeyini etkileyerek KIMK'yi dolaylı yoldan etkilediğini düşündürmektedir. O nedenle folik asit ve vitamin B 12 desteğinin, homosistein düzeyini azaltarak dolaylı yolla ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Serum total ve LDL kolesterolünde yükselme ve HDL kolesterol düzeyinde düşmenin ateroskleroz için bağımsız major risk faktörleri olduğu gösterilmiştir ⁷⁵. Çalışmamıza dahil olan dört grup arasında total kolesterol ve LDL koleterol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken obezite grubunda VLDL kolesterol ve TG düzeyi kontrol grubu ve tip 1 DM grubuna göre yüksek, HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Obezite ve tip 2 diyabette insülin direncine bağlı olarak plazma VLDL ve trigliserid düzeyinin arttığı, HDL düzeyinin azaldığı ve LDL boyutlarında değişme meydana gelerek küçük dens LDL partiküllerinin açığa çıktığı bilinmektedir ²³¹. Tip 1 diyabetli hastalarda da benzer anormallikler bildirilmiştir. Bunun nedeni henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hipergliseminin, karaciğerde trigliserid yapımını artırarak, lipoprotein ve apolipoproteinlerin oksidasyonu ve glikolizasyonuna neden olarak baş rolü oynadığı, ayrıca insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan lipoprotein eksikliğinin bu süreçte etkili olduğu düşünülmektedir ²³². Çalışmamızda elde edilen bulgular obezitenin lipoprotein metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemekle birlikte benzer değişikliklerin tip 1 DM'li çocuklarda da gözlenebileceğini destekleyen bir bulgu elde edilmemiştir. Tip 1 DM'li hasta grubu ile kontrol grubunun lipid profilleri arasında fark saptanmamasının bir nedeni çalışmaya alınan vakaların diyabet süresinin uzun ve metabolik kontrollerinin bozuk olmamasına bağlı olabilir.

Ateroskleroz oluşumunda temel mekanizma endotel disfonksiyonudur. Dolayısıyla endotel işlev belirteçlerindeki bozulma ateroskleroz için gösterge olabilir. Bu nedenle çalışmamızda hasta ve kontrollerde endotel işlev belirteçleri olan tPA, PAI-1, trombomodulin ve vWF düzeylerini ölçüp karşılaştırdık, ayrıca bu belirteçler ile KIMK arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

tPA esas olarak endotel hücresi tarafından salınan ve plazminojeni aktive ederek plazmine dönüştürüp fibrinolizi başlatan bir proteindir. tPA düzeyinin düşmesi tromboz riskini arttırmaktadır. Trombomodulin, temel olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan ve endotel yüzeyinde koagulyasyonda önemli rol oynayan bir faktördür. Aynı zamanda plazmada da bulunur ve plazmada trombomodulin düzeyinin artması endotel hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

vWF ise hemen hemen tamamı endotel hücreleri tarafından sentezlenen multimerik bir proteindir ve vWF düzeyinin artması da endotel hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. vWF'nin, kardiyovasküler hastalıkların tromboz gibi olumsuz seyrini önceden tahmin etmek için yararlı bir gösterge olduğu bildirilmiştir²³³.

PAI-1 temel olarak endotel hücreleri ve hepatositler tarafından sentezlenir ve tPA ile birlikte fibrinolizin düzenlenmesinde önemli görev almakta, fibrinolizi inhibe etmektedir. PAI-1 düzeyi tromboz, kanserler, post-operatif dönem ve septik şok durumunda artmaktadır. Buna ek olarak PAI-1 düzeyindeki artış obezite ve metabolik sendromu olan hastalardaki aterotrombotik olay riskinde artış için önemli bir biyokimyasal göstergedir. PAI-1 trombozu ve ateroskleroza ilerleterek kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır²³⁴.

Hasta ve kontrollerde endotel disfonksiyonunun belirteçlerini karşılaştırdığımızda, ortalama tPA ve trombomodulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. vWF düzeyi ise obezite, glukoz intoleransı ve kontrol grubunda farksız iken tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Tip 1 DM'li hastaları mikroalbuminüri olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayırdığımızda ise iki grup arasında fark saptanmadı. Tip 1 DM'li hastalarda vWF düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması endotel hasarını akla getirmektedir. Ancak diğer belirteçlerin kontrollerden farklı bulunmaması ilginçtir.

Literatürde, diyabetlilerde vWF düzeyini inceleyen en geniş ölçekli çalışma Verrotti ve arkadaşlarınınkidir. Bu prospektif kontrollü bir çalışmadır ve 102 tip 1 DM'li çocuk, en kısa izlem süresi 8 yıl olmak üzere izlenmiş ve çalışmanın sonunda hastalar mikroalbuminüri gelişen ve gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. İzlem süresince kontrol grubunun ve tüm tip 1 DM'li hastaların vWF düzeyleri takip edilmiş ve mikroalbuminüri geliştiren hastaların vWF faktör düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği, normoalbuminürik hastaların ise vWF düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı bildirilmiştir²³⁵. Targer ve arkadaşları da tip 1 DM'li genç hastalarda plazma vWF düzeyini kontrollerden yüksek bulmuştur²³⁶.

Gruden ve arkadaşları tip 1 DM'li hastalarda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik 12'şer hastayı karşılaştırmışlar ve mikroalbuminüri olan vakalarda trombomodulin düzeyini normoalbuminürik vakalardan daha yüksek bulmuşlardır²³⁷. Erişkin tip 1 DM'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında trombomodulin düzeyi açısından fark olmadığı bildirilmiştir²³⁸.

Sonuç olarak bulgularımız tPA ve trombomodulinin obez ve tip 1 DM'li çocuklarda endotel disfonksiyonu için erken dönemde iyi bir belirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki veriler de tip 1 DM'lilerde vWF'nin endotel hasarını göstermede daha güvenilir bir belirteç olduğu izlenimi uyandırmaktadır. Ancak bunun nedeni vWF düzeyini ölçen çalışmaların daha fazla ve daha geniş ölçekli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki bulgular literatürle birleştirildiğinde plazma vWF düzeyinin, tip 1 DM'li hastalarda endotel hasarını erken dönemde yansıtan bir gösterge olduğu ve diğer belirteçlerin daha ileri evrede arttığı düşünülebilir. Daha önce de belirtildiği gibi çalışmamızda tip 1 DM'li çocukların KIMK'si de kontrollerden farklı değildir, yani ateroskleroz başlamışsa bile çarpıcı derecede ilerlemiş değildir. Endotel disfonksiyonuna ilişkin tüm parametrelerin bozulmamış olması çalışmaya alınan diyabetli hastaların metabolik kontrollerinin iyi olmasından ve diyabet süresinin uzun olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu hipotezi test etmek için endotel işlevlerini yansıtan belirteçleri, diyabet süresi daha uzun ve metabolik kontrolü daha geniş bir yelpazede değişen hasta popülasyonunda ölçerek kontrollerle karşılaştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda glukoz intoleransı olan ve olmayan obez hasta gruplarında ortalama PAI-1 düzeyi tip-1 DM'li hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgu obez hastalarda yağ dokusundan PAI-1 salgılanmasına bağlanabilir. Obez ve tip 1 DM'li çocukların trombomodulin düzeyleri arasında fark saptanmazken PAI-1'in obezlerde daha yüksek bulunması, obezlerde yağ dokusundan salgılanan PAI-1'in fibrin yıkımındaki dengeyi bozduğu ve obez hastaların tip 1 DM'li hasta grubuna göre daha fazla anti-fibrinolitik aktivite gösterdiğini düşündürmektedir. Başka bir deyişle bulgularımız obezlerde tromboz riskinin tip 1 DM'li çocuklardan daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. KIMK'si üst çeyrekte (75 persentilin

üzerinde) yer alan popülasyonun önemli bölümünü obezlerin oluşturması da bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Literatürde endotel işlev belirteçleri ile KIMK arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Çocukluk yaş grubunda tPA ve PAI-1 ile KIMK arasında ilişkiyi değerlendiren tek çalışmada yaşları 11 ile 27 arasında değişen ailevi hiperkolesterolemili vakalarda KIMK ile tPA ve PAI-1 arasında ilişki saptanmamıştır²³⁹. Sağlıklı erişkinlerde yürütülen bir başka çalışmada tPA düzeyi ile KIMK arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir²⁴⁰. Gene erişkinlerde yürütülen bir başka çalışmada ise KIMK ile PAI-1 ve tPA düzeyi arasında ilişki saptanmazken²⁴¹ primer hipertansiyonu olan erişkinlerden PAI-1 düzeyi yüksek olanların KIMK'si yüksek bulunmuştur²⁴².

Obez çocuklarda yürütülen bir çalışmada KIMK kontrollerden yüksek bulunmakla birlikte trombomodulin ve vWF düzeyi ile KIMK arasında ilişki gösterilememiştir²⁴³. Biz de endotel işlev belirteçleri ile KIMK arasında ilişki gösteremedik. Bununla birlikte literatürde özellikle çocukluk yaş grubunda pek fazla çalışma olmadığından obez ve diyabetli çocuklarda endotel belirteçlerinin aterosklerozdaki yerini araştıran başka çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar KIMK ölçümünün, özellikle obez ve mikrovasküler komplikasyon gelişmiş tip 1 diyabetli çocuklarda aterosklerozun erken dönemde tespiti ve uzun süreli izleminde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Karotis intima-media kalınlığı ile homosistein düzeyi arasında pozitif ilişki saptanması ve bunun yanında homosistein düzeyi ile vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında negatif ilişki gözlenmesi, plazma homosistein düzeyinin ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör olduğunu ve hastalara vitamin desteği yapılması ile homosistein düzeyinde düşme sağlanarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinde dolaylı yoldan azalma sağlanabileceğini düşündürmektedir. Çocuklukta obezite, tip 1 DM gibi hastalıklarda endotel işlev göstergeleri ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için ise daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR – ÖZET

1. KIMK ile homosistein düzeyi arasında multipl regresyon analizi sonucunda pozitif lineer ilişki saptandı.
2. KIMK 75 percentilin üzerinde olan vakaların %60'ı obez, % 26'ı obez ve glukoz intoleransı, % 7'ü kontrol, %7'i ise tip 1 DM grubuna aitti ve obezite oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
3. KIMK 75 percentilin üzerinde olan vakalarda plazma homosistein düzeyi 25 percentilin altındaki gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
4. KIMK 75 percentilin üzerinde olan vakalarda plazma folik asit düzeyi 25 percentilin altındaki gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı.
5. Mikroalbuminürisi olan tip 1 diyabetli vakalarda KIMK ve homosistein düzeyi normoalbuminürik hastalara göre yüksek saptandı.
6. Homosistein düzeyi ile folik asit ve vitamin B12 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı.
7. Tip 1 DM'li hasta grubunda plazma vWF düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı.
8. PAI-1 düzeyi obezite grubu ve glukoz intoleransı olan grupta tip 1 DM grubuna göre yüksek saptandı.
9. Obez hasta grubunda TG ve VLDL düzeyi kontrol grubundan yüksek, HDL düzeyi ise kontrol grubundan düşük saptandı.
10. Obez hasta grubunda homosistein düzeyi erkeklerde kızlara göre yüksek saptanırken, folik asit düzeyi ise kızlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır.

11. Çalışmamıza dahil edilen vakalarının anne-babalarının obezite açısından değerlendirilmesi sonucunda anne-babanın her ikisinde obez olması durumunda çocuklarında obezite görülme oranı %80, anne ya da babada obezite olması durumunda çocuklarda obezite görülme oranı %61, anne ve babanın her ikisinde de obezite olmaması durumunda çocuklarda obezite görülme oranı %36 olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berliner J, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995, 91:2488-2496.
2. Davies MJ: A macro and micro review of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990, 82:138
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362:803.
4. Bellamy MF, McDowell IF. Putative mechanisms of vascular damage by homocysteine. *J Inherit Metab Dis.* 1997; 20: 307-15.
5. Casper G, Schalkwijk T, Coen AD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005; 109:143-159
6. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of the cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105:32-39
7. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64:15-22
8. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004; 291(16):1978-1986
9. Adiga KR, Fresso SJ, Nayde J. Noninvasive methods in the diagnosis of extracranial carotid artery disease: a correlation with carotid arteriography in eighty patients. *Angiology* 1984; 331-340
10. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999; 9:1132-1137
11. Murray CJ, Lopez AD. Mortality cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276
12. Mc Namara JJ, Molot MA, Stremple JF et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 76:226-271

-
13. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-1241
 14. Çakır S, Özme Ş, Ciliv G et al. 50 yaş altında enfarktüs hikayesi olan ailelerin çocuklarında aterosklerotik hastalık risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991; 34:115-120.
 15. Özme Ş. Ateroskleroz ve kalp hastalığı. *Katkı Dergisi* 1998; 19:560-566
 16. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 354:1234-1241
 17. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retension hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9:471-474
 18. Brown, W.V. *Atherosclerosis: risk factors and treatment*, vol. 10 Developed by Current Medicine, Inc., Philadelphia, 1996; s.1.1-1.2
 19. Rutherford B. *Vascular surgery*, 4th edition W.B. Saunders, Philadelphia, 1995; p204-208,
 20. Duff GL, McMillan. *Pathology of atherosclerosis*. *Am J Med* 1951; 1:92-108
 21. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis. An Update. *N Eng J Med* 1986; 314(8):488-500,
 22. Munro J.M. The Pathogenesis of Atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988; 58(3):249-261,
 23. Aqel A.M, Ball R.Y. Waldman et al. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. *J Pathol* 1985; 146:197-200
 24. Hajjar DP, Pomerantz KB: Signal transduction in atherosclerosis integration of cytokines in the eicosanoid network. *FASEBJ* 1992; 6:2933-41,
 25. Davies MJ, Woolf N: Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993; 69 (Suppl):3-11,

-
26. Russell R. Mechanism of Disease: Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1969; 340:115-126.
 27. Pahor M, Elam M, Garrison RJ et al. Emerging non invasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. *Arch Int Med* 1999; 159:237-245.
 28. Tokgözoğlu L. Aterosklerozda patoloji ve patogenez. *T Clin J Cardiol* 2000; 13:29-32
 29. Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A et al. Inflammatory cytokines causes coronary arteriosclerosis-like changes in smooth muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29:222-231
 30. Morisaki N, Saito I, Tamura K et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cellular adhesion molecule (VCAM-1) in patient with hypercholesterolemia and ischemic heart diseases. *Atherosclerosis* 1997; 131:43-48
 31. Blaauw AD, Lip GY, Beevers DG et al. Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison endothelial cell and platelet markers. *Thromb Haemost* 1997; 77:1077-1080
 32. Willerson JT. Atherotrombosclerosis. In *Cardiology*. Future Publishing Company, New York 1998, pp 1-96
 33. Kemal M. Ateroskleroz ve Korunma. In: Ahmet Çorak (ed), *Klinik Endokrinoloji*, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998, ss:37-61
 34. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809,
 35. Woolf N, Pathology of atherosclerosis In: Betteridge PJ, Illingworth DR, Shepherd J (eds), *Lipoproteins in Health and Disease*. Arnold, London 1999; pp 533-541
 36. Dreckhahan D, Ness W: The endothelial contractile cytoskeleton. In *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology, and Therapeutic opportunities* Edited by: Born GVR, Schwartz CJ. Stuttgart, Schattauer-Verlag; 1997; 1-25
 37. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl 4):S1-S14

-
38. Vanhoutte PM: How to assess endothelial function in human blood vessels. *J. Hypertension* 1999; 17:1047-1058,
 39. Ricardo J Esper, Roberto A Nordaby, Jorge O Vilarino et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 23;5:4.
 40. Resnick N, Gimbrone J. Hemodynamic forces are complex regulators of the endothelial gene expression. *FASEB J* 1995; 9:874-882
 41. Moncada S, Biological importance of prostacyclin. *British Journal of Pharmacology* 1982; 76:3-31
 42. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991; 43:109-142
 43. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-dependent relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *British Journal of Pharmacology* 1987; 92:181-187
 44. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1989; 86:3375-3378
 45. Blair IA, Barrow SF, Waddell KA. Prostacyclin is not a circulating hormone in man. *Prostaglandins* 1982; 23:577-589
 46. Freedman JE, Sauter R, Battinelli EM et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circulation Research* 1999; 84:1416-1421
 47. Carter TD, Pearson JD. Regulation of prostacyclin synthesis in endothelial cells. *News in Physiological Sciences* 1992; 7:64-69
 48. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *American Journal of Physiology* 1986; 250:H145-H149
 49. Asakura K, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerosis lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66:1045-1066

-
50. Makek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035-2042
 51. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arteriosler Tromb* 1994; 14:753-779
 52. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82 (supplement II):38-46
 53. McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K et al. Human endothelial cells synthesize both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin and adenosine triphosphate. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76:275-280
 54. Toothill VJ, van Mourik JA, Hiewenhuis HK et al. Characterization of the enhanced adhesion of neutrophil leucocytes to thrombin-stimulated cells. *Journal of Immunology* 1990; 145:283-296
 55. Celi A, Lorenzet R, Furie B et al. Platelet-leucocyte-endothelial cell interaction on the blood vessel wall. *Seminars in Hematology* 1997; 34:327-335
 56. Henn V, Slupsky JR, Grafe M et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391:591-594
 57. Bowie EJW, Solberg LA, Fas DN et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand's disease. *Journal of Clinical Investigation* 1986; 78:26-30
 58. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annual Review of Cell Biology* 1990; 6: 217-246
 59. Roth GJ. Developing relationships: arterial platelet adhesion, glycoprotein Ib, and leucine-rich glycoproteins. *Blood* 1991; 77:5-19
 60. Mannucci PM. Von Willebrand factor – a marker of endothelial damage? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18:1359-1362
 61. Pottinger BE, Read RC, Paleology EM et al. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thrombosis Research* 1989; 53:387-394

-
62. Paleolog EM, Crossman DC, McVey JH et al. Differential regulation by cytokines of constitutive and stimulated secretion of vWF from endothelial cells. *Blood* 1990; 75:688-695
 63. Savage COS, Pottinger BE, Gaskin G et al. Vascular damage in Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis: presence of anti-endothelial cell antibodies and their relation to anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Clinical and Experimental Immunology* 1991; 85:14-19
 64. Van Mourik JA, Boertjes R, Huisveld IA et al. Von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: a tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94:179-185
 65. Moake JL. Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 1997; 34:83-89
 66. Furlan M, Robles G, Galbusera M et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:1578-1584
 67. Marcum JA, Kenny JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparin-like molecules bound to the endothelium. *Journal of Clinical Investigation* 1984; 74:341-350
 68. Laszik Z, Mitro A, Taylor FB et al. Human Protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels – implications for the control of the Protein C pathway. *Circulation* 1997; 96:3633-3640
 69. Gosling M, Golledge J, Turner RJ et al. Arterial flow conditions do enregulate thrombomodulin on spahenous vein endothelium. *Circulation* 1999; 99:1047-1053
 70. Amano K, Takevama M, Inaba H et al. Fluctuations in plasma levels of thrombomodulin in patients with DIC. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 68:404-406
 71. Karmochkine M, Boffa MC, Piette JC et al. Increase in plasma levels of thrombomodulin in lupus erythematosus with antphospholipid antibodies. *Blood* 1992; 79:837-838
 72. Emeis JJ. The control of tPA and PAI-I release from the vessel wall. *Vascular Medicine Review* 1995; 6:153-166

-
73. Hajjar KA. Cellular receptors in the regulation of plasmin generation. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74:294-301
 74. Scleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M et al. Interleukin I and tumor necrosis factor activation of vascular endothelium: effects on plasminogen activator inhibitor and tissue-type plasminogen activator. *Journal of Biological Chemistry* 1988; 263:5797-5803
 75. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement of healthcare professionals from the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492
 76. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130:580-600
 77. Wood D, Backer GD, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503
 78. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press; 1980
 79. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A et al. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol fed rabbits. *Lab Invest* 1989; 60:455-461
 80. Badimon JJ, Badimon L, Foster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85:1234-1241
 81. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187-198
 82. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med* 1998; 338:1650-1656
 83. Berenson GS, Srinivasan SR. Prevention of atherosclerosis in childhood (comment). *Lancet* 1999; 354:1223-1224

-
84. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentration do not materially improve prediction arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:753-761
 85. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282
 86. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97:2110-2116
 87. Chen Z-M, Xu Z, Collins R et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16 year prospective study. *JAMA* 1997; 278:1500-1504
 88. Lam TH, He Y, Li LS et al. Mortality attributable to cigarette smoking in China. *JAMA* 1997; 278:1505-1508
 89. Osce IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96:3243-3247
 90. Chen Z, Peto R, Collins R et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303:276-282
 91. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults *Circulation* 1993; 88:2149-2155
 92. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M et al. Genetic risk factors coronary artery spasm: Significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786→C and missense Glu298Asp variants (abst). *Circulation* 1999; 100(suppl I):I-819
 93. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342:1-8
 94. Kannel WB. Blood Pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576

-
95. Reed DM, Resch JA, Hayashi T et al. Biologic, dietary and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1987; 126:214-225
 96. Reed DM, Resch JA, Hayashi T et al. A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. *Stroke* 1988; 19:820-825
 97. McGill HC Jr, Strong JP, Tracy Re et al. Relation of a postmortem renal index of a hypertension to atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:2222-2228
 98. McGill HC Jr, McMahan CA, Tracy R et al. Relation of a postmortem renal index of a hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1108-1118
 99. Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study *Circulation* 1999; 100:354-360
 100. Papadopoulos DP, Makris TK, Krepsi P, et al. Antiendothelial cell antibody levels in healthy normotensives with high normal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(8):663-667
 101. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham – A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction, American Heart Association *Circulation* 1998;97:1876-1887
 102. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-1204
 103. Bush DE, Jones CE, Bass KM et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women *Am J Med* 1998; 104:552-558
 104. Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S et al. Estrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic

-
- accumulation cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 1999; 100:1727-1733
105. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group: Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol* 1998; 153:1023-1033
106. Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB (ed) *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Haemostasis and Endothelial Function*. Marcel Dekker, New York; 1992; 183-216
107. Kang SS, Wong DM, Malinow MR et al. Hyperhomocysteinemia as a factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12:279-298
108. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Med* 1999; 19:217-246
109. Mudd Sh, Finkelstein JD, Refsum H et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1704-1706
110. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94:907-915
111. Mudd Sh, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:1-31
112. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: result from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:482-489
113. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Clev Clin J Med* 2004; 71:729-734
114. McCully KS. Vascular pathology of the homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128
115. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and inme: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:215-222
116. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202

-
117. den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemot* 2005;3:292-299
 118. Zylberstein DE, Bentsson C, Bjorkelund C et al. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease. A 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg *Circulation* 2004; 109:601-606
 119. Hofman MA, Lalla E, Lu Y et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in murine model. *J Clin Invest* 2001; 107:675-683
 120. Zhou J, Moller J, Danielson CC et al. Dietary supplementation with methionine and homocysteine promotes early atherosclerosis but not plaque rupture in apoE-deficient mice. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1470-1476
 121. Zhou J, Werstuck GH, Lhotak S et al. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E deficient mice. *Circulation* 2004; 110:207-13
 122. Lentz SR, Erger RA, Dayal S et al. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in cystathione β -synthase-deficient mice. *Am J Physiol* 2000; 278:H970-H975
 123. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J et al. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351:36-37
 124. Dayal S, Devlin AM, McCaw RB et al. Cerebral vascular dysfunction in methionine synthase-deficient mice. *Blood* 2004; 104:2617
 125. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to loose control. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23:371-373
 126. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338:1042-1050
 127. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab* 2005; 6:27-36
 128. Dayal S, Arning E, Bottiglieri T et al. Cerebral vascular dysfunction mediated by superoxide in hyperhomocysteinemic mice. *Stroke* 2004; 35:1957-1962

-
129. Sies H, Sharov VS, Klotz LO et al. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidants. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J Biol Chem* 1997; 272:27812-17
 130. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59:824-833
 131. Fu Y-F, Xiong Y, Guo Z. A reduction of endogenous asymmetric dimethylarginine contributes to the effect of captopril on the endothelial dysfunction induced by homocysteine in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508:175
 132. Austin RC, Lenz SR, Werstuck GH. The role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherosclerotic disease. *Cell Death Diff* 2004; 11:S56-S64
 133. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease *J Clin Invest* 2002; 110:1389-1398
 134. Wilson KM, Dayal S, Bottiglieri T et al. Hyperhomocysteinemic mice have increased susceptibility to carotid artery thrombosis. *Blood* 2004; 104:2616
 135. Weiler H, Iserman BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1515-1524
 136. Coppola A, Davi G, De Stefano V et al. Homocysteine, coagulation, platelet activation and thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 2000; 26:243-254
 137. Leoncini G, Pascale R, Signorella MG. Effects of homocysteine on L-arginine transport and nitric oxide formation in human platelets. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:713-719
 138. Palareti G, Salardi S, Piazzini S et al. Blood coagulation changes in homocystinuria: Effects of pyridoxine and other specific therapy. *J Pediatr* 1986; 109:1001-1006
 139. Nieto FI, Szklo M, Comstock GW. Childhood weight and growth rate as predictors of adult mortality. *Am J Epidemiol* 1992; 136:201-213
 140. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes* 1995; 44(4):369-374

-
141. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries in children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(suppl):19-32
 142. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International Journal of Obesity* 2006; 30:1041-1049
 143. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially effects the PI3kinase and MAPkinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105:311-320
 144. Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF-kappaB. *Curr Opin Cel Biol* 1999; 11(2):(226-232)
 145. Anderson HD, Rahmutula D, Gardner DG. Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279(2):963-969
 146. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M et al. Leptin induces oxidative stres in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13(10):1231-1238
 147. Mastronardi CA, Yu WH, McCann SM. Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(8):5721-5726
 148. Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 Apr; 12(2):163-8
 149. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vazoreactivity. *Hypertension* 2003; 42(3):231-234
 150. Fernandez-Real JM, Castro A, Vazquez G et al. Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27(3):739-745
 151. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y et al. Oxidative stres is associated with adiposity and insulin resistance in men *J Clin Endocriol Metab* 2003; 88(10):4673-4676

-
152. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12):1752-1761
 153. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ et al. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34:55-68
 154. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature (London)* 2001; 414:813-820
 155. Kofler S, Nickel T, Weis M. The role of cytokines in cardiovascular diseases: focus on endothelial response to inflammation. *Clin Sci* 2005; 108:205-213
 156. Cacicedo JM, Yagihashi N, Keaney JJ et al. AMPK inhibits fatty acid-induced increases in NF- κ B transactivation in cultured human umbilical endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324:1204-1209
 157. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50:325-392
 158. Williamson JR, Chang K, Frangos M et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993; 42:801-813
 159. Chen S, Apostolova MD, Cherian MG et al. Interaction of endothelin-1 with vasoactive factors in mediating glucose-induced increased permeability in endothelial cell. *Lab Invest* 2000; 80:1311-1321
 160. Rodriguez-Manas L, Angulo J, Vallejo S et al. Early and intermediate advanced glycosylation adducts, oxidative stress and endothelial dysfunction in the streptozotocin-induced diabetic rats vasculature. *Diabetologia* 2003; 46:556-566
 161. Tang R, Hennig B, Thomasson R et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), *J Hypertens* 2000; 18:197-201
 162. Wendelhag T, Gustavsson M, Suurkula G et al. Ultrasound measurements of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized imaging analyzing system. *Clin Physiol* 1991; 11:565-577
 163. Persson J, Formgren B, Israelsson G et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:261-264

-
164. Howard AR, Sharrett G, Heiss GW et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24:1297-1304
 165. Crouse JE, Craven TE, Hagaman AP et al. Association of coronary artery disease with segment specific intimal-medial thickening of the external carotid artery. *Circulation* 1995; 92:1141-1147
 166. del Sol AI, Moons KGM, Hollander M et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assesment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32:1532-1538
 167. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim intima-media thickness concensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:346-349
 168. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-494
 169. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II):56-65
 170. Davis PH, Dawson JD, Riley WA et al. Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104:2815-2819
 171. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR et al. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extend of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1786-1794
 172. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extend of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:1286-1290
 173. Kanters SD, Algra A, Banga JD. Carotid intima-media thickness in hyperlipidemic type I and type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20(3):276-280
 174. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43:634-639

-
175. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110:3512-3517
176. Triona P.R, Katherine M. Overweight children and adolescents: Description, epidemiology and demographics. *Supplement to Pediatrics* 1998; 101:497-503
177. Alikashişoğlu A, Yordam N. Obez ocuğun beslenmesi Katkı *Pediatric Dergisi*, 1996(2);341-343
178. Abbassi V. Childhood Obesity. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. Hung W (ed). Mosby Year Book. Inc 1992: pp 356-368.
179. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46: 537-556.
180. Vanitallie TB. Prevalance of Obesity In: Bray GA, Editors. *Endocrinology and Methabolism Clinics of North America: Obesity*. Phidelfia: WB Saunders, 1996:887-907
181. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD et al. Prevalance and trends in overweight among US children and adolescents. 1999-2000; 288:1728-1732
182. Kalkan S, zcan T, Darcan Ő, Dizdarer C. İzmir ili Bornova ilesinde 6-10.5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevalansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi. VII. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi zet Kitabı, Trabzon, 2002; 161.
183. Sağlam H, Erokutan İ, Tarım . Bursa il merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. VII. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi zet Kitabı, Trabzon, 2002; 93.
184. Cinaz P, Bideci A. Obezite: Pediatric Endokrinoloji, Günöz H, cal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editör), 1. baskı, Ankara, Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003; s:487-505.
185. Çetinkaya S, Yordam N. Türk ocuklarında vücut kitle indeksi ile ilgili pilot alışma. VI. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi zet Kitabı, Kayseri, 2001; 264.

-
186. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: Associations with parental obesity. *Arch Dis Child*. 1997; 77:376-381
 187. Dietz WH. Overweight in Childhood and Adolescence. *New Engl J Med*. 2004; 350:855-857.
 188. Hander T, Bergmann R, Kallischnigg G et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:397-403
 189. Eisenmann JC, Barte RT, Wang MQ. Physical activity, TV viewing, and weight in US youth: 1999 Youth Risk Behavior Survey *Obez Res* 2002; 10:379-385
 190. Burke V, Gracey MP, Milligan RA et al. Parental smoking and risk factors for cardiovascular disease in children. *J Pediatr* 1998; 133:206-213
 191. Kurioka S, Murakami Y, Nishiki M et al. Relationship between visceral fat accumulation and anti-lipolytic action of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 2002; 49:459-464
 192. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-176
 193. Adams JM II, Pratspanawatr T, Berria R et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin resistant humans. *Diabetes* 2004; 53:25-31
 194. Steinberg HO, Tarsoboy M, Monestel R et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100:1230-1239
 195. Lebovitz HE. Insulin resistance-a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8:237-249
 196. Saka HN. Diabetes Mellitus In: *Pediatric Endocrinology* 2003; 415-455
 197. World Health Organization Consultation Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part I: diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of WHO Consultation Geneva: World Health Organization, 1999

-
198. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: The Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 1):S4.
 199. Kyll CJ, Nuttall FQ. Prevalence of diabetes mellitus in school-age children in Minnesota. *Diabetes* 1978; 27:57
 200. Neyzi O, Ertuğrul T. Endokrin sistem ve hastalıkları. In: *Pediatric* 1990; 1354-1368
 201. Dorman J, La Porta R, Stane R et al. Worldwide differences in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation in position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7370
 202. Petrovski N, Schatz DA. The immunology of human type 1 diabetes. In: *Textbook of diabetes 1* (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing 2003; 18.1-18.14
 203. Yoon J, Jun HS. Viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. In: *Textbook of Diabetes* (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing. 2003; 16.1-16.6
 204. Scott FW. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Nutr* 1990; 51:489-491
 205. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type of diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1996; 19:379-83
 206. Anon The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43:1093-1098
 207. DCCT Research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
 208. Murphy RP, Nanda M, Plotnick I et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:215-218
 209. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes, 2. early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1580-1587

-
210. Economides PA, King GL. Pathophysiology of diabetic complications. In: *Topical Endocrinology* 2002; number 19, p:2-7
211. Abouna GM, Kremer GD, Daddah SK et al. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983; 2:1274
212. Wang PH. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 1993; 342:129
213. Viberti GC. A glycemic threshold for diabetic complications? *N Eng J Med* 1995; 332:1293
214. DUBY JJ, Campbell K, Setter S et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:160-173
215. Goldberg RB. Cardiovascular diseases in patients who have diabetes. *Cardiol Clin* 2003; 21:399-413
216. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11:1278-1289
217. Gunczler P, Lanes R, Lopez E et al. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Feb;15(2):181-6.
218. Atebek ME, Kurtoglu S, Pirgon O et al. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 74(2006):33-40
219. Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE et al. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Sep-Oct; 15(8):1131-6.
220. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2004 Oct; 145(4):452-7
221. Zhu W, Huang X, Li M et al. Elevated plasma homocysteine in obese schoolchildren with early atherosclerosis. *Eur J Pediatr* 2006; 165(5):326-331

-
222. Uysal O, Arikan E, Cakir B. Plasma total homocysteine level and its association with carotid intima-media thickness in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2005 Nov; 28(10):928-34
223. Mangge H, Schauenstain K, Stroedter L et al. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004 Jul;112(7):378-82.
224. Huang XM, Zhang YY, Yu ZS, et al. Early arterial atherosclerosis and level of plasma homocysteine in simply obese children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005; 43 (3):192-195
225. Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct; 161(10):511-8
226. Atabek ME, Pirgon O, Karagözoğlu E. Plasma homocysteine levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Indian Pediatr* 2006; 43(5):431-37
227. Abdel Aziz MT, Fouad HH, Mohsen GA et al. TNF-alpha and homocysteine levels in type 1 diabetes mellitus. *East Mediterr Health J* 2001; 7(4-5):679-688
228. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Teerlink T et al. Plasma homocysteine and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes: a cross-sectional nested case-control study. *Journal of Internal Medicine* 2005; 258(5):450-459
229. Veldman BA, Vervoort G, Blom H et al. Reduced plasma total homocysteine concentrations in Type 1 diabetes mellitus is determined by increased renal clearance. *Diabet Med*. 2005 Mar; 22(3):301-5.
230. Till U, Röhl P, Jentsch A et al. Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with foliz acid, Vitamins B6 and 12. *Atherosclerosis* 2005; 181:131-135
231. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, et al. Disordered fat stroge and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:201-229

-
232. Bogalho P. Lipid disorders in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Port.* 1998 Jul; 11(7):683-90.
233. Blann DA. Plasma von Willebrand factor, thrombosis and the endothelium: The first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95:49-55
234. Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T et al. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovascular Research* 2005; 66:266-285
235. Verrotti A, Greco R, Basciani F et al. von Willebrand factor and its propeptide in children with diabetes. Relation between endothelial dysfunction and microalbuminuria. *Pediatr Res.* 2003 Mar; 53(3):382-6
236. Targer G, Bertolini L, Zoppini G et al. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22(8):999-1004
237. Gruden G, Pagona G, Romagnoli R et al. Thrombomodulin levels in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 1995;12:258-260
238. Saeed BO, Nixon SJ, White AJ. Fasting homocysteine levels in adults with type 1 diabetes and retinopathy. *Clin Chim Acta.* 2004 Mar; 341(1-2):27-32
239. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I et al. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 1996 Oct;76(4):321-5.
240. Wei R, Han JJ, Bai B et al. Analysis of factors influencing the blood levels and activities of tissue-type plasminogen activator (t-PA). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003; 29(3-4):351-6
241. De Maat MP, Bladbjerg EM, Drivsholm T et al. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: Results of the Glostrup study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:950-957
242. Marchesi E, Martignoni A, Tinelli C et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and carotid intima-media thickening in patients with newly detected primary hypertension. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6:363-369

-
243. Meyer AA, Kundt G, Steiner M et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006 May; 117(5):1560-7.

EK 1: Çalışma formu

Hasta No:
Adı-soyadı:
Dosya No:
Doğum tarihi:

Tel: Ev: Cep:
Adres:
.....

Cinsiyet	Kız	Erkek
Yaş		
Boy		
Vücut ağırlığı		
BMI		
Sigara		
Diyabet süresi		

Tanı	Tip 1 DM	Obesite	Glukoz İnt	Kontrol

Kan Basıncı	Sistolik	Diastolik	Mean AP

Aile Öyküsü	Hipertansiyon	Hiperlipidemi	Obesite	Diyabet	CVO-KAH	Sigara
Anne						
Baba						
Diğer						

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Tanner Evre					

Folik asit	
Vitamin B12	
Homosistein	
Fibrinojen	
VWF	
Trombomodulin	
t-PA	
tPAI-1	
HbA1c	

HbA1c (yıllık ort.)	
Total kolesterol	
HDL	
LDL	
TG	
LDL/HDL	

Albuminüri	< 30 mg/gün	30 – 300 mg/gün	> 300 mg/gün

Retinopati	
Karotid arter IMT	

	Serum	İdrar
Kreatinin		
GFR		

Tablo Ek II. VKI-Z skoru hesaplamada kullanılan sabit değerler

Yaş	Erkek			Kız		
	L	M	S	L	M	S
1.0	-0.12	17.35	0.076	-0.43	16.82	0.080
2.0	-0.01	16.42	0.079	-0.82	16.07	0.078
3.0	-0.07	15.89	0.084	-1.18	15.74	0.081
4.0	-0.38	15.61	0.088	-1.42	15.51	0.087
5.0	-0.85	15.52	0.093	-1.57	15.37	0.094
6.0	-1.32	15.52	0.097	-1.66	15.47	0.102
7.0	-1.70	15.61	0.101	-1.71	15.71	0.110
8.0	-1.95	15.82	0.104	-1.73	16.00	0.117
9.0	-2.08	16.10	0.107	-1.72	16.32	0.122
10.0	-2.13	16.43	0.110	-1.69	16.72	0.126
11.0	-2.10	16.83	0.112	-1.66	17.21	0.128
12.0	-2.02	17.32	0.113	-1.63	17.82	0.128
13.0	-1.93	17.90	0.114	-1.63	18.51	0.127
14.0	-1.82	18.54	0.115	-1.64	19.19	0.126
15.0	-1.71	19.21	0.115	-1.68	19.81	0.123
16.0	-1.59	19.85	0.115	-1.73	20.34	0.121
17.0	-1.47	20.43	0.115	-1.78	20.78	0.119
18.0	-1.33	20.94	0.115	-1.83	21.16	0.117
19.0	-1.18	21.37	0.115	-1.88	21.50	0.115
20.0	-1.04	21.75	0.115	-1.93	21.80	0.113
21.0	-0.90	22.11	0.115	-1.97	22.09	0.111