

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**ORAL ANTİDİYABETİK VEYA BAZAL İNSULİN TEDAVİSİ  
ALAN KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA SERUM  
ANGİOSTATİN DÜZEYİ VE KLİNİK ÖNEMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Birol YILDIZ  
Tbp. Kd. Ütğm.**

**ANKARA  
2013**

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**ORAL ANTİDİYABETİK VEYA BAZAL İNSULİN  
TEDAVİSİ ALAN KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
SERUM ANGIOSTATİN DÜZEYİ VE KLİNİK ÖNEMİ**

**Birol YILDIZ  
Tbp. Kd. Ütğm.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Askeri Tıp Fakültesi'nin  
İç Hastalıkları Tıp Uzmanlığı için öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır

**TEZ DANIŞMANI  
Kenan SAĞLAM  
Prof. Tbp. Kd. Alb.**

**ANKARA  
2013**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

“Oral antidiyabetik veya bazal İnsülin tedavisi alan diyabetik kalp yetmezlikli hastalarda serum angiotatin düzeyi ve klinik önemi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Asil Üye(Başkan) : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. M.Fatih BULUCU

Asil Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Bayram KOÇ

Yedek Üye : Prof. J. Tbp. Kd. Alb. Hüseyin DORUK

**ONAY:**

Tbp. Kd. Ütğm. Birol YILDIZ’ın 20.06.2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER

Prof.Hv.Tbp.Tümgeneral  
GATA.K.Bil.Yrd.  
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı  
ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

## **TEŞEKKÜR**

Projenin belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, uzmanlık öğrenciliğim ve tez hazırlama süresince yaptığı katkılarından dolayı tez hocam Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez raporu oluşturulmasında büyük destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Tbp. Yb. İlker TAŞÇI'ya, istatistiksel incelemeleri yapan Yrd. Doç. Dr. Bağcan BÜYÜKTURAN'a ve hasta temininde yardım eden Tbp. Kd. Ütgm. İsmail ERTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmem için değerli katkılarından dolayı, Prof. Tbp. Tuğg. Fikret ARPACI'ya, Prof. Tbp. Tuğg. Sait BAĞCI'ya, Emekli Prof. Tbp. Kd. Alb. Refik MAS'a, Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih BULUCU'ya, Prof. Tbp. Kd. Alb. Bayram KOÇ'a, Doç. Dz. Tbp. Alb. Gökhan ERDEM'e, Yrd. Doç. Tbp. Yb. Şeref DEMİRBAŞ'a, Yrd. Doç. J. Tbp. Yb. Erol ASLAN'a, Doç. Tbp. Bnb. Nuri KARADURMUŞ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, asistanları, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince sabırla bana destek olan ve hayatıma anlam katan sevgili eşim Fazilet'e ile biricik kızım Rüya'ya sonsuz teşekkür ederim.

**Birol YILDIZ**

**Tbp. Kd. Ütgm**

**Ankara, 2013**

## ÖZET

**Tbp. Kd. Ütğm Birol YILDIZ “Oral antidiyabetik veya bazal İnsülin tedavisi alan diyabetik kalp yetmezlikli hastalarda serum angiostatin düzeyi ve klinik önemi” Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.**

**Giriş:** Diyabetes mellitus tüm dünyada, sıklığı giderek artan, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile sekel bırakma ve ölüm oranı yüksek olan, metabolik bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonlarına damar yapısındaki dengenin bozulmasının, özellikle de anjiyogenezdeki bozulmanın neden olduğu bilinmektedir. Diyabetin sık görülen komplikasyonlarından olan retinopati ve nefropati etyopatogenezinde ve tedavilerinde özellikle doğal anjiyogenez inhibitörü olan angiostatinin bulunması ile birçok başarılı klinik çalışmalar yapılmıştır. Fakat diyabetin en ölümcül komplikasyonu olan diyabetik kalp yetmezliğinde angiostatinin kan düzeyinde değişiklik olup olmadığına yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada oral diyabetik veya insülin tedavisi alan diyabetik kalp yetmezlikli hastalarda angiostatin düzeyi ve klinik önemi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmaya alınma kriterlerine uygun, klinik olarak diyabetes mellitus ve kalp yetmezliği tanısı olan 31 hasta vaka grubu, yine kalp yetmezliği tanısı almış ama diyabetes mellitus tanısı eşlik etmeyen 30 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Dolaşımdaki angiostatin düzeyi serum örneklerinde çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 61 kişi alındı. Vaka grubunda 56-88 (73.06 ± 8.7) yaş arası 16'sı (%51.6) kadın, 15'i (%48.4) erkek toplam 31 hasta, kontrol grubunda 57-85 (74.23 ± 8.27) yaş arası 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek toplam 30 hasta vardı. Angiostatin ortalaması vaka grubunda 133.25±78.46 pg/ml iken, kontrol grubunda 121.7±71.81 pg/ml olarak tespit edildi. Angiostatin düzeyi ortalaması açısından diyabetik kalp yetmezliği olan vaka grubu ile diyabeti olmayan kalp yetmezlikli kontrol grubu arasında

anlamalı fark tespit edilmedi ( $p=0.55$ ). Angiostatin düzeyi ortalaması ile serum açlık kan şekeri düzeyi arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda diyabetik kalp yetmezlikli hastalar, diyabetik olmayan kalp yetmezlikli hastalarla kıyaslandığında angiostatin düzeyi farklı bulunmadı. Ayrıca angiostatin düzeyinin HbA1c düzeyinden etkilenmediği gözlemlendi. Açlık kan şekeri düzeyi ile angiostatin düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik kalp yetmezliği, anjiyogenez, angiostatin, HbA1c

## SUMMARY

**Dr. Birol YILDIZ " Serum Angiostatin Levels In Diabetic Patients With Heart Failure Taking Oral Antidiabetic Therapy or Basal Insulin and Its Clinical Significance" Gülhane Military Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis, Ankara, 2013.**

**Introduction:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder with an increasing incidence all over the world leading to high sequelae and high mortality rates behind other microvascular and macrovascular complications. The deterioration in angiogenesis in particular is known to cause deterioration of vascular complications of diabetes. After the discovery of a natural angiogenesis inhibitor, angiostatin in the etiopathogenesis of retinopathy and nephropathy, which are frequent complications of diabetes, several successful clinical trials have been made. However, the most lethal complication of diabetes, diabetic heart failure, lacks any trial about effectiveness of angiostatin. In this study, the levels and the clinical significance of angiostatin were investigated in oral antidiabetic or insulin-treated diabetic patients with heart failure.

**Materials and Methods:** The patient group consisted of 31 patients with a diagnosis of diabetes mellitus and heart failure and the control group included 30 patients with heart failure without diabetes mellitus. Serum levels of angiostatin were studied.

**Results:** A total of 61 subjects were enrolled in the study. The patient group consisted of 31 patients; between the age of 56-88 ( $73.06 \pm 8.7$ ) years, of which 16 (51.6%) were female and 15 (48.4%) were male. The control group included 30 patients; 15 (50%) women and 15 (50%) of were male, between the ages of 57 to 85 ( $74.23 \pm 8.27$ ). In the case group, the average angiostatin levels were  $133.25 \pm 78.46$  and in the control group it was found to be  $121.7 \pm 71.81$ . The average angiostatin levels were similar in diabetic and non-diabetic heart failure groups ( $p=0.55$ ). The average serum angiostatin levels showed a significant negative correlation with the level of fasting blood glucose.

**Conclusion:** In our study, diabetic patients with heart failure, when compared with non-diabetic patients with heart failure, showed no significant difference in the levels of angiostatin. Levels of angiostatin are not affected by the level of HbA1c. Fasting blood glucose level has a negative correlation with the level of angiostatin. In order to be used in determining the prognosis in diabetic patients with heart failure, further studies are needed on angiostatin levels.

**Key words:** diabetic heart failure, angiogenesis, angiostatin, HbA1c,

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| <b>ONAY SAYFASI .....</b>                              | <b>I</b>    |
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                  | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET .....</b>                                      | <b>iv</b>   |
| <b>SUMMARY .....</b>                                   | <b>vi</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>                               | <b>vii</b>  |
| <b>KISALTMALAR .....</b>                               | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                           | <b>xii</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                           | <b>xiii</b> |
| <b>1 GİRİŞ .....</b>                                   | <b>1</b>    |
| 1.1 Araştırmanın Amacı .....                           | 1           |
| <b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>                          | <b>3</b>    |
| 2.1 Diyabetes Mellitus (DM) .....                      | 3           |
| 2.1.1 Tanım .....                                      | 3           |
| 2.1.2 Tarihçe .....                                    | 3           |
| 2.1.3 Epidemiyoloji .....                              | 4           |
| 2.1.4 Tanı Kriterleri .....                            | 4           |
| 2.1.5 Sınıflandırma .....                              | 5           |
| 2.1.6 Etyopatogenezi .....                             | 5           |
| 2.1.7 Klinik Bulgular .....                            | 8           |
| 2.1.8 Tedavi .....                                     | 10          |
| 2.1.9 Komplikasyonlar .....                            | 11          |
| 2.2 Anjiogenezi (Yeni Damar Oluşumu) .....             | 22          |
| 2.2.1 Yeni Damar Oluşumunun Basamakları .....          | 24          |
| 2.2.2 Angiostatin .....                                | 30          |
| <b>3 GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>                         | <b>33</b>   |
| 3.1 Araştırma Türü, Yasal Yöntem, Ortam Ve Süreç ..... | 33          |



|          |                                                                                                                                          |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2      | Katılımcıların Seçimi.....                                                                                                               | 33        |
| 3.2.1    | Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri .....                                                                                                  | 34        |
| 3.2.2    | Araştırmaya Almama Kriterleri .....                                                                                                      | 34        |
| <b>4</b> | <b>BULGULAR .....</b>                                                                                                                    | <b>37</b> |
| 4.1      | Demografik Özellikler .....                                                                                                              | 37        |
| 4.2      | Klinik Özellikler .....                                                                                                                  | 37        |
| 4.3      | Laboratuvar Verileri .....                                                                                                               | 38        |
| 4.4      | Hasta ve Kontrol Gruplarının Angiostatin Düzeyleri Ortalamasının Karşılaştırılması .....                                                 | 40        |
| 4.5      | Vaka ve kontrol gruplarının Demografik Özellikleri İle Angiostatin Düzeyleri Ortalamasının Karşılaştırılması .....                       | 40        |
| 4.6      | Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Verileri İle Angiostatin Düzeyleri Ortalamasının Karşılaştırılması .....                         | 41        |
| 4.7      | Retinopatisi Olan/Olmayan Vaka ve Kontrol gruplarının Angiostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....                                   | 42        |
| 4.8      | Nefropatisi Olan/Olmayan Vaka ve Kontrol gruplarının Angiostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....                                    | 43        |
| 4.9      | Koroner Arter Hastalığı Olan/Olmayan Vaka ve kontrol gruplarının Angiostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....                        | 44        |
| 4.10     | DM'e Yönelik Tedavi Alan/Almayan Hastalar İle Kontrol Grubunun Angiostatin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....                           | 44        |
| 4.10.1   | İnsülin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması.....                              | 45        |
| 4.10.2   | Meglitinid grubu DM tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması .....                 | 45        |
| 4.10.3   | Sulfonilüre grubu oral antidiyabetik tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması..... | 46        |

|          |                                                                                                                |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.10.4   | Metformin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun Angiostatin Düzeylerinin karşılaştırılması ..... | 47        |
| <b>5</b> | <b>TARTIŞMA.....</b>                                                                                           | <b>48</b> |
| <b>6</b> | <b>SONUÇ.....</b>                                                                                              | <b>54</b> |
| <b>7</b> | <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                                                          | <b>56</b> |

## KISALTMALAR

|              |   |                                   |
|--------------|---|-----------------------------------|
| <b>ADA</b>   | : | Amerikan Diyabet Birliği          |
| <b>APG</b>   | : | Açlık Plazma Glukozu              |
| <b>DM</b>    | : | Diyabetes Mellitus                |
| <b>EASD</b>  | : | Avrupa Diyabet Çalışma Birliği    |
| <b>ECM</b>   | : | Hücre Dışı Matriks                |
| <b>EH</b>    | : | Endotel Hücreleri                 |
| <b>FFA</b>   | : | Serbest Yağ Asidi                 |
| <b>FGF</b>   | : | Fibroblast Büyüme Faktörü         |
| <b>GATA</b>  | : | Gülhane Askeri Tıp Akademisi      |
| <b>Hb</b>    | : | Hemoglobin                        |
| <b>HDL</b>   | : | Yüksek Dansiteli Lipoprotein      |
| <b>HSP90</b> | : | Sıcak Şok Proteini                |
| <b>IDF</b>   | : | Uluslararası Diyabet Federasyonu  |
| <b>IFG</b>   | : | Bozulmuş Açlık Glukozu            |
| <b>IGF</b>   | : | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü    |
| <b>IGT</b>   | : | Bozulmuş Glukoz Toleransı         |
| <b>IL</b>    | : | İnterlökin                        |
| <b>KAH</b>   | : | Koroner Arter Hastalığı           |
| <b>LADA</b>  | : | Latent Otoimmün Diabetes of Adult |
| <b>LDL</b>   | : | Düşük Dansiteli Lipoprotein       |
| <b>MI</b>    | : | Kalp Kası İnfarktüsü              |
| <b>MMP</b>   | : | Matriks Metalloproteinaz          |

|             |   |                                        |
|-------------|---|----------------------------------------|
| <b>MODY</b> | : | Geç Yaşta Görülen Erişkin Tipi Diyabet |
| <b>NO</b>   | : | Nitrik Oksit                           |
| <b>NYHA</b> | : | New York Kalp Birliği                  |
| <b>OGTT</b> | : | Oral Glukoz Tolerans Testi             |
| <b>PAI</b>  | : | Plazminojen Aktivatör İnhibitörü       |
| <b>PDGF</b> | : | Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü       |
| <b>TNF</b>  | : | Tümör Nekrozis Faktör                  |
| <b>VEGF</b> | : | Damar Endotelyal Büyüme Faktörü        |
| <b>VKİ</b>  | : | Vücut Kitle İndeksi                    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil No:</u></b>                                                          | <b><u>Sayfa No:</u></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 2.1 Normal ve patolojik damarlanma sistemi .....                                 | 24                      |
| 2.2 Anjiyogenezin basamakları.....                                               | 25                      |
| 2.3 Anjiyogenez sürecinde endotel hücrelerinde meydana gelen<br>değişimler ..... | 25                      |
| 2.4 Angiostatin moleküler dizilimi .....                                         | 31                      |
| 3.1 Hasta takip formu .....                                                      | 35                      |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Tablo No:

### Sayfa No:

|       |                                                                                                                                |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.  | Diyabetes mellitus tanı kriterleri .....                                                                                       | 5  |
| 2.2.  | Diyabetes mellitus sınıflaması.....                                                                                            | 6  |
| 2.3.  | Bazı anjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları .....                                                                         | 29 |
| 2.4.  | Bazı antianjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları.....                                                                      | 30 |
| 4.1.  | Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....                                                                        | 37 |
| 4.2.  | Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı .....                                                                      | 37 |
| 4.3.  | Vaka ve kontrol gruplarının komplikasyonları .....                                                                             | 38 |
| 4.4.  | Vaka ve kontrol gruplarının kalp yetmezliği evrelerine göre dağılımı .....                                                     | 38 |
| 4.5.  | Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri.....                                                                          | 39 |
| 4.6.  | Vaka ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları .....                                                                    | 40 |
| 4.7.  | Vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyleri.....                                                                          | 40 |
| 4.8.  | Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve VKİ göre angiotatin düzeyleri ortalaması karşılaştırılması .....                            | 41 |
| 4.9.  | Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyetine göre angiotatin düzeyi ortalaması karşılaştırılması .....                              | 41 |
| 4.10. | Vaka ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri ile HbA1c düzeyleri ile angiotatin düzeyleri ortalamasının karşılaştırılması..... | 42 |
| 4.11. | Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri ile angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması.....                    | 42 |
| 4.12. | Retinopatisi olan/olmayan katılımcılar ile angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması .....                             | 43 |
| 4.13. | Nefropatisi olan/olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması.....                    | 43 |
| 4.14. | KAH olan/olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması .....                           | 44 |

|       |                                                                                                                                                        |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.15. | İnsülin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin karşılaştırılması .....                                            | 45 |
| 4.16. | Meglitinid tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması ...                                   | 46 |
| 4.17. | Sulfonilüre grubu oral antidiyabetik tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin ortalamasının karşılaştırılması ..... | 46 |
| 4.18. | Metformin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması ...                                    | 47 |

# 1 GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle dokuların karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM'li hastaların çoğunluğunda, zamanla çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonların ölüm oranları ve sekel bırakma üzerine belirgin etkileri mevcuttur. DM'nin, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde gelişen kronik sekellerinden hastaları korumak için sürekli tıbbi bakım gerekmektedir (1).

DM'li hastalarda ölümlerin %70-80'i kalp damar hastalıklarına bağlıdır. Kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm oranı DM tanısı olmayanlarla kıyaslandığında DM tanısı olanlarda 2-4 kat daha fazladır. Sekel bırakma oranı da daha yüksektir (2). Yapılan klinik çalışmalar sonucunda, genetik yatkınlığı olanlarda, çevresel faktörlerin etkisi ile damar tıkanıklığı sürecinin gelişimini kolaylaştıran DM hastalığının kalp damar hastalıklarının en büyük sebebi olduğu, hatta koroner arter hastalığı (KAH) eş değeri kabul edilebileceği belirtilmiştir (3,4). DM'nin kalp üzerindeki olumsuz etkileri arasında damar tıkanıklığına bağlı iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, sol ventrikul hipertrofisi ve bunların hepsinin bir sonucu olan kalp yetmezliği vardır. DM'de sessiz kalp kası iskemisi, ağrısız kalp kası infarktüsü ve kalp yetmezliği normal popülasyondan daha sık görülmekte ve ölüm oranı da daha yüksek seyretmektedir.

## 1.1 ARAŞTIRMANIN AMACI

Diyabetik kalp yetmezliği, DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının bir sonucudur. DM'nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının oluşmasında anjiyogenez dengesinde bozulmanın yer aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle anjiyogenez inhibitörü olan angiostatinin keşfedilmesi ile çalışmalar daha da hız kazanmıştır. Angiostatin plazminojenin proteolitik bir parçasıdır. Angiostatinin, antianjiyogenik etkisi belirgin olup, özellikle damar endotelinde proliferasyonu engelleyip, programlı



hücre ölümünü tetikleyerek etki gösterir. Diyabetik retinopati ve nefropatisi olan hastalarda angiotatin etkisine yönelik başarılı klinik çalışmalar yapılmıştır. Fakat DM'nin ölüm oranı üzerinde en belirgin etkisi olan, komplikasyonu diyabetik kalp yetmezliğinde, angiotatin etkinliğine yönelik çalışma yapılmamıştır. Kalp yetmezlikli hastalarda tabloya diyabetin eşlik etmesi durumunda prognozun daha kötü olduğu, ölüm oranının daha yüksek olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada, oral antidiyabetik veya bazal insülin tedavisi alan diyabetik kalp yetmezlikli hastalarda, angiotatinin kan düzeyinin tanı, tedavi ve takipte kullanılmasının etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 DİYABETES MELLİTUS (DM)**

#### **2.1.1 Tanım**

DM, insülin direnci ve insülinin mutlak ya da kısmi eksikliği nedeniyle oluşan açlık kan şekeri düzeyi yüksekliği ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (5).

#### **2.1.2 Tarihçe**

DM, idrarın fazla yapıldığını anlatmak üzere kullanılan, idrar yapmak anlamına gelen bir Yunan terimi olup, ilk tanımlamalara milattan önce 1500 yıllarından kalan Mısır'daki Eber yazıtlarında rastlanmıştır. O günden bu yana Yunanlılar'dan Çinliler'e kadar birçok hekim hastalığın klinik özelliklerini tanımlamıştır (6). 18. yüzyılda William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus"u ekledi. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glikoz" olduğunu açıkladı (6).

19. yüzyılda Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı (6).

1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler. 1936'da Kimmelstiel ve Wilson'un "interkapiller glomerulosklerozu" tarif etmeleriyle albuminuri, hipertansiyon ve retinopatiyi bir araya getiren "diyabetik nefropati" tablosu tanınmış oldu (6).

1955'de DM tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973'de Danimarka'da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyan insülin tiplerini geliştirdiler. Recombinant DNA teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir (7,8).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Teknoloji ve tıptaki ilerlemeler toplum yaş ortalamasını uzatmak gibi faydalarının yanında, DM gibi metabolik hastalıkların artışında beraberinde getirmiştir. Tüm toplum ve ırklarda görülebilen DM'in özellikle de, yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Kilo fazlalığı, beslenme alışkanlığı bozukluğu, fiziksel aktivite bozukluğu ve toplumdaki yaş ortalaması artışı gibi faktörlerin tamamının hastalığın insidansındaki bu hızlı artışa katkısı vardır (9).

Ülkemizde 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'inde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde %7.2 oranında DM saptanmış iken, 2010 yılında tamamlanan TURDEP-II çalışmasına göre DM sıklığının %13.7'ye, kilo fazlalığı sıklığının ise %32'ye ulaştığı görülmüştür. Sonuç olarak 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda DM sıklığı %90, kilo fazlalığı ise %44 artmıştır (10).

Yapılan tahminlere göre tüm dünyada DM'li hasta sayısının 2030 yılında 366 milyon olacağı yönündedir. Son zamanlarda tüm dünyada ve ülkemizde DM'li hasta sayısının hızla artması ve önümüzdeki zamanlarda öngörülen artış oranları "diyabet epidemisi" tanısını haklı kılmaktadır (11).

### 2.1.4 Tanı Kriterleri

DM ve açlık kan şekeri metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda bazı düzenlemeler yapılmıştır (5).

Son 20 yıl içinde DM'nin tanı kriterleri belirgin olarak değişmiştir. 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group) ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) DM tanı kriterlerini ve sınıflamasını standart hale getirmeyi amaçlamışlardır. 1985 yılında WHO tanı kriterleri düzenlenmiştir (11-13).

1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınladı ve açlık kan şekeri düzeyi sınırının daha aşağı

çekilmesini önermiştir (14). Hemen ardından 1999'da WHO, bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir düzenleme daha yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadırlar (5).

DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı düzenlemelerini de kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 2.1'de görülmektedir.

**Tablo 2.1.** Diyabetes mellitus tanı kriterleri

|                                      | Aşkar DM                          | İzole IFG(*)  | İzole IGT     | IFG+IGT       |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>APG (8≥ saat açlıkta)</b>         | ≥126 mg/dl                        | 100-125 mg/dl | <100 mg/dl    | 100-125 mg/dl |
| <b>OGTT 2. SAAT Pg (75 g glukoz)</b> | ≥200 mg/dl                        | <140 mg/dl    | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl |
| <b>Rastgele PG</b>                   | ≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları |               |               |               |
| <b>HbA1C(**)</b>                     | ≥%6.5                             |               |               |               |

DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT:Oral glukoz tolerans testi, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, \*:Dünya sağlık örgütü raporuna göre, IFG: APG'nin 110-125 mg/dl dir. \*\*:Standardize metodlarla ölçülmelidir.

### 2.1.5 Sınıflandırma

ADA, 2004 yılında DM'nin tanı ve sınıflamasını güncelleştirmiş ve 2010 yılında da düzenlenmiştir (5) (Tablo 2.2).

### 2.1.6 Etyopatogenez

#### Tip 1 diyabetes mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. 2 tipi vardır; hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında otoimmün olmayan (Tip 1B) β-hücre yıkımı söz konusudur (5).

**Tablo 2.2. Diyabetes mellitus sınıflaması**

| Diyabetes Mellitus Sınıflaması                             |                                       |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1- Tip 1 DM                                                |                                       |
| a- İmmün aracılıklı<br>b- İdiyopatik                       |                                       |
| 2- Tip 2 DM                                                |                                       |
| 3- Gestasyonel diyabetes mellitus                          |                                       |
| 4- Diğer spesifik DM tipleri                               |                                       |
| A- $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti         | E. İlaç veya kimyasal ajanlar         |
| 1) 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)                            | 1) Atipik anti-psikotikler            |
| 2) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)                         | 2) Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi)  |
| 3) 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)                            | 3) $\beta$ -adrenerjik agonistler     |
| 4) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)                             | 4) Diazoksid                          |
| 5) 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)                            | 5) Fenitoin                           |
| 6) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)                            | 6) Glukokortikoidler                  |
| 7) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)                              | 7) $\alpha$ -İnterferon               |
| 8) 9. Kromozom, CEL (MODY8)                                | 8) Nikotinik asit                     |
| 9) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)                               | 9) Pentamidin                         |
| 10) 11. Kromozom, INS (MODY10)                             | 10) Proteaz inhibitörleri             |
| 11) Mitokondriyal DNA                                      | 11) Tiyazid grubu diüretikler         |
| 12) 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mut.) | 12) Tiroid hormonu                    |
| 13) Diğerleri                                              | 13) Vacor                             |
| B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler                 | 14) Diğerleri (post transplant DM)    |
| 1) Leprechaunism                                           | F. İmmün aracılıklı nadir DM formları |
| 2) Lipoatrofik DM                                          | 1) Anti--insülin reseptör antikoları  |
| 3) Rabson-Mendenhall sendr.                                | 2) Stiff-man sendr.                   |
| 4) Tip A insülin direnci                                   | 3) Diğerleri                          |
| 5) Diğerleri                                               | G. DM ile ilişkili genetik sendromlar |
| C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları                   | (Monogenik DM formları)               |
| 1) Fibrokalkülöz pankreatopati                             | 1) Alström sendr.                     |
| 2) Hemokromatoz                                            | 2) Down sendr.                        |
| 3) Kistik fibroz                                           | 3) Friedreich tipi ataksi             |
| 4) Neoplazi                                                | 4) Huntington korea                   |
| 5) Pankreatit                                              | 5) Klinefelter sendr.                 |
| 6) Travma/pankreatektomi                                   | 6) Laurence-Moon-Biedl sendr.         |
| 7) Diğerleri                                               | 7) Miyotonik distrofi                 |
| D. Endokrinopatiler                                        | 8) Porfiriya                          |
| 1) Akromegali                                              | 9) Prader-Willi sendr.                |
| 2) Aldosteronoma                                           | 10) Turner sendr.                     |
| 3) Cushing sendr.                                          | 11) Wolfram (DIDMOAD) sendr.          |
| 4) Feokromositoma,                                         | 12) Diğerleri                         |
| 5) Glukagonoma                                             |                                       |
| 6) Hipertiroidi                                            |                                       |
| 7) Somatostatinoma                                         |                                       |
| 8) Diğerleri                                               |                                       |

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi DM formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

**1-Tip 1A DM:** Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel başlatıcı faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle tetiklenen otoimmunité sonucu oluşan inflamatuvar süreçte, pankreas adacık hücrelerinden  $\beta$  hücrelerinin, yıkımına bağılı olarak ortaya çıkan kesin insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 1A DM'de başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur (5).

**2-Tip 1B DM:** Otoimmunité dışındaki bazı nedenlere bağılı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri tespit edilmez.

Tip 1 DM tipik olarak 11 ile 13 yaşları arasında görölme sıklığı zirve yapmakla birlikte genelde 35 yaşından önce ortaya çıkar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görölür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmun diyabet' (LADA) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 DM'ye yakın oranda göröldüğü bildirilmektedir (5).

Kan glukoz düzeyi yüksekliğine ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. İnsülin salınımında belirgin eksiklik nedeniyle eksojen insülin uygulanmaması durumunda ketoasidoz, koma ve ölüm gibi önemli metabolik bozukluklarla sonuçlanabilir (15).

## **Tip 2 DM**

Tip 2 DM %90-95 oranıyla toplumda en sık görölün DM tipidir. Hastalık sinsi başlangıçlıdır ve yıllardır farkedilmemiş olan risk faktörlerini de beraberinde taşıyabilir. Tip 2 DM etyopatogenezinde en çok suçlanan 3 durum vardır. Bunlar; insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörlerdir. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde hedef dokularda belirli insülin düzeylerine uygun yanıtın verilmemesi ile oluşan uzamış insülin direnci sonucunda gelişmektedir. Vücudumuz, glukoz dengesinin korunması için başlangıçta pankreas  $\beta$  hücre boyutu ve sayısındaki artışla (adacık hücrelerdeki hiperplazi) insülin salınımını artırma yoluyla insülin direncine uyum sağlayabilir. Böylece biraz daha glukoz normal sınırlarda olmaya

devam eder. Bir süre sonra pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. İnsülin salgılanmasındaki bozukluk ve sabaha karşı daha aktif olan insülin karşıtı sistem hormonlarının (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) etkisi ile karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar.

Genellikle insülin direnci tip 2 DM öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise DM'nin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Tip 2 DM'li hastalar; daha ileri yaşlarda olan, genelde fazla kilolu ( $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve/veya merkezi yağlanması (artmış bel kalça oranı) olan kişilerdir. Fakat  $\beta$  hücrelerinde monogenetik defektlerle ilişkili DM formları arasında sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede kan glukoz düzeyi yüksekliği ile karakterize MODY (Genç yaşta görülen erişkin tipi DM) ve mitokondriyal DM yer almaktadır (16).

MODY de insülin etkisinde, ya hiç ya da hafif bozukluk varken, insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Otoantikorlar negatiftir (16).

Mitokondriyal DM, DNA nokta mutasyonlarına bağlı gelişen, insüline bağımlı olmayan DM yanında; sağırılık, miyopati, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliğinin de eşlik ettiği bir DM tipidir (16,17). İnsülinin etkisine direnç gelişimine neden olan genetik defektlerden kaynaklanan DM'de, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akontozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler bulunabilir (16).

### **2.1.7 Klinik Bulgular**

Kan glukoz düzeyi yüksekliği, çeşitli semptomlara neden olmaktadır.

Klasik semptomlar (18):

- Çok idrar yapma (poliüri)
- Çok su içme (polidipsi)

- Çok yemek yeme (polifaji) veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Gece gelen idrar (noktüri)

Daha az görülen semptomlar (18):

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

Böbrekte glukoz geri emilim eşiğinin üzerinde plazma glukoz yoğunluğu olması durumunda (yaklaşık 180 mg/dl) idrara glukoz çıkar ve bu da osmotik diurez tablosuna sebep olur. Osmotik diurez sonrası çok fazla idrara çıkma ve gece idrara çıkmaya bağlı gelişen dehidratasyon nedeniyle hiperosmolarite gelişir. Hiperosmolaritede susuzluk ve çok su içme gelişimine neden olur.

İdrarla kaybedilen her bir gram glukoz yaklaşık 4.5 kcal'e karşılık gelmektedir. Günde idrarla 100 gr glukoz kaybeden, kontrolü iyi olmayan bir DM'li hastada; günde 450 kalori kaybetmesi nedeniyle, kilo kaybı ve buna bağlı çok yemek yeme ortaya çıkacaktır. Sonuç olarak glisemik kontrolü olmayan DM'li bir hastada çok idrara çıkma, çok yemek yeme, çok su içme ve kilo kaybı gibi başlıca semptomlar idrarla glukoz kaybı sonrası oluşmaktadır (18).

Aynı zamanda glisemik kontrolü iyi olmayan DM'li hastalarda halsizlik ve genital kandida enfeksiyonu da sık karşılaşılan yakınmalardandır.



### **2.1.8 Tedavi**

#### **Sulfonilüreler**

Zayıf tip 2 DM'li hastalar için tipik tedavidir ve diğer ilaçlarla kombine olarak obez tip 2 DM'lilerin tedavisinde kullanılır. Sulfonilüreler pankreas beta hücreleri üzerindeki bir reseptöre bağlanarak K-ATP kanalını kapatırlar ve hücre içi kalsiyumunda artış olur, bu da insülin salgılanması ile sonuçlanır (18).

#### **Meglitinid**

K-ATP kanalı üzerinde sulfonilürelerden farklı bir reseptör bölgesine bağlanmaktadır. Yarı ömürleri 3.7 saattir. Bu nedenle tokluk kan glukoz düzeyi yüksekliği üzerine, yaşlı hastalarda kullanım ve kronik böbrek yetersizlikli DM'li hastaların kullanımı için güvenlidirler (18).

#### **Metformin**

Biguanid sınıfından bir ilaçtır. Ana etki mekanizması, glukoneogenezi bloke etmek suretiyle hepatik glukoz üretimini azaltmasıdır. Tek başına veya diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Tedavi başlangıcından 1 yıl sonrasına kadar iştah azalması nedeniyle genellikle kilo kaybına neden olur (18).

#### **Thiazolidinedionlar (TZD)**

Rosiglitazone ve Pioglitazone adı altında piyasada bulunmakta olup, insülin duyarlılığını etkileyerek periferik dokuların glukoz kullanımını artırmak yoluyla etkili olmaktadır. Etki mekanizması; nükleer peroksizom proliferator–aktive reseptör gamma (PPAR - $\gamma$ ) ya bağlanarak insülin duyarlılığını değiştirdiği şeklindedir (18). Glukozun kasdaki nonoksidatif metabolizması uyarılır ve hepatik glukoneogenez baskılanır. Genel olarak TZD'ler iyi tolere edilen ilaçlar olmaları yanında birkaç yan etkileri de

bulunmaktadır; karaciğer toksisitesi, su ve tuz tutulumu, kilo alımı ve kilo fazlalığıdır.

### **Alfa glukozidaz inhibitörleri**

Akarboz ve miglitol bağırsakta etki ederek fırçamsı yüzde alfa glukozidazı geri dönüşümsel olarak baskırlar ve karbonhidrat emilimini geciktirirler. İlacın yaklaşık %1'i mide bağırsak sisteminden emilir. Bu ilaçlar açlık glukoz seviyesinde %10'luk düşmeye rağmen, postprandial glukoz seviyesinde %30 düşme sağlar. Diğer ilaçlara ek olarak kullanılırlar; tek ilaç olarak kullanımı nadiren yeterlidirler (18).

### **İnsülin**

Tip 2 DM'nin doğal seyri ilerleyici beta hücre yetersizliğidir. Dolayısıyla yaklaşık 10 yıl hipoglisemik ilaç kullanımından sonra tek başına veya oral ilaçlarla kombine olarak insülin gerekecektir. Her ne kadar endojen hiperinsülinemi ile damar tıkanıklığı oluşumu arasında açık bir ilişki varsa da; dışarıdan insülin verilmesi ile artmış kalp damar hastalık riski veya ölüm oranına dair ikna edici kanıt yoktur (18).

#### **2.1.9 Komplikasyonlar**

DM'nin komplikasyonları (19);

##### **1) Akut Komplikasyonlar**

- a) Diyabetik ketoasidoz
- b) Hiperosmolar nonketotik koma
- c) Laktik asidoz
- d) Hipoglisemi

##### **2) Kronik komplikasyonlar**

- a) Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik retinopati

b) Makrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik kalp hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Beyin damar hastalığı

**Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar**

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde birçok faktör rol almaktadır (19).

Bunlar:

- A. Kan glukoz düzeyi yüksekliğinin etkisi
- B. Kan yağlarının etkisi
- C. Dolaşan kan elemanlarının etkisi
- D. Kilo fazlalığı ve insülin direncinin etkisi

**1-Diyabetik nöropati:** DM ile bağlantılı nöropatilere, diyabetik nöropati adı verilir. Kan glukoz düzeyi yüksekliğinin varlığı, süresi ve ağırlığı ile nöropati arasındaki bağlantı açıkça bilinmektedir. Patogenezine baktığımızda kronik kan glukoz düzeyi yüksekliğinin olumsuz etkileri (poliol ve miyoinositol yollarının çalışması, akson iletilinde bozukluk oluşması, nonenzimatik glukozillenmiş proteinler) söz konusudur. Sinir biyopsilerinde akson hasarlanması, hasar tamiri, demiyelinizasyonu, sinirlerde anormallikler ve ağır nöropatilerde kapiller yapılarda tıkanma olduğu görülür. Diyabetik nöropatilerin birçok fenotipi vardır. En sık görüleni distalde hafif duyuusal bozukluk ve hafif motor kusurunun olduğu distal sensöryel nöropatidir. Bu grup tüm diyabetik nöropatilerin %50'sinden fazlasını oluşturur.

DM tanısı konduğunda hastaların %10'unda tespit edilen nöropati DM yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. Tip 2 DM tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır (20).

Diyabetik nöropati tipleri aşağıdaki listede olduğu gibidir,

- Distal sensöryel nöropati
- Kalın lif tipi diyabetik nöropati
- İnce lif tipi diyabetik nöropati
- Distal ince tip lifi nöropati
- İnsülin nöriti
- Proksimal diyabetik nöropati(lumbosakral radikülopati)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati
- Mononöropati
- Mononöropati multipleks
- Radikülopati
- Lomber pleksopati veya radikülopleksopati
- Proksimal diyabetik nöropati (lumbosakral radikülopleksopati)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati

**2-Diyabetik nefropati:** İlk defa 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati, DM'nin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından birisidir (21). Son dönem böbrek yetersizliğine yol açan en önemli neden diyabetik nefropatidir (22). Son 3-6 ay içerisinde yapılan üç tetkikin iki veya daha fazlasında persistan albuminuri > 300 mg/24 saat veya > 200 µg/dak ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (23,24).

DM'de kan glukoz düzeyi yüksekliği varlığı, mikrovasküler komplikasyonların meydana gelmesi açısından etkilidir. Ancak DM'si olan hastaların çoğunda böbrek yetmezliği gelişmez. DM'li hastaların

böbreklerinde bazı histolojik değişiklikler olsa bile böbrek fonksiyonlarının hayatlarının sonuna kadar normal kalabilmektedir. Bu da kan glukoz düzeyi yüksekliğinin, böbrek hasarı gelişimine yol açsada, tek başına böbrek yetersizliğine ilerlemede yeterli etkili olmadığını göstermektedir (23).

Özellikle DM'ye kan basıncı yüksekliğinin eşlik etmesi hem mikroalbuminüri gelişimi, hem de diyabetik böbrek hastalığının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.

Diyabetik nefropati ve hipertansiyon çevresel ve genetik faktörlerin birbiriyle etkileşimiyle gelişen multifaktöryel bir rahatsızlıktır.

Tip 1 DM'lilerin %30-40'ında son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Tip 2 DM'lilerde bu oran tanı sırasında %5-10, diyabetin 20.yılında %25-60 olarak kaydedilir (23,24).

Diyabetik nefropatili hastaların ise %50-60'ını Tip 2 DM'li hastalar oluşturur (22).

Diyabetik nefropatide, temel patolojik bozukluk glomerüldedir. Bazal membran kalınlaşması ile mezengiyal büyümeye bağlı olarak glomerülde genişleme ortaya çıkar.

Angiotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizminin, plazma ACE seviyesinin DM tanısı olan ve DM tanısı olmayan kişilerde artmış koroner kalp hastalığı riski ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir (22).

Diyabetik nefropati evreleri:

- 1.Hiperfiltrasyon dönemi
- 2.Normofiltrasyon dönemi
- 3.Mikroalbuminüri dönemi
- 4.Aşık böbrek yetersizliği dönemi
- 5.Son dönem böbrek yetersizliği dönemi

*3-Diyabetik retinopati:* Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır;

- 1.Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji
- Sert eksuda oluşumu
- Maküler ödem olabilir

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler
- Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksudalar
- Retina içi kanamalar
- Retina içi mikrovasküler oluşum

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu
- Vitreus içi kanamalar
- Fibro-vasküler proliferasyon
- Retina dekolmanı
- İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

DM'li hastalarda retinopati dışında vitröz kanama, rubeozis iridis, glokom, juvenil katarakt ve oküler kas felcine (3.,4.,6. kafa çiftlerinin felci) bağlı olarak da göz tutulumu olabilir (25).

Diyabetik retinopatide prognoz yönünden en önemli kısım Maküladır. Diyabetik Makülopatinin iyi tanınması ve değerlendirilmesi gerekir. Diyabetik Makülopati iskemik, fokal ve diffüz Makülopati olarak üç grupta toplanabilir.

Nonproliferatif retinopatili hastaların %8-10'u, 10 sene içinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin ile tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyenlere oranla daha sık görülür (26,27).

## **Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar**

### **1-DM ve kalp damar hastalıkları**

Kalp damar hastalıkları; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, nefropati, retinopati ve kardiyomyopatiyi içermektedir. DM ve damar hastalıkları arasında yakından bir ilişki vardır ve başta koroner arter hastalığı olmak üzere makrovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır. DM, damar tıkanıklığına yatkınlık oluşturmaktadır. DM, damar tıkanıklığı oluşmasını ve yaygınlaşmasını hızlandırarak kalp damar hastalıklarının daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümeni daraltan makrovasküler hastalığa damar tıkanıklığı (ateroskleroz) adını veririz (28).

DM'lilerde orta ve büyük arterleri tutan arteriosklerozis obliterans yanında, DM'e özgü olan, orta ve küçük arterleri tutan, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı arterite diyabetik damar hastalığı denir. Küçük arterleri tutması nedeniyle daha çok lokal gangrenlere neden olmaktadır. Örneğin bacak arterlerinin pulsasyonu normal alınmasına rağmen ayak parmaklarından birinde gangren oluşabilmektedir (29).

Damar tıkanıklığı, DM'ye özgü bir komplikasyon değildir ama DM'li hastalarda, DM'li olmayanlara göre damar tıkanıklığı daha sık görülür. Bunu da 14 ülkeden 23.000 koroner arter hastasında yapılan geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, DM'li hastalarda sol ana koroner arter ve tutulan diğer ana koroner arterlerde daralmanın daha fazla tespit edilmesi ile damar tıkanıklığı lezyonlarının dağılımının daha yaygın olduğunun gösterilmesiyle daha net anlamaktayız. DM'de aort, serebral ve alt ekstremitelerin periferik arterlerinde de damar tıkanıklığı daha yaygın ve ciddidir (30).

### **2-DM ve kalp damar hastalıkları risklerinin mekanizmaları:**

**Lipoprotein bozuklukları:** Tip 2 DM'li hastaların LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyeleri normal olabilir ancak VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein), trigliserid seviyesi artmıştır ve HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein) seviyesi düşmüştür.

**LDL:** DM'li hastada glukoz düzeyine bağı olarak apoprotein B ve LDL'nin fosfolipid bileşenlerinin glukolizasyonu nedeniyle, LDL'nin temizlenmesinde ve oksidatif değişikliklere yatkınlığında değişiklik meydana gelir. LDL'nin glukozilasyon ve oksidasyonundan oluşan ortak ürün, tek başına sadece glukozile edilmiş veya oksidize edilmiş LDL'ye göre daha fazla damar tıkanıklığına yatkınlık oluşturmaları nedeniyle de DM'li hastalarda LDL seviyeleri normal sınırlarda olsa da LDL'nin damar tıkanıklığı özellikleri artmıştır (31).

**VLDL:** DM'li hastaların, yüksek glukoz seviyeleri ve artmış serbest yağ asidi dağılımı nedeniyle VLDL seviyeleri yüksek düzeylerde dir. Karaciğerde artmış trigliserid sentezi gerçekleşir ve sonuçta trigliseridden zengin, daha büyük VLDL oluşur (32). Büyük VLDL parçacıklarının LDL'ye dönüşümü daha kötüdür, dolayısıyla dolaşımdan diğer yollarla temizlenirler. VLDL'nin lipoprotein lipaz enzimi tarafından temizlenmesi de etkilendiğinden VLDL düzeyleri yükselir. Yüksek trigliserid seviyesi DM'li hastalarda KAH riskinde artışa neden olmasına rağmen DM'li olmayan kişilerde KAH riskini artırmamaktadır (33).

**HDL:** DM'li hastalardaki HDL seviyesindeki düşüklük HDL'nin azalmış üretimi ve artmış yıkımı sebebiyle olmaktadır ve hem DM'lilerde hem de DM'li olmayanlarda KAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (34).

### **3-DM ve kalp yetmezliği**

DM ve kalp yetmezliği arasındaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber temelde DM'li hastalarda kalp yetmezliği gelişiminde 4 patofizyolojik mekanizma ortaya atılmıştır.

- 1) Kan glukoz ve insülin seviyeleri; kalp kası enerji metabolizması, miyosit büyümesi, gen transkripsiyonu, damar ve kalp kası kompliyansı, endotel fonksiyonu ve tromboz gibi kalp fonksiyonları üzerine önemli etkiler gösteren birçok biyolojik süreçle ilişki içindedir.



- 2) Mevcut tip 2 DM'li hayvan modelleri en iyi şartlarda bile, genetik yatkınlık zemininde uzun yıllar boyunca çevresel faktörlere maruz kalma sonucunda oluşan kronik dejeneratif bir süreci taklit edememektedir. Bu yüzden hayvan modellerinde tarif edilmiş birçok patolojik değişimin insanlardaki karşılığı ancak tip 2 DM patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla olacaktır.
- 3) Gerek insan gerekse hayvan modellerindeki kardiyomiyopatinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini hipertansiyon gibi DM ile sıklıkla birliktelik gösteren benzer hastalıkların oluşturduğu patolojilerden ayırmak güçtür.
- 4) Sadece birkaç çalışmada DM'nin kalp yetmezliği gelişimi üzerindeki olumsuz etkisinin tedavi ile yavaşlatılabileceği ya da önlenebileceğine ilişkin araştırma yapılmıştır (36).

**DM ve kalp kası enerji metabolizması:** Akut koroner sendromlu tüm hastaların yaklaşık %10-15'i DM'lidir. DM varlığı, akut koroner sendromlara bağlı ölüm oranında belirginleşmeye neden olmasının yanında, bu sendromla ilişkili olarak konjestif kalp yetmezliği gelişme riskini de belirgin olarak artırmaktadır.

1980-1990 yılları arasında yapılan klinik çalışmalarda; akut kalp kası infarktusu (MI) nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanacak katılımcılardan DM hastası olanların, DM'li olmayanlara göre non-infarkt bölgelerde kontraktilitenin tekrar kazanılmasının azalmış olduğu, daha fazla konjestif kalp yetmezliği geliştiği, ve ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (37).

DM'nin, yeni hasar almış bir kalpte ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerini hızlı ve etkili bir biçimde sentezlenme işlemini bozarak kalbin normal sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının yerine getirilmesini bozduğu ileri sürülmektedir.

Normal iş yükü ve aerobik şartlarda, kalp, enerjisinin önemli kısmı dolaşımdan gelen serbest yağ asitlerinin terminal oksidasyonundan sonra elde edilmektedir. Glukoz metabolizması ise çok az etkili olmaktadır (37).

Hayvan modellerinden oluşan çalışmalarda iskemik ya da hipoksik durum varlığında glukoliz ve glukoz oksidasyonunun hem kalitatif hem de kantitatif olarak esas ATP kaynakları olduğu izlenmiştir. Bu nedenle yapılan birçok çalışmada gerek koroner kan akımının azalması, gerekse tamamen kesilmesinden hemen sonra glikolitik yolun hızlandığı tespit edilmiştir (37).

Kalp kası enerji üretiminde glukolizin daha ön planda olmasının nedeni; transmembran sodyum ve potasyum gradientlerinin korunması gibi hücresel canlılığın devamı için gerekli olan ATP'nin sentezlenmesi amacıyla olduğu düşünülmektedir. İskemiye maruz bırakılmış izole sıçan kalplerinde postiskemik reperfüzyondan sonra, glukolitik yoldan ATP oluşum hızıyla sistolik ve diyastolik fonksiyonların geri kazanılma hızı birbirine paralel gözükmemektedir.

Benzer şekilde reperfüzyon döneminde glukolitik akışın artırılmasıyla kontraktilitedeki düzelme de hızlanmaktadır. Devamında, glukolitik yolun son ürünü olan piruvatın oksidasyonu gerek inkomplet serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonu sonucu sitozolde biriken toksik metabolitlerin inhibisyonu, gerekse de ATP üretimi için gerekli oksijen ihtiyacını azaltmasıyla post iskemik düzelmeyi hızlandırmaktadır. Piruvat oksidasyonu ise piruvat dehidrogenaz kompleksini aktive eden ilaçlarla ya da kalp kasında piruvat girişinin artırılmasıyla olmaktadır.

**Substrat toksisitesi ve kalp yetmezliği:** Kalp kası fonksiyon kaybı ve DM birlikteliğini açıklamaya çalışan klasik görüş; glukoliz ve glukoz oksidasyonu yoluyla yeterli ATP sentezlenememesi sonrasında gelişen “enerji açlığı” teorisi üzerinde durmaktayken, son dönemde ortaya atılan teoriler ise substrat toksisitesi ve substrat aracılı hücre içi sinyal iletimi üzerine yoğunlaşmıştır (38).

Bu yeni bakış açısı, DM'li bir kalpte enerji yükünün çoğu zaman normal olmasına karşın, hastaların kronik olarak yüksek konsantrasyonlarda glukoz, FFA ve diğer substratlara maruz kalmasından ortaya çıkmıştır. Teoriye göre fazla glukoz ve FFA'nın kalp kası üzerindeki toksik etkisi

(lipotoksisite, glukotoksisite) DM ile sıkı birliktelik içindeki diğer patolojilerin meydana gelmesini kolaylaştırabilir (hipertansiyon vb) (38).

**Glukoz toksisitesi ve kalp yetmezliği:** Yapılan klinik çalışmalarda, semptom oluşturmayan kan glukoz düzeyi yüksekliğinin de DM'ye benzer şekilde artmış kalp damar hastalığı ölüm oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Kalp yetmezliğinin oluşmasında ve ilerlemesinde glukozun tek başına etkisi; kan glukoz düzeyi yüksekliğinin, koroner kan akımı, kalp kası redox durumu, gen transkripsiyonu ve hücre siklus regülasyonu üzerindeki potansiyel etkisine bağlanmıştır.

**Hiperglisemi ve koroner kan akımı:** Koroner kan akımı, koroner endotel tarafından sentezlenip, salınan damar daraltıcı ve genişletici faktörler tarafından regüle edilir (40).

Bu denge sayesinde sağlıklı bir kalp, ihtiyaca cevaben koroner kan akımını 3-4 kat artırabilir. Kalp yetmezliğinde, koroner arter rezervi denen bu fizyolojik özellik bozulur ve kan glukoz düzeyi yüksekliği de buna katkıda bulunur. Kronik kan glukoz düzeyi yüksekliği varlığında, koroner endotel hücrelerinde hızlanmış olan glukolitik akış, gliseraldehit 3 fosfattan diaçilgliserol (DAG) sentezini artırır. Artan DAG tarafından aktive edilen endotel kökenli protein kinaz C'nin nitrik oksit (NO) sentezinin hız kısıtlayıcı enzimini bloke ettiği ve damar tıkayıcı bir madde olan Endotelin-1'in salınımını artırdığı bildirilmiştir. Dahası, kan glukoz düzeyi yüksekliği koroner endotel tarafından salınmış olan NO'ı parçalayıp inaktive etme yeteneğine sahip Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) intravasküler oluşumunu artırır (40).

**Hiperglisemi ve metabolik regülasyon:** Normal glukoz miktarının olduğu durumlarda, kalp kası hücrelerinin membranını geçen ve fosforillenen glukoz, glukoliz ve glikojen sentezi sayesinde tama yakın kullanılır. Dolaşımdaki glukoz ve FFA'nın kronik olarak yükseldiği durumlarda ise, hem fazla glukoz 6 fosfat hücre içi ortamda birikir, hem de pentoz fosfat yolu aktive olarak ilgili spesifik protein fosfatazlar ve kinazlar aktive veya inaktive olur (41).

Kalpte, glukoz tarafından düzenlenen transkripsiyon faktorlerinin potansiyel hedefleri arasında sarkoplazmik retikulum, kalsiyum ATPaz ve miyozin ağır zincirleri vardır. Bu yüzden, tip 2 DM'li hastalarda glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi kalbin, sistolik ve diyastolik performansı ile ilgili genlerin transkripsiyonunu etkileyebilir.

Bu nedenle tip 2 DM'si olan hastalarda, yaşlılarına göre daha fazla kalp yetmezliği, kardiyak ölüm görülür. Hastalar klinik olarak asemptomatik bile olsalar bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyon görülme sıklığı oranı yüksektir (41).

**3-DM'de anjiyogenezin mekanizması:** DM nin komplikasyonlara neden olma mekanizmasının altında damar homeostazisi etkilemesi ve anjiyogenezin yattığı düşünülmektedir. DM'nin damar sistemi üzerinde paradoksal etkileri vardır. Organlarımızdan böbrek ve retina anjiyogenezi stimüle ederken, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığında anjiyogenezi inhibe etmektedir (42).

DM'nin etyopatogenezinde yer alan kan glukoz düzeyi yüksekliği, oksidatif stres ve insülin rezistansının etkisi ile endotel hücrelerinde sinyal yolları etkilenmekte ve damar hücrelerinde protein fosforilasyon dengesindeki bozulmaya neden olarak anjiyogenezi etkilenmektedir.

Yarı esansiyel bir aminoasit olan L-arginin'den sentezlenen NO, damar yatağında cGMP yolağını kullanarak damar genişletici etki gösterirken, trombositler üzerine de antiagregan etki göstermesi ve antioksidan özelliklerinden dolayı en iyi bir damar koruyucu moleküldür (42).

Kan glukoz düzeyi yüksekliği endotelial ve damar düz kas hücrelerinde eNOS aktivitesi blokajı yaparak NO miktarında azalmaya neden olmakta ve oksidatif stres faktörlerinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca kan glukoz düzeyi yüksekliğine bağlı, eNOS aktivitesi blokajı nedeniyle iNOS aşırı salınımı olmaktadır. Her ikisi de hipoksi sırasında salınan ve damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını uyaran HIF-1 $\alpha$  aktivitesinde inhibisyona neden olmaktadır (43). NO, HIF-1 $\alpha$  salınımına etkisi ve fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF- $\beta$  ve angiopoietin-1 benzeri anjiyogenetik

faktörlerin salınımını etkilemesiyle anjiyogenezin birçok basamağında (damar genişlemesi, lokal kan akışı artışı, endotelial proliferasyon, migrasyon) etki göstermektedir (43).

DM'li hastalarda NO üretimindeki azalma, iNOS salınımında artış ve serbest oksijen radikallerindeki artış, kalp kasındaki anjiyogenez azaltmakta ve diyabetik koroner arter hastalığında yetersiz kollateral damar gelişimine neden olmaktadır (44).

DM'li hastalarda damar düz kas hücrelerinde endotelin-A reseptörü üzerinden etki gösteren endothelin-1 gibi damar tıkaçıcı madde düzeylerinde artış olur. Endothelin-1, RAS sistem aktivasyonu yaparak damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Ayrıca DM'li hastalarda VEGF reseptörler düzeyinde azalma olması iskemiye tetikleyebilmektedir (44).

**4-Diyabetik kalp yetmezliğinde anjiyogenez:** Damar hastalıklarının oluşması endotel fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir. Sağlıklı bir insanda, bazal NO sayesinde oluşan damar genişlemesi, antiagregasyon ve antitrombotik etkiler nedeniyle normal yaşam sürdürülürken, hasarlanmış endotelden salınan mediatörler aracılığı ile damar tıkanıklığı ve beraberinde proenflamatuvar, protrombotik ve prooksidan etki ile damar tıkanıklığına neden olan plak oluşumuna ortam hazırlanmaktadır (42).

Normal şartlarda, anjiyogeneze neden olan ve engelleyen faktörler bir denge halinde bulunmaktayken, yüksek kolesterol, hipertansiyon, sigara kullanımı, kalp yetmezliği, ve özellikle DM, endotel üzerine oksidatif stres oluşturarak serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve endotelde anjiyogenetik moleküllerde değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle de diyabetik kalp yetmezliği olanlarda anjiyogenezdeki problemin daha fazla olmasına bağlı olarak, DM'si olmayan kalp yetmezliklilere göre sakatlık ve ölüm oranları daha yüksek seyretmektedir.

## **2.2 ANJİOGENEZ (YENİ DAMAR OLUŞUMU)**

Yeni damar oluşumu mevcut bulunan kan damarlarından yeni kan damarlarının geliştiği bir süreç olarak tanımlanmıştır. Anjiyogenez (yeni

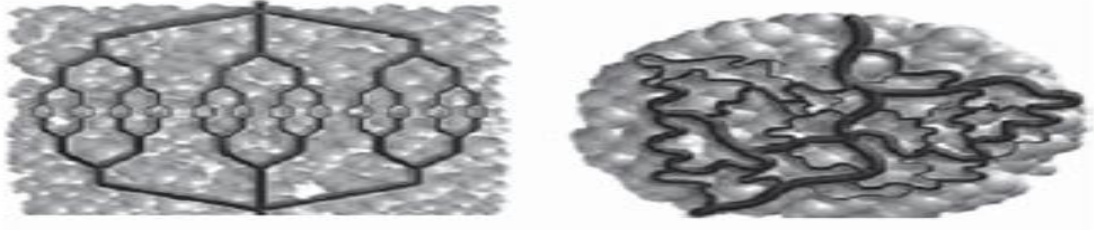
damar oluşumu) terimi ilk olarak 1935 yılında plasentada yeni kan damarlarının oluşumunu ifade etmek için kullanılmıştır. Yeni damar oluşumu gelişiminde iki farklı mekanizma söz konusudur. Bunlar, tomurcuklanma mekanizması ve damar içi doku yapılanmasıdır. Tomurcuklanma mekanizması, endotel hücre göçü, çoğalması ve damar lümeni gelişimi gibi basamaklardan oluşur ve mevcut büyük damarlardan tomurcuklanma şeklinde küçük kan damarlarının gelişmesi olarak tanımlanır. Damar içi doku yapılanması ise, doku kıvrımlarının damar içine invazyonu sonucu damar lümenin bölünmesi şeklinde tanımlanır (45).

Yeni damar oluşumu menstrüasyon, ovulasyon, gebelik, prenatal ve postnatal doku gelişimi ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumların yanı sıra, enflamasyon, dejeneratif ve metabolik hastalıklar ile neopaziler gibi patolojik olaylarda da önemli bir rol oynamaktadır (45).

Yeni damar oluşumu, spesifik stimülatör (anjyogenik) moleküller ile başlatılır ve spesifik inhibitör(antianjyogenik) moleküller tarafından durdurulur. “Anjyogenik anahtar” olarak adlandırılan bir mekanizma ile yeni damar oluşumu inhibitör ve aktivatörleri arasındaki denge sağlanmaktadır. İnhibitör konsantrasyonunda azalma ya da aktivatör seviyelerindeki artış ile denge değişebilmekte ve anahtar aktive olabilmektedir (46).

Yeni damar oluşumunun fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki tipi vardır (Şekil 2.1). Fizyolojik yeni damar oluşumu fetüste başlar ve doğumdan sonra, yetişkin dokulardaki normal kan damarlarını oluşturacak şekilde devam eder. Normal kan damarları, düzenli ve birbirinden belirli boşluklarla ayrılmış bir biçimde dağılım gösterirler. Elastik ve muskuler arterler, arterioller, kapillerler, postkapiller venüller, küçük ve büyük venler şeklinde hiyerarşik bir düzene sahiptirler. Normal damarlanmanın bu iyi düzenlenmiş yapısının ve fonksiyonlarının tersine, patolojik yeni damar oluşumunda indüklenen yeni kan damarları (örneğin tümörler tarafından, MI sonrasında ve yara iyileşmesinin ya da enflamasyonun diğer türlerinde) anormal yapıdadır. Patolojik yeni damar oluşumu tarafından indüklenen damarlar düzensiz şekilde dağılırlar ve dallanırlar. Arteriovenöz (AV) şantlar

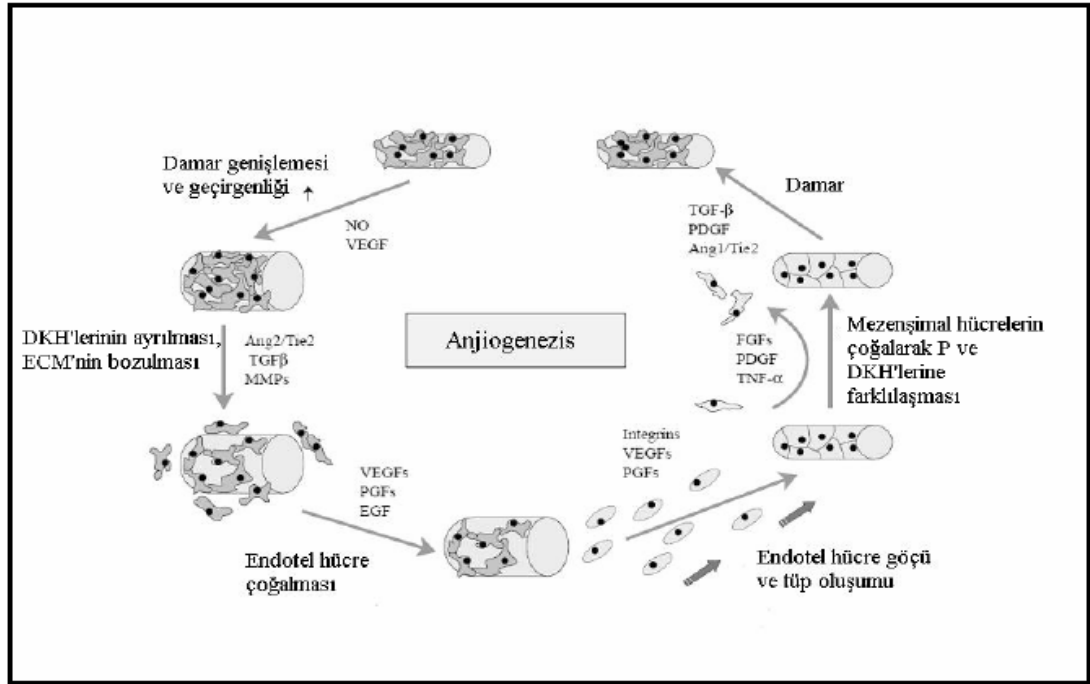
oluştururlar ve belirli bir hiyerarşik düzene uymazlar. Ayrıca yapısal ve fonksiyonel açıdan değışkendirler. Değişken ve farklı biçimde fenestrasyon göstermeleri nedeniyle plazma proteinlerine ve plazmaya karşı genellikle belirgin seviyede geçirgendirler. Yüzeylerinde pek çok büyüme faktörü reseptörleri taşırlar (47)



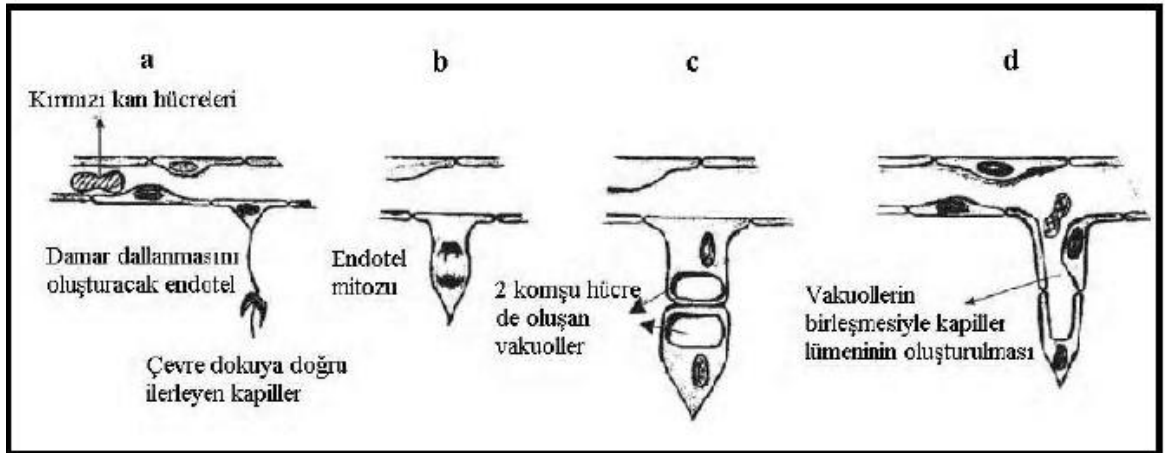
**Şekil 2.1** Normal ve patolojik damarlanma sistemi

### **2.2.1 Yeni Damar Oluşumunun Basamakları**

Yeni damar oluşumu çok iyi bir şekilde düzenlenmiş, birçok olayın basamaklar şeklinde birbirini izlediği bir süreçtir (Şekil 2.2). İlk önce yeni damar oluşumuna neden olan bir etken ya da uyarı oluşmakta (örneğin hipoksi ya da iskemi), daha sonra uyarıya bağlı anjiyogenik faktörlerin salınması başlamaktadır. Anjiyogenik faktörler, bazal membranın parçalanmasına, endotel hücrelerinin aktivasyonuna, adezyonuna, göçüne, çoğalmasına ve tüp oluşumuna neden olmakta ve sonuç olarak mevcut damar ağından yeni kan damarlarının oluşması gerçekleşmektedir. Böylece bu yeni oluşan tüp yapıya, bazal membranın oluşması ve buna perisitlerin de katılması ile yeni bir fonksiyonel kapiller oluşumu tamamlanmaktadır (Şekil 2.3) (47).



**Şekil 2.2** Anjiyogenezin basamakları DKH:düz kas hücreleri P:perisitler ECM:hücre dışı matriks NO:nitrik oksit



**Şekil 2.3** Anjiyogenez sürecinde endotel hücrelerinde meydana gelen değişimler

### Anjiyogenik Faktörlerin Salınımı

Kapiller kan damarları, endotel hücrelerinden ve adventisyal hücrelerden oluşmaktadır. Bu iki hücre tipi yeni damarlanmayı oluşturmak



(tüpleri, dallanmayı ve tüm kapiller ağı) için tüm genetik bilgiyi barındırmaktadır (45). Lokal veya çevresel uyaranlara bağlı olarak anjiyogenik faktör düzeylerindeki artış, yeni damar oluşumu inhibitörlerindeki azalma bu hücreleri aktif hale getirmektedir (48). Endotelden salgılanan; PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktör), bFGF (bazik fibroblast büyüme faktörü), IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktör), IL-1 (interlökin-1), TGF- $\beta$  (transforme edici büyüme faktörü beta), PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör tip 1) yeni damar oluşumunu uyaran faktörlerdir (Şekil 2.1) (48).

### **Endotel Hücre Morfolojisinde Değişim**

Endotel, yassı poligonal hücrelerden oluşan ve damar duvarının iç yüzünü döşeyen, tek sıralı devamlı bir epitel tabakasıdır. Dışta ince bir bazal membran üzerine oturur.

Kan ve damar duvar dokusu arasında ara birim olarak görev yapan endotel hücreleri, birbiriyle iletimi artıracak şekilde girintili çıkıntılı yerleşirler (48).

Yeni damar oluşumunda endotelin hücre içinde, endoplazmik retikulum ve golgi cisminin miktarında artış, mitokondrial boyutta ve sayıda değişiklikler olur. Endotel hücrelerin bazal laminaya komşu olan yüzeylerinde parmak benzeri çıkıntılar oluşur ve hücreler arası delikler meydana gelir (Şekil 2.3) (49).

### **Proteolitik Enzimlerin Salınımı**

Büyüme faktörleri tarafından aktive edilen proteolitik enzimler olan plazminojen aktivatör (PA) ve MMP'ler, endotel hücrelerini döşeyen ECM ürünleri ile bazal membranın yıkımına neden olurlar (Şekil 2.2) (49).

## **Endotel Hücre Göçü ve Kapiller Morfogenez**

Altaki bazal membranın ve hücre dışı matriksin bozulması endotel hücrelerinin (EH) tomurcukları oluşturmak için post-kapiller ana venüllerden göç etmesine olanak sağlar. EH'ler bazal laminaya komşu olan yüzeylerinde endotelyal tomurcuklar oluştururlar. EH değişikliğinin hem damar endotel büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), interlekin-6, interlekin-8, PDGF, FGF'i (fibroblast büyüme faktörü) içeren çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri hem de yüksek yoğunluklu lipoproteinler, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP), ve vazo aktif hormonlar tarafından düzenlendiği bilinmektedir.

Selektin ve integrin aileleri de kapiller şekillenmede önemli rol oynar. In vitro olarak normal kapiller oluşum için E ve P selektin gereklidir ve bu selektinlerin in vivo artışı tümörde yeni damarlanmanın çok aktif olduğu bölgede tespit edilir. P selektin ayrıca tümör stroma oluşumunu artırarak tümör ilerlemesine katkıda bulunur. Bir takım integrinler de hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi ile yeni kapiller oluşumuna katkıda bulunur. İntegrin fonksiyonlarının in vivo olarak durdurulması ile yeni damar oluşumu durdurulabilmesi, yeni damar oluşumunda etkinliklerini göstermektedir (45).

## **Endotel Hücre Çoğalması**

Endotelyal tomurcuk oluşumu süresince, tabanda meydana gelen bölünme damarın uzamasını sağlar. Normal dokulardaki endotel hücreleri her 7-10 yılda bir bölünürken hayvan tümörlerinin otoradyografik çalışmalarında tümör endotel hücrelerinin 30-40 kat daha hızlı çoğaldığı tespit edilmiştir. Bu süreçte en önemli anjiyogenik molekül VEGF olup, endotel hücre göçünü, çoğalmasını ve invazyonunu uyarır ve damar geçirgenliğini artırır (Şekil 2.2) (48).

### **Mikrodamar Farklılaşması**

Endotel hücre çoğalmasını takiben ECM bileşenlerinin depolanması ve bir araya getirilmesi için hücre dışı proteoliz mutlaka inhibe edilmelidir. Endotelin yol alması ve uzaması sırasında hücre içi ve hücreler arası meydana gelen boşluklardan daha sonra damarların oluştuğu lümenler gelişir (Şekil 2.3). Böylece, hücre dışı matriks proteolizinin birbirini sırayla izleyen aktivasyon ve inhibisyonları sonucunda kapiller yapılar oluşur.

Yeni damar oluşumu ortaya çıktıktan ve olgunlaştıktan sonra anjiyogenik faktörlerde azalma görülürken, anjiyogenik inhibitörlerde artış gözlenir. Böylece endotel hücreleri sessiz bir hale bürünür ve damarlar kan akımını başlatmaya hazır hale gelir (49). Arter duvarında endotel altında yer alan kollajen ve elastik lifler ile düz kas hücrelerinin miktarı, dağılım ve düzeni, arterin içinde bulunduğu yerel mekanik koşullara ve arterin iç yüzüne etki yapan hemodinamik faktörlere bağlı olarak düzenlenir (45).

### **Anjiyogenik Faktörler**

Yeni damar oluşumu sürecinde, hücre dışı matriks ve matriksi çevreleyen hücrelerden, tümör hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri temel rol oynar (50).

Anjiyogenik faktörlerden ilk olarak keşfedilen anjiyogenik faktör FGF'dir. Yeni damar oluşumu sürecinde önemli rolleri olan büyüme faktörlerinden önce FGF, daha sonra 1980'li yıllarda VEGF tespit edilmiştir. Ancak anjiyogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulan VEGF'dir (50).

Tablo 2.3'de bazı anjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Bazı anjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları

| Anjiyogenik Madde                                                                    | Etki Mekanizması                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vasküler Endotel Büyüme Faktörü</b><br>(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) | Endotel hücre çoğalması<br>Permeabilite indükleyici                                  |
| <b>Fibroblast Büyüme Faktörü</b><br>(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)           | Endotel hücre çoğalması                                                              |
| <b>Epidermal Büyüme Faktörü</b><br>(Epidermal Growth Factor, EGF)                    | Zayıf endotel hücre çoğalması<br>VEGF salınımını indükleyici                         |
| <b>Hepatosit Büyüme Faktörü</b><br>(Hepatocyte Growth Factor, HGF)                   | Endotel hücre çoğalması<br>Anjiogenezi indükleyici                                   |
| <b>Angiopoetin</b><br>(Angiopoietin)                                                 | Endotel hücre çoğalması                                                              |
| <b>Transforme Edici Büyüme Faktörü-β</b><br>(Transforming Growth Factor, TGF-β)      | Endotel hücre çoğalması<br>Anjiogenezi indükleyici<br>VEGF salınımını indükleyici    |
| <b>Tümör Nekroz Faktörü</b><br>(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)                      | Endotel hücre çoğalması<br>Anjiogenezi indükleyici<br>VEGF salınımını indükleyici    |
| <b>Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü</b><br>(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)   | Endotel hücre çoğalması<br>Anjiogenezi indükleyici<br>Endotel hücre motilite faktörü |

### Anti-anjiyogenik Faktörler

Vücutta her sistemde olduğu gibi yeni damar oluşumu sürecinin de inhibitörleri mevcuttur. Yeni damar oluşumu, anjiyogenik aktivatörlerin ve inhibitörlerin arasındaki dengeye bağlı olarak aktive veya inhibe olmaktadır. Anjiyogenik faktörler ile anti-anjiyogenik faktörler arasındaki bu denge, iskemi ve inflamasyon gibi durumlarda temel unsur teşkil eden yeni damar oluşumu lehine bozulmaktadır. Bu süreci yeni damar oluşumu aleyhine çevirmek için değişik teoriler öne sürülmüştür (50).

Bunlar;

- Anjiyogenik faktörlerin inhibisyonu
- Doğal antianjiyogenik faktörlerin uygulanması (Endostatin, Angiostatin vb.)
- Endotel hücrelerinin inaktivasyonu
- Yeni damarların hücre dışı matriks ile etkileşimini bozacak moleküller (matriks metalloproteinaz inhibitörleri) şeklinde özetlenebilir.

Bazı antianjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları Tablo 2.4'de sıralanmıştır.

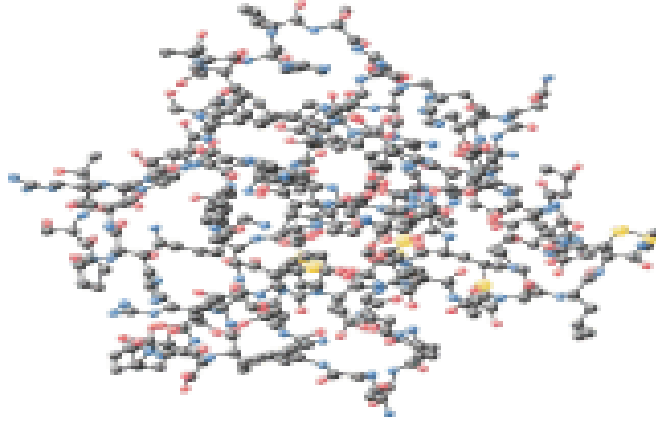
**Tablo 2.4.** Bazı antianjiyogenik faktörler ve etki mekanizmaları

| Grup                                 | Antianjiyogenik Madde | Etki Mekanizması                            |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| Anjiyogenik Faktör İnhibitörleri     | SU5416                | VEGFR-2                                     |
|                                      | SU6668                | VEGFR-2, bFGFR                              |
|                                      | SU11248               | VEGFR-2, PDGFR                              |
|                                      | PTK787/ZK22854        | VEGFR-1, VEGFR-2                            |
|                                      | ZD6474                | VEGFR-2, EGFR                               |
| Doğal Anti-anjiyogenik İnhibitörleri | IL-12                 | VEGF, MMP-9, TIMP-1                         |
|                                      | Trombospondin-1       | VEGF                                        |
|                                      | İnterferonlar         | bFGF                                        |
|                                      | Endostatin            | İntegrin $\alpha 5\beta 1$ , $\text{flk-1}$ |
|                                      | Angiostatin           | İntegrin $\alpha v\beta 3$ , ATP sentezi    |
| İntegrin Aktivitesinin İnhibitörleri | Vitaxin               | İntegrin $\alpha v\beta 3$ Faz I, II        |
|                                      | Medi-552              | İntegrin $\alpha v\beta 3$ Faz I            |
|                                      | Cilengitide           | İntegrin $\alpha v\beta 3$                  |
| MMP İnhibitörleri                    | TIMP-2                | MMP-2, $\alpha 3\beta 1$                    |
|                                      | Marimastat            | MMP                                         |
|                                      | BAY 12-9566           | MMP                                         |
|                                      | Prinomasat            | MMP-2, MMP-9                                |

### 2.2.2 Angiostatin

Plazminojenin parçalanması ile oluşan doğal anti-anjiyogenik bir moleküldür. Angiostatin "kringle" olarak adlandırılan 4 protein yapısı içeren plasminojenin bir iç parçasıdır. Kringle, 3 adet karakteristik disülfid bağı olan yaklaşık 80 aminoasitten oluşan küçük bir protein sahasıdır (51).

Angiostatin, 1994 yılında O'Reilly ve arkadaşları, tarafından düşük metastazlı akciğer karsinomu olan farelerde yaptıkları çalışma sırasında, primer tümör dokusu tarafından metastazı sınırlayan bir madde salındığını keşfetmişler. Bu maddeyi incelediklerinde % 98 oranında plasminojenin bir parçası olan 38-kd yapısında bir protein olduğunu, N-terminalinin (aminoterminüs) Valine98 olduğunu, C-terminalinin (carboxy terminus) Alanine 440 olduğunu tespit etmişler. Bu proteinin de insan plasminojenin 5 kringle yapısından ilk dördüne denk geldiğini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.4) (51). Araştırmacılar bu buldukları proteine angiostatin adını vermişlerdir.



**Şekil 2.4** Angiostatin moleküler dizilimi

Angiostatinin normal insan plasmasında 6-12 nM. seviyesinde bulunduğu tespit edilmiştir. Invitro çalışmalarla angiostatinin endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve dolayısıyla yeni damar oluşumunu bu mekanizmayla inhibe ettiği gösterilmiştir (51).

Invivo çalışmalarda da, angiostatinin tümör oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (52).

Angiostatinin etkisi; angiyojenez inhibisyonu yanında, tümör hücre apoptozunu da artırdığı konusunda genel bir görüş vardır (52).

Angiostatinin; farede göğüs karsinomu, kolon karsinomu ve prostat

karsinomu oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiş, bu etki iyonize radyasyon kullanımı ile daha da artırılmıştır (51,52).

Angiostatin normal olarak dolaşımda bulunan plazminojenden matriks metalloproteinaz (MMP) -2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 gibi çeşitli proteazlar aracılığıyla oluşturulabilir. MMP'lerin, angiyojenez üzerine zıt etkileri söz konusu olmaktadır. Bir yandan damar çevresindeki hücreler arası matriksin yıkılmasıyla yeni damar oluşumunu kolaylaştırırken diğer yandan güçlü bir angiyojenez inhibitörü olan angiostatin salgılamasına katılırlar (53).

Koshida ve arkadaşları (54), angiostatini e-NOS' un süperoksit anyon aktivasyonunun uyarılmasına izin vererek, sıcak şok proteini (hsp90) ile e-NOS arasındaki ilişkiyi azaltarak, endotel kaynaklı damar genişlemesini negatif yönde etkilediğini tespit etmişlerdir.

### **3 GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL YÖNTEM, ORTAM VE SÜREÇ**

Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel nitelikteki “Oral antidiyabetik veya insülin tedavisi almakta olan diyabetik kalp yetmezlikli hastalarda angiotatin düzeyi ve klinik önemi” başlıklı proje 28.02.2012 tarihinde toplanan GATA Etik Kurul toplantısında etik kurul onayı aldı. Maddi yönden desteklenmesi amacıyla kurum içi proje desteği başvurusu yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu alımı Mayıs 2012-Mart 2013 aralığında yapıldı. Verilerin değerlendirilmesi Mayıs 2013’de tamamlandı. Bu aşamaya kadar çalışma toplam 12 ay sürdü.

#### **3.2 KATILIMCILARIN SEÇİMİ**

Çalışmaya GATA eğitim ve araştırma hastanesinde yatırılarak veya ayaktan tedavi gören, klinik olarak tanısı konmuş DM ve kalp yetmezlikli hasta (vaka grubu) ve DM’si olmayan kalp yetmezlikli hastalar (kontrol grubu) dahil edildi. Her katılımcıdan imzalı onam formu alındı. Onam formunun bir kopyası proje ekibinde yer alan bir araştırmacı tarafından imzalanarak katılımcıya verildi. Çalışma öncesi katılımcıların tanı ve tedavi amaçlı elde edilmiş olan rutin kan tetkiklerinden (tam kan, rutin biyokimya, CRP, sedimentasyon hızı, pro-BNP), tetkikler çalışıldıktan sonra arta kalan serumlarında angiotatin seviyesi tespit edildi. Angiotatin serum seviyeleri ticari olarak üretilen ELİZA kitleri kullanılarak ve üretici firmanın vermiş olduğu prosedüre göre (Eastbiopharm, Hangzou, China, katalog no: CK-E90461), Sinergy HT plate okuyucu (Bio-Tek Instruments Inc, Winooski, VT, USA) kullanılarak 450 nm’de okunarak ölçülmüştür. Katılımcı hastalardan çalışma için fazladan kan alınmadı veya sadece çalışma amaçlı kan talep edilmedi.



### 3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- i) ADA 2010 klavuzuna uygun olarak DM tanısı almış olan
- ii) Aşağıdaki tedavilerden herhangi birini almakta olan,
  - Sulfonilüre grubu
  - Glinid grubu
  - Biguanidler
  - Tiazolidinedionlar
  - Alfa glukozidaz inhibitörleri
  - İncretinler
  - İnsülin detemir
  - İnsülin glargin
  - NPH insan insülini
- iii) ESC 2012 Kalp yetersizliği birliği kılavuzuna göre sistolik ve/veya diyastolik kalp yetmezliği tanısı almış olan
- iv) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan bireyler

### 3.2.2 Araştırmaya Almama Kriterleri

- i. Bilinen herhangi bir enfeksiyonu olan veya enfeksiyon şüphesi olan
- ii. Kanser ya da siroz gibi ölümcül hastalığı olan hastalar
- iii. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamasına engel teşkil edecek herhangi bir durumu olan hastalar

GATA eğitim ve araştırma hastanesinde yatırılarak veya ayaktan tedavi gören, çalışmaya alınma kriterlerine uygun, klinik olarak DM ve kalp yetmezlik tanısı olan 31 hasta vaka grubu, yine tanı almış DM'si olmayan kalp yetmezlikli 30 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ölçümleri, son 1 yıl içinde yapılmış ekokardiyografi sonuçları, tanı ve tedavileri açısından planmış olan tamkan, rutin biyokimya, sedimentasyon, crp, pro-BNP ile kullandıkları tedavileri takip kartlarına kayıt edildi (Şekil 3.1).

|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----|-----|-------|-------|-------|---------|----|---|--|
| GATA                                                                                                                                                      |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI                                                                                                                                |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| ARAŞTIRMA PROJESİ                                                                                                                                         |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| Oral antidiyabetik veya bazal insulin tedavisi almakta olan diyabetes mellitus ve kalp yetmezliği hastalarında serum anjiostatin seviyesi ve klinik önemi |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| HASTA TAKİP FORMU                                                                                                                                         |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| 1. Gönüllüleri bilgilendirme ve olur (rıza) formunun doldurulması                                                                                         |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| 2. Olgunun genel fizik muayenesinin yapılması(vital bulguları, )                                                                                          |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| ADI SOYADI:                                                                                                                                               |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| ADRESİ:                                                                                                                                                   |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| TELEFON NO:                                                                                                                                               |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| TC KİMLİK NO:                                                                                                                                             |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| BOY:                                                                                                                                                      | VÜCUT AĞIRLIĞI: |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| ÖZGEÇMİŞ (Hastalık , Kalp yetmezliği, Diyabetes mellitus, Sigara, Alkol kullanımı ve Süresi vb.)                                                          |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| 1-                                                                                                                                                        |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| 2-                                                                                                                                                        |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| LABORATUVAR DEĞERLERİ                                                                                                                                     |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| WBC                                                                                                                                                       | HGB             | HCT           | PLT | AKŞ | ALT   | AST   | ÜRE   | KREATİN | NA | K |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| pro-BNP                                                                                                                                                   |                 | SEDİMENTASYON |     | CRP | HbA1C | LDL-K | HDL-K |         |    |   |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
|                                                                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| NYHA EVRE:                                                                                                                                                |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| EKOKARDİYOGRAFİ SONUCU (1 YIL İÇİNDE YAPILMIŞ):                                                                                                           |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |
| KULLANDIĞI İLAÇLAR:                                                                                                                                       |                 |               |     |     |       |       |       |         |    |   |  |

**Şekil 3.1** Hasta takip formu

### 3.3. ANALİZ YÖNTEMİ

Tanımlayıcı istatistikler kesikli veriler için sayı (%), sürekli veriler için ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplararası karşılaştırmalarda, farkın araştırıldığı ikili karşılaştırmalarda varsayımlar karşılandığı takdirde “bağımsız örneklemeler için t testi” kullanılmıştır. Karşılaştırılan gruplardaki ölçüm sayısının az olduğu ya da varsayımların karşılanmadığı durumlarda bu testin parametrik olmayan versiyonu olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Karşılaştırılan grup sayısı 2’den fazla olduğu zaman Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way Anova) kullanılması gerekmekteydi ancak bu testin varsayımları karşılanmadığı için parametrik olmayan olan Kruskal Wallis Testi tercih edilmiştir. İki değişken arasındaki ilişkinin araştırıldığı durumlarda Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin anlamlılığı Ki Kare Testi ile araştırılmıştır. Araştırmanın verileri  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4 BULGULAR

### 4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1 ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Çalışmanın hasta grubuna 56-88 (73.06±8.7) yaş arası 16’sı (%51.6) kadın, 15’i (%48.4) erkek toplam 31 hasta alındı. Kontrol grubuna 57-85 (74.23±8.27) yaş arası 15’i (%50) kadın, 15’i (%50) erkek toplam 30 hasta alındı. Hasta grubunda ortalama boy 163.06±7.16 cm, vücut ağırlığı 75.11±13.41 kg, vücut kitle indeksi 28.24±4.41 kg/m<sup>2</sup> idi. Kontrol grubunda ortalama boy 163.57±7.28 cm, vücut ağırlığı 72.23±11.09 kg, vücut kitle indeksi 26.78±3.58 kg/m<sup>2</sup> idi.

**Tablo 4.1** Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

| Değişken                                 | Grup    | Ortalama | Standart sapma | p    |
|------------------------------------------|---------|----------|----------------|------|
| Yaş                                      | Hasta   | 73,06    | 8,7            | 0.59 |
|                                          | Kontrol | 74,23    | 8,27           |      |
| Boy (cm)                                 | Hasta   | 163,06   | 7,16           | 0.79 |
|                                          | Kontrol | 163,57   | 7,28           |      |
| Vücut ağırlığı (kg)                      | Hasta   | 75,11    | 13,41          | 0.36 |
|                                          | Kontrol | 72,23    | 11,09          |      |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | Hasta   | 28,24    | 4,41           | 0.16 |
|                                          | Kontrol | 26,78    | 3,58           |      |

**Tablo 4.2** Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

| Parametre       | Hasta      | Kontrol  |
|-----------------|------------|----------|
| Cinsiyet, kadın | 16 (%51.6) | 15 (%50) |
| Cinsiyet, erkek | 15 (%48.4) | 15 (%50) |

p=0.9

### 4.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Vaka ve kontrol gruplarının klinik özellikleri Tablo 4.3’de görülmektedir. Hasta grubunun 16’sında (%51.6) diyabetik retinopati, 15’inde (%48.4)

diyabetik nefropati, 12' sinde (%38.7) koroner arter hastalığı öyküsü varken, kontrol grubunun 16'sında (%53.3) retinopati, 16'sında (53.3) nefropati ve 11'inde (%36.7) koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu.

**Tablo 4.3** Vaka ve kontrol gruplarındaki komplikasyonların dağılımı

| Klinik durum | Grup    | Sayı (n) | Oran  |
|--------------|---------|----------|-------|
| Retinopati   | Hasta   | 16       | %51.6 |
|              | Kontrol | 16       | %53.3 |
| Nefropati    | Hasta   | 15       | %48.4 |
|              | Kontrol | 16       | %53.3 |
| KAH          | Hasta   | 12       | %38.7 |
|              | Kontrol | 11       | %36.7 |

KAH: koroner arter hastalığı

Vaka ve kontrol gruplarının NYHA(New York Kalp Cemiyeti) evrelemesine göre Tablo 4.4'de evreleri yer almaktadır. Hasta grubunun evre-1 kalp yetmezliği olan hiç hastası yokken, 7'sinde (%22.6) evre-2 kalp yetmezliği, 12'sinde (%38.7) evre-3 kalp yetmezliği ve 12'sinde (%38.7) evre-4 kalp yetmezliği kliniği vardı. Kontrol grubunun ise 1'inde(%3.3) evre-1 kalp yetmezliği, 9'unun (%30) evre-2 kalp yetmezliği, 11'inin (%36.7) evre-3 kalp yetmezliği ve 12'sinin (%38.7) evre-4 kalp yetmezliği kliniği vardı.

**Tablo 4.4** Vaka ve kontrol gruplarının kalp yetmezliği evrelerine göre dağılımı

| Kalp yetmezliği evre(NHYA) | Grup    | Sayı (n) | Oran (%) |
|----------------------------|---------|----------|----------|
| Evre-1                     | Hasta   | 0        | 0        |
|                            | Kontrol | 1        | 3.3      |
| Evre-2                     | Hasta   | 7        | 22.6     |
|                            | Kontrol | 9        | 30       |
| Evre-3                     | Hasta   | 12       | 38.7     |
|                            | Kontrol | 11       | 36.7     |
| Evre-4                     | Hasta   | 12       | 38.7     |
|                            | Kontrol | 9        | 30       |

NYHA: Newyork Kalp Cemiyeti

#### 4.3 LABORATUVAR VERİLERİ

Vaka ve kontrol gruplarının beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, alanin

amimotransferaz, aspartat aminotransferaz, sedimentasyon, crp, LDL-kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, pro-BNP düzeyleri ve gruplar arası dağılımı Tablo 4.5’de görülmektedir.

**Tablo 4.5** Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri

| Parametre                | Grup    | Ortalama | Standart sapma | p     |
|--------------------------|---------|----------|----------------|-------|
| Beyaz küre (x103/mikroL) | Hasta   | 10219,35 | 4736,55        | 0.27  |
|                          | Kontrol | 9050,67  | 3260,51        |       |
| Hemoglobin (g/dL)        | Hasta   | 10,89    | 2,55           | 0.26  |
|                          | Kontrol | 11,55    | 2,03           |       |
| Hematokrit (%)           | Hasta   | 32,71    | 7,71           | 0.23  |
|                          | Kontrol | 34,87    | 6,04           |       |
| Platelet (x103/mikroL)   | Hasta   | 227193,5 | 91843,86       | 0.56  |
|                          | Kontrol | 246600,1 | 157483,35      |       |
| Açlık kan şekeri (mg/dL) | Hasta   | 144,8    | 66,2           | 0.03* |
|                          | Kontrol | 94,6     | 32,7           |       |
| Üre (mg/dL)              | Hasta   | 112,91   | 77,4           | 0.01* |
|                          | Kontrol | 73,11    | 43,7           |       |
| Kreatinin (mg/dL)        | Hasta   | 1,98     | 1,25           | 0.79  |
|                          | Kontrol | 2,08     | 1,62           |       |
| Sodyum (mmol/L)          | Hasta   | 136,74   | 5,55           | 0.78  |
|                          | Kontrol | 137,18   | 6,61           |       |
| Potasyum (mmol/L)        | Hasta   | 4,45     | 0,65           | 0.03* |
|                          | Kontrol | 4,09     | 0,64           |       |
| ALT(U/L)                 | Hasta   | 58,48    | 207,28         | 0.3   |
|                          | Kontrol | 19,03    | 18,91          |       |
| AST (U/L)                | Hasta   | 95,81    | 398,21         | 0.36  |
|                          | Kontrol | 29,67    | 34,85          |       |
| Sedimentasyon (mm/saat)  | Hasta   | 23,16    | 9,08           | 0.35  |
|                          | Kontrol | 20,71    | 11,53          |       |
| CRP                      | Hasta   | 1,78     | 3,61           | 0.79  |
|                          | Kontrol | 1,61     | 0,77           |       |
| LDL-kolesterol (mg/dL)   | Hasta   | 108,48   | 37,04          | 0.57  |
|                          | Kontrol | 114,27   | 40,78          |       |
| Trigliserid (mg/dL)      | Hasta   | 136,68   | 48,35          | 0.19  |
|                          | Kontrol | 117,43   | 63,23          |       |
| HDL-kolesterol (mg/dL)   | Hasta   | 38,71    | 10,15          | 0.14  |
|                          | Kontrol | 42,23    | 7,96           |       |
| PRO BNP                  | Hasta   | 16148,22 | 27627,48       | 0.17  |
|                          | Kontrol | 9055,03  | 5947,25        |       |

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin amimotransferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, pro-BNP:beyin natriüretik peptit öncülü, \*: p<0.05

Vaka ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları Tablo 4.6'da görülmektedir.

**Tablo 4.6** Vaka ve kontrol gruplarının ekokardiyografi bulguları

| Bulgular                | Grup    | Ortalama | Standart sapma | p    |
|-------------------------|---------|----------|----------------|------|
| Ejeksiyon Fraksiyonu(%) | Hasta   | 41,51    | 11,86          | 0.89 |
|                         | Kontrol | 41,93    | 12,22          |      |
| IVSd (cm)               | Hasta   | 11,97    | 2,34           | 0.29 |
|                         | Kontrol | 12,57    | 2,06           |      |
| LVID (cm)               | Hasta   | 47,49    | 6,03           | 0.27 |
|                         | Kontrol | 49,71    | 9,09           |      |

*IVSd:İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı, LVID: Sol ventrikül iç çapı*

#### 4.4 VAKA VE KONTROL GRUPLARININ ANGIOSTATİN DÜZEYLERİ ORTALAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılanların angiotatin düzeylerinin sonuçları Tablo 4.7'de görülmektedir. Hasta grubunun angiotatin düzeyi ortalaması  $133.25 \pm 78.46$  iken, kontrol grubunun ise angiotatin düzeyi ortalaması  $121.7 \pm 71.81$  idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.55$ ).

**Tablo 4.7** Vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyleri

| Değişken   | Grup    | Ortalama | Standart sapma | p    |
|------------|---------|----------|----------------|------|
| Angiotatin | Hasta   | 133.25   | 78.46          | 0,55 |
|            | Kontrol | 121.7    | 71.81          |      |

#### 4.5 VAKA VE KONTROL GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE ANGIOSTATİN DÜZEYLERİ ORTALAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Vaka ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet ve VKİ göre angiotatin düzeyleri ortalamasını karşılaştırılması Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da görülmektedir.

**Tablo 4.8** Vaka ve kontrol gruplarının yaş ile VKİ göre angiotatin düzeyleri ortalaması karşılaştırılması

| Parametre | Angiotatin |      |
|-----------|------------|------|
|           | r          | p    |
| Yaş       | 0.11       | 0.39 |
| VKi       | -0.07      | 0.59 |

**Tablo 4.9** Vaka ve kontrol gruplarının cinsiyetine göre angiotatin düzeyi ortalaması karşılaştırılması

| Cinsiyet | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması(pg/ml) | Standart sapma | p    |
|----------|----------|-------------------------------|----------------|------|
| Erkek    | 30       | 121.1                         | 82.7           | 0.51 |
| Kadın    | 31       | 133.8                         | 67.2           |      |

#### 4.6 VAKA VE KONTROL GRUPLARININ LABORATUAR VERİLERİ İLE ANJİOSTATİN DÜZEYLERİ ORTALAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hastaların angiotatin düzeyi ortalamaları ile laboratuar verileri beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet, üre, kreatin, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, sedimentasyon, crp, pro-BNP arasında korelasyon analizi yapıldı. Vaka grubunun DM'li hastalardan oluşmuş olması, kontrol grubundaki hastalarda DM tanısı olmaması nedeniyle, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile angiotatin arasındaki korelasyon analizi vaka ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirildi. Angiotatin düzeyi ortalaması ile laboratuar verilerinden açlık kan şekeri düzeyi arasında vaka grubunda ( $p=0.01$ ) negatif korelasyon olduğu, diğer laboratuar verileri ile olmadığı görüldü.

Tablo 4.10'da angiotatin düzeyi ortalaması ile açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyon analizi, Tablo 4.11'de de diğer laboratuar verileri ile angiotatin düzeyi arasında korelasyon analizi sonuçları görülmektedir.



**Tablo 4.10.** Vaka ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri ile HbA1c düzeylerinin angiotatin düzeyleri ortalamasıyla karşılaştırılması

| Parametre        |         | Angiotatin |       |
|------------------|---------|------------|-------|
|                  |         | r          | p     |
| Açlık kan şekeri | Hasta   | -0.45      | 0.01* |
|                  | Kontrol | -0.68      | 0.72  |
| HbA1c            | Hasta   | 0.25       | 0.17  |
|                  | Kontrol | 0.02       | 0.91  |

\*p<0.05

**Tablo 4.11** Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri ile angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| Parametre      | Angiotatin |      |
|----------------|------------|------|
|                | r          | p    |
| Beyaz küre     | -0.02      | 0.89 |
| Hemoglobin     | -0.06      | 0.65 |
| Hemotokrit     | -0.06      | 0.65 |
| Platelet       | -0.02      | 0.87 |
| Üre            | 0.05       | 0.68 |
| Kreatinin      | 0.17       | 0.21 |
| LDL Kolesterol | 0.086      | 0.51 |
| HDL Kolesterol | 0.078      | 0.68 |
| Sedimentasyon  | 0.026      | 0.84 |
| CRP            | -0.08      | 0.56 |
| PRO-BNP        | 0.06       | 0.64 |
| EF             | -0.05      | 0.68 |

EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein

LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein,pro-BNP:Beyin natriüretik peptit

\*p<0.05

#### 4.7 RETİNOPATİSİ OLAN/OLMAYAN VAKA VE KONTROL GRUPLARININ ANGIOTATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Retinopati hasta grubunun 16'sında (%51.6), kontrol grubunun da 16'sında (%53.3) mevcuttu. Hasta grubunda retinopatisi olanlarda angiotatin düzeyi ortalaması 127.74±84.83, retinopatisi olmayanlarda angiotatin düzeyi

ortalaması  $139.13 \pm 73.56$  idi. Kontrol grubunda, retinopatisi olanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $132.61 \pm 72.23$ , retinopatisi olmayanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $109.23 \pm 71.90$  idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki retinopati komplikasyonu ile angiostatin düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.57$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12** Retinopatisi olan/olmayan katılımcılar ile angiostatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| Retinopati | Grup    | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması(pg/ml) | SS    | p    |
|------------|---------|----------|-------------------------------|-------|------|
| Var        | Hasta   | 16       | 127.74                        | 84.83 | 0.57 |
|            | Kontrol | 16       | 132.61                        | 72.23 |      |
| Yok        | Hasta   | 15       | 139.13                        | 73.56 |      |
|            | Kontrol | 14       | 109.23                        | 71.9  |      |

SS:Standartsapma

#### 4.8 NEFROPATİSİ OLAN/OLMAYAN VAKA VE KONTROL GRUPLARININ ANJİOSTATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nefropati hasta grubun, 15'inde (%48.4), kontrol grubunun ise, 16'sında (%53.3) mevcuttu. Hasta grubunda nefropatisi olanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $131.44 \pm 86.46$ , nefropatisi olmayanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $134.95 \pm 72.99$  idi. Kontrol grubunda, nefropatisi olanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $132.61 \pm 72.23$ , nefropatisi olmayanlarda angiostatin düzeyi ortalaması  $109.23 \pm 71.90$  idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki nefropati komplikasyonu ile angiostatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.62$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13** Nefropatisi olan/olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiostatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| Nefropati | Grup    | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması(pg/ml) | SS    | p    |
|-----------|---------|----------|-------------------------------|-------|------|
| Var       | Hasta   | 15       | 131.44                        | 86.46 | 0.62 |
|           | Kontrol | 16       | 132.61                        | 72.23 |      |
| Yok       | Hasta   | 16       | 134.95                        | 72.99 |      |
|           | Kontrol | 14       | 109.23                        | 71.9  |      |

SS:Standart sapma

#### 4.9 KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN/OLMAYAN VAKA VE KONTROL GRUPLARININ ANGIOSTATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Koroner arter hastalığı, hasta grubun 12' sinde (%38.7), kontrol grubunun ise 11'inde (%36.7) mevcuttu. Hasta grubunda koroner arter hastalığı olanlarda angiotatin düzeyi ortalaması  $138.07 \pm 88.50$ , koroner arter hastalığı olmayanlarda angiotatin düzeyi ortalaması  $130.21 \pm 73.81$  idi. Kontrol grubunda, koroner arter hastalığı olanlarda angiotatin düzeyi ortalaması  $144.34 \pm 84.12$ , koroner arter hastalığı olmayanlarda angiotatin düzeyi ortalaması  $108.59 \pm 62.31$  idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki koroner arter hastalığı komplikasyonu ile angiotatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.64$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14** KAH olan/olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| KAH | Grup    | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması(pg/ml) | SS    | p    |
|-----|---------|----------|-------------------------------|-------|------|
| Var | Hasta   | 12       | 138.07                        | 88.5  | 0.64 |
|     | Kontrol | 11       | 144.34                        | 84.12 |      |
| Yok | Hasta   | 19       | 130.21                        | 73.81 |      |
|     | Kontrol | 19       | 108.59                        | 62.31 |      |

KAH:Koroner arter hastalığı,SS:Standart sapma

#### 4.10 DM'E YÖNELİK TEDAVİ ALAN/ALMAYAN HASTALAR İLE KONTROL GRUBUNUN ANGIOSTATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DM hastalığı tanısı sadece katılımcılardan hasta grubunda olması nedeniyle diyabetik tedavi kullanımı sadece vaka grubunda mevcuttu.

#### 4.10.1 İnsülin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda 17 (%54.8) kişi insülin kullanmaktaydı. İnsülin kullanan hasta grubunda angiotatin düzeyi ortalaması  $134.65 \pm 72.09$ , insülin kullanmayan hasta grubunda  $131.76 \pm 87.29$  ve kontrol grubunda ise  $121.70 \pm 71.81$  idi. İnsülin kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.78$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15** İnsülin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin karşılaştırılması

| Değişken                       | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması (pg/ml) | Standart sapma | p    |
|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|------|
| İnsülin tedavisi alan hasta    | 17       | 134.65                         | 72.09          | 0.78 |
| İnsülin tedavisi almayan hasta | 14       | 131.76                         | 87.29          |      |
| Kontrol grubu                  | 30       | 121.7                          | 71.81          |      |

#### 4.10.2 Meglitinid grubu DM tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda 3 (%9.7) kişi meglitinid kullanmaktaydı. Meglitinid kullanan hasta grubunda angiotatin düzeyi ortalaması  $116.73 \pm 50.44$ , meglitinid kullanmayan hasta grubunda  $135.02 \pm 81.35$  ve kontrol grubunda ise  $121.70 \pm 71.81$  idi. Meglitinid kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.87$ ) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Meglitinid tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| Değişken                        | Sayı (n) | Anjiostatin ortalaması (pg/ml) | Standart sapma | p    |
|---------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|------|
| Meglitinid tedavisi alan hasta  | 3        | 116.73                         | 50.44          | 0.87 |
| Meglinid tedavisi almayan hasta | 28       | 135.02                         | 81.35          |      |
| Kontrol grubu                   | 30       | 121.7                          | 71.81          |      |

#### 4.10.3 Sulfonilüre grubu oral antidiyabetik tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda 9 (%29) kişi sulfonilüre grubu DM ilacı kullanmaktaydı. Sulfonilüre grubu DM ilacı kullanan hasta grubunda angiotatin düzeyi ortalaması  $150.3 \pm 31.8$ , sulfonilüre grubu DM ilacı kullanmayan hasta grubunda  $135.2 \pm 33.06$  ve kontrol grubunda ise  $121.70 \pm 71.81$  idi. Gliklazid kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.19$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Sulfonilüre grubu oral antidiyabetik tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiotatin düzeylerinin ortalamasının karşılaştırılması

| Değişken                           | Sayı (n) | Anjiostatin Ortalaması (pg/ml) | Standart sapma | p    |
|------------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|------|
| Sulfonilüre tedavisi alan hasta    | 9        | 150.3                          | 31.8           | 0.86 |
| Sulfonilüre tedavisi almayan hasta | 22       | 135.2                          | 33.06          |      |
| Kontrol grubu                      | 30       | 121.7                          | 71.81          |      |

#### 4.10.4. Metformin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun Angiostatin Düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda 7 (%22.6) kişi metformin kullanmaktaydı. Metformin kullanan hasta grubunda angiostatin düzeyi ortalaması  $110.60 \pm 66.03$ , metformin kullanmayan hasta grubunda  $139.86 \pm 81.79$  ve kontrol grubunda ise  $121.70 \pm 71.81$  idi. Metformin kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiostatin düzeyi arasındaki korelasyon incelemesinde fark bulundu fakat ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.71$ )(Tablo 4.18).

**Tablo 4.18** Metformin tedavisi alan/almayan hastalar ile kontrol grubunun angiostatin düzeyi ortalamasının karşılaştırılması

| Değişken                         | Sayı (n) | Anjiostatin Ortalaması (pg/ml) | Standart sapma | p    |
|----------------------------------|----------|--------------------------------|----------------|------|
| Metformin tedavisi alan hasta    | 7        | 110.6                          | 66.03          | 0.71 |
| Metformin tedavisi almayan hasta | 24       | 139.9                          | 81.79          |      |
| Kontrol grubu                    | 30       | 121.7                          | 71.81          |      |

## 5 TARTIŞMA

DM, sitokin ve growth faktör salınımının eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon durumunda birçok inflamatuvar mediatörler (IL-1, IL -6, TNF- $\alpha$  vb) salınmakta ve anjiyogenik stimulusa neden olmaktadır (56). Çalışmamızda inflamasyonu gösteren sedimentasyon ve CRP açısından değerlendirme yaptığımızda, angiostatin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Kalp yetmezliğinde, kalbin kompansementasyonundaki bozukluk, düşük kalp debisi ile venöz konjesyonun diğer organlarda oluşturduğu hasara bağılı olarak inflamatuvar belirteçlerin kan düzeyleri normal sınırlarda bile olsa inflamatuvar bir süreç vardır. Çalışmamızdaki tüm katılımcılarımızın kalp yetmezliği tanısının olması nedeniyle, tüm hastalarda belirteçler normal bile olsa bir inflamasyon söz konusu olması nedeniyle anlamlı ilişki tespit edemediğimizi değerlendirdik.

Anemi, hemoglobin, hematokrit veya kırmızı kan hücre düzeylerinden biri veya daha fazlasının düşüklüğünü nedeniyle oksijen dengesini düzenleyen HIF-1'in aktivasyonu nitrik oksit sentetaz-1,3, damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörleri kodlayan genleri uyarır. VEGF endotel hücre çoğalmasını uyarır ve sonuçta yeni kapiller ağı oluşur. Bu nedenle anjiyogenez bir şekilde oksijen homeostazına bağılı olmaktadır. Hipoksemi inflamasyonun karakteristik sonucudur. DM'de kronik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle hipoksiyi ve beraberinde ona bağılı anjiyogenezi tetiklemektedir (56). Çalışmamızda hemoglobin, hematokrit düzeyleri ile angiostatin düzeyi ortalaması arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum literatürle uyumlu olmayıp daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Radziwon-Balicka ve arkadaşları, sağlıklı insan plateletlerinin angiostatin ürettiklerini ve platelet kümeleşmesi sonucunda aktif formda salındığını tespit etmişlerdir (57). Çalışmamızda platelet düzeyi ile

angiostatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu durum katılımcılardan aktif trombüsü saptanan hasta olmamasına bağlı olabilir.

Xi ve arkadaşları, koroner anjiyografi uygulanan 311 hastada yaptıkları çalışmada pro-BNP'nin, anjiyogenezi stimüle ettiğini gözlemlemiştir (58). Pro-BNP düzeyinin artmasının kollateral oluşumunu artırdığını ve pro-BNP yüksekliği olan hastalarda daha düzenli kollateral oluştuğunu izlemişlerdir. Çalışmaya bağlı olarak, anti-anjiyogenik etkisi olan angiostatin ile pro-BNP arasında negatif yönde bir ilişki olmasını beklerken, angiostatin ile Pro-BNP arasında anlamlı bile korelasyon tespit edilmedi. Pro-BNP kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak yükselmektedir. Çalışmamızda tüm vaka ve kontrol gruplarının kalp yetmezliği tanısı olması nedeniyle ve kalp yetmezliğine bağlı olarak pro-BNP düzeylerinde yükseklik olması nedeniyle anlamlı bir ilişki gözlenemediği değerlendirilmektedir.

Patel ve arkadaşlarının, 102 kalp yetmezlikli ve 110 sağlıklı katılımcı üzerinde anjiyogeneze stimülasyonu yapan angiogenin düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, anjiyogenin düzeyinin kalp yetmezliği (NYHC-sınıflamasına göre) evresi arttıkça, anjiyogenin düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir (59). Çalışmamızda EF ile angiostatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubunun olmamasına bağlanmıştır.

Papathanassiou ve arkadaşlarının 28 DM'li hastada yaptıkları çalışmada, sülfonilürelerin endotel üzerinde etkileri olmadığı tespit edilmiştir (59). Çalışmamızda sülfonilüre alan grupta angiostatin düzeyi ortalamasının, diğer tedavilerden alan gruba göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bu durum klinik olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olup, sülfonilüre dışında tedavi alan DM'li hastalarda aldıkları tedavinin endotel fonksiyonu üzerine etkili olduğu değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda polikistik over sendromu tanısı olan bayanlarda metforminin, VEGF ve proanjiyogenik faktörleri baskılayarak antianjiyogenik etki gösterdiği gösterilmiştir. Soraya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metforminin, VEGF-A mRNA salınımını azaltarak antianjiyogenik etkisi



olduğu gösterilmiştir (60). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Angiostatin düzeyinin yüksekliği koroner kollateral damarlanmanın hasarlanmasına neden olduğundan, metformin alan 7 katılımcının angiostatin düzeyi ortalamasının, diğer gruplara göre daha düşük düzeyde olmasının, bozuk anjiyogenez etkisinden koruyuculuğuna bağlı olabilir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, bu durum hasta sayısının yetersiz olmasıyla ilgili olabilir.

Siervo ve arkadaşlarının 151 kilo fazlalığı olan ve 113 normal kilolu katılımcı üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, VKİ artışı ile damar anjiyogenez dengesinin direk ilişkili olduğunu bulmuşlardır (61). Çalışmamızda VKİ ile angiostatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Katılımcılardan sadece 9 (%14.7)'nin kilo fazlalığı olması nedeniyle anlamlı fark bulunamadığı değerlendirilmiştir.

Praidou A. ve arkadaşları retinopatisi olan ve olmayan hastalardaki değerlendirmeleri sonrası, mevcut diyabetik retinopatinin anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler arasındaki dengenin anjiyogenez yönünde bozulmasına bağlı olarak geliştiğini göstermişlerdir (62).

Ambati ve arkadaşları (63)'nin çalışmasında, diyabetik retinopatisi olan hastalarda bugüne kadar sadece laser foto koagülasyonu, fine-needle distemisi ve fotodimal yöntemlerle korneada yeni oluşan damarlanmayı etkilemek mümkünken, angiostatin ile korneadaki yeni damarlanma inhibe edilmiş hem de diğer yöntemlerle sağlanamayan damar rejenerasyonu görülmüştür. Angiostatinin etkinliğinin gösterilmiş olduğu bu çalışma sonucunda normalde diyabetik retinopati etyopatogenezinde yer alan anjiyogenez artışının, antianjiyogenik bir ajan olan angiostatin uygulaması ile engellenebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda 16 (%53.3) diyabetik retinopatisi olan hasta mevcuttu. Diyabetik retinopatisi olanlarda angiostatin düzeyi diyabetik retinopatisi olmayan hastalardan daha düşük düzeyde saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. Bu durum bizim hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlanabilir.

Nakagawa ve arkadaşlarının diyabetik nefropatili hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların böbrek biyopsilerini almışlardır. Biyopsi sonuçlarına göre, glomeruler anjiyogenezin anjiyogenetik faktörler yönünde bozulmasına bağlı olarak, glomeruler kapiller yoğunlukta ve efferent arteriollerde artış olduğu gözlenmiştir (64). Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da diyabetik nefropatiden antianjiyogenetik (örneğin; angiostatin, endostatin, tumstatin gibi) faktörlerin düzeylerindeki azalmanında sorumlu olacağı üzerinde durulmaktadır (65).

Zhang ve arkadaşlarının streptozosin uygulaması ile tip 1 DM oluşturdukları çalışmada angiostatin tedavisi uygulanması ile kan glukoz düzeyi yüksekliğine bağlı salınımı artan VEGF ve TGF- $\beta$ 'nın baskılanması ile diyabetik nefropatinin tedavisinin mümkün olabileceği gösterilmiştir (65). Çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan 15 hastanın angiostatin düzeyleri, diğer katılımcılara göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Gruplar arasında fark olmasına rağmen klinik olarak anlamlı değildi. Bizim hasta grubumuzun ve kontrol grubumuzun yani katılımcıların tamamında kalp yetmezliği tanısı olması, yaş ortalamalarının yüksek olması nedeniyle angiostatin düzeyleri etkilenmektedir. Bu nedenle farkın anlamlı olmadığı değerlendirilmektedir.

Chung ve arkadaşlarının koroner arter bypass greft operasyonu planlanan 32 DM'li hasta, 32 DM'si olmayan toplam 64 katılımcının internal mammarian arterlerindeki angiostatin sentezine neden olan MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini ölçtükleri çalışmada angiostatin, MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri DM'li grupta yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak da DM'li hastalardaki bozulmuş anjiyogenezdeki patolojinin VEGF inhibisyonuna neden olan angiostatin düzeyindeki yüksekliğe bağlı olduğu tespit edilmiştir (66).

Gui ve arkadaşlarının 42'si DM tanısı olan, 57'si DM tanısı olmayan toplam 99 angina pectorisli hastada ve 36 sağlıklı kontrol grupta, serum VEGF, angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2), angiogenin, angiostatin, FGF ve platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) düzeylerini inceledikleri çalışmada sadece VEGF ve Ang-2 düzeylerinin tüm unstabil angina pectorisi olan hastalarda arttığı, düzeylerinin DM'den etkilenmediği

tespit edilmiştir. Diğer faktörlerin DM ve DM'si olmayan grupta değişmediği gösterilmiştir (67). Çalışmamızda diyabetik kalp yetmezliği olan hasta grubu ile DM'si olmayan kalp yetmezliği tanısı olan katılımcılardan oluşan kontrol grubu arasında angiotatin düzeyleri açısından yapılan değerlendirmeler sonrasında, diyabetik kalp yetmezliklilerde angiotatin düzeyi daha yüksek saptandı ama istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. Bu durum yapılan çalışmalardan da anlaşılabacağı üzere kalp kası, endotel hücresi gibi dokularda angiotatin düzeyine bakılması daha net bilgi vermektedir. Çalışmamızda angiotatin düzeyine serumda bakılmış olması ve sağlıklı bir kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemediği düşünülmektedir.

Neel ve arkadaşlarının koroner arter bypass operasyonu planlanan 10 adet tip 2 DM tanısı olan ve 11 adet DM tanısı olmayan hasta üzerinde kalp kası angiotatin ile endostatin salınım düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada HbA1c düzeyi ile endostatin düzeyi arasında pozitif korelasyon varken, angiotatin arasında korelasyon saptanmamış ve glukoz düzeyi ile angiotatin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Koroner revaskülarizasyon ile kalp kası angiotatin ile endostatin salınım düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttur. Çalışma sonucunda koroner arter hastalığının ve periferik arter hastalığının anjiyogenezdeki probleme bağlı olarak prognozlarının DM'li hastada daha kötü olmasının nedeni olarak angiotatin ve endostatin düzeylerindeki yükseklik olduğu belirlenmiştir. Tedavi de hedef olarak angiotatin ve endostatinin, DM'li hastalarda yaşam üzerine pozitif etkisi olacağı düşünülmüştür (68). Çalışmamızda da angiotatin düzeyi ile HbA1c düzeyi ile angiotatin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmadı ama glukoz düzeyi ile angiotatin arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VA-DT çalışmalarında yaşlı ve DM süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün kalp damar hastalığı olay riskini artırdığı ve risk artışının kan şekeri düzeylerinde düşme ile ilişkili olduğu gösterilmiş (69) olup

Çalışmamızın sonuçlarından olan glukoz ile angiostatin arasındaki negatif korelasyon bu literatürle uyumlu olarak değeriendirilmiştir.

#### **5.1. ÇALIşMANIN KISITLIKLARI**

- 1- Literatürdeki diğeri çalışmalar ile kıyaslandığında katılımcı sayısının daha fazla olması daha uygun olabilirdi.
- 2- Sağlıklı bir kontrol grubumuzun olması daha uygun olabilirdi.
- 3- Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamasının çok yüksek olması nedeniyle sonuçlarımızın etkilenmesine neden olmuş olabilir. Daha genç katılımcıların olması daha uygun olabilirdi.
- 4- Anjiyogenezin enflamasyondan etkilenmesi nedeniyle, enflamasyon durumunu net olarak ortaya koymak amacıyla sedimentasyon ve CRP'den daha duyarlı olan HsCRP'yi kullanmamız daha uygun olabilirdi.
- 5- Vaka ve kontrol gruplarının çalışmaya alındıkları dönemde böbrek yetmezliği tablolarının olması sonuçlarımızın etkilenmesine neden olmuş olabilir. Böbrek yetmezliği olmayan katılımcıların alınması daha uygun olabilirdi.

## 6 SONUÇ

- 1- Diyabetik kalp yetmezliği ile diyabetes mellitus tanısı olmayan kalp yetmezliği hastalarının angiotatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 2- Yaş ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 3- VKİ ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 4- Angiotatin düzeyi ortalamaları iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık göstermedi.
- 5- Vaka grubunda açlık kan şekeri düzeyi ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.
- 6- HbA1c düzeyi ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 7- İnflamasyon belirteci olan sedimentasyon ve crp ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 8- Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 9- Platelet düzeyi ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 10- Pro-BNP düzeyi ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 11- Vaka ve kontrol gruplarının EF düzeyleri ile angiotatin düzeyi ortalaması arasında ilişki saptanmadı.
- 12- Retinopatisi olan ve olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

- 13- Nefropatisi olan ve olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 14- KAH olan ve olmayan vaka ve kontrol gruplarının angiotatin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 15- Bazal insülin tedavisi kullanan hastalar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 16- Meglitinid grubu DM tedavisi kullanan hastalar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 17- Sulfonilüre grubu DM tedavisi kullanan hastalar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 18- Metformin tedavisi kullanan hastalar ile kullanmayan katılımcılar arasındaki angiotatin düzeyi ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
- 19- Bizim çalışmamız sadece diyabetes mellitus tanısı olan, ek tanısı olmayan hastalarda olmamakla beraber angiotatin kan düzeyinin diyabetes mellituslu hastaların tanı, tedavi ve klinik takibinde kullanılmasında etkili olmadığını düşünmekteyiz. Ancak bu konunun daha iyi irdelenmesi için diyabetes mellituslu hastalarda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7 KAYNAKLAR

- 1- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Diabetes Care 1993;16:434-444
- 2- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. Diabetes. 1974;23:105-111
- 3- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-234
- 4- Donahue RP, Orchard TG,. Diabetes mellitus and macrovascular complications; An epidemiological perspective. Diabetes Care 1992;15:1141-1155
- 5- ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 2011;34(Suppl.1):S15-S24.
- 6- Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihcesi. Aktuel tip dergisi 1996; 7:497-499.
7. Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997.
8. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.

- 9- Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Lifetime risk for DM in the United States. JAMA 2003;1884-1890
- 10- Satman İ, Yılmaz T, Şengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar İ, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsıdag K, Kalaca S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2011; 25: 1551-1556
- 11- Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007
- 12- Laakso M. Tip 2 DM'nin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, 2003, İstanbul, pp: 2-12.
- 13- World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study group. Technical report series 727, Geneva, 1985.
- 14- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the expert Committee on the diagnosis and classification off diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S5-S20
- 15- Michael Khan BSc, MBBS, MRCP, PhD, Stella Pelengaris BSc, PhD. Lipids and Diabetes, Current Medical literature 2004; 1-5
- 16- Aslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları, 1. baskı. Güneş Kitabevi, 2012; 2: 2279-2295
- 17- Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379



- 18- ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007.Diabetes Care 2011;34(Suppl.1):S31-S36.
- 19- ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007.Diabetes Care 2011;34(Suppl.1):S107-S128
- 20- Bağriacık, N., Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım, Tedavi Konsensus El Kitabı, Novo Nordisk Diabet Servisi Yayınları, İstanbul
- 21- Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed.Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86
- 22- Corakcı A. Diyabetik nefropati patogenezi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji 2003;1:223-231
- 23- Cooper ME. Pathogenesis, Prevention, and treatment of diabetic nephropathy. Lancet1988;352:213-219
- 24- Candeęer Yılmaz, Temel Yılmaz, Sazi Imamoęlu. Diyabetic Nefropati. In: Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 139-144
- 25- Alello LM, Cavallerano JD: Ocular Complications of diabetes mellitus in: Joslin's Diabetes Mellitus. Eds:CR kahn, GC Weir, Lea & Febigen, 13 thed, Philedelphia, Baltimore, 771-773 1994
- 26- Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease.Çevirenleri: V.Cesur, N.Kemal, 1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi.Ankara 1992 Cidl 2.
- 27- Osterby R, Gundersen HJG: Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1 early abnormalities. Diabetologia 1990; 33:407-10.

- 28- Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease of Diabetics. *Diabetologia* 1990;33:447-481
- 29- Beisswenger PJ, Spiro RG. Studies on the human glomerular basement membrane and alterations in diabetes: Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 36:374-81, 1987
- 30- Modan M, Haklin H, Almong S et al. Human endothelial cells growth factor: Cloning nucleotide sequence and chromosome localization. *Science* 233:541-5, 1986
- 31- Bucala R, Mitchell R, Arnold K, et al. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 1995;270:10828-10832
- 32- Howard BV, Abbott WF, Beltz WF, et al. The effect of non-insulin dependent diabetes on very low density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in men. *Metabolism* 1987;36:870-877
- 33- West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983;6:361-369
- 34- Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: Basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996; 45(suppl):27S-30S
- 35- Enrique Caballero MD, Howard R. Horn MD. Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, CME activity

- 36- Garcia MJ, McNamara PM, Gorden T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105-111.
- 37- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
- 38- Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol*. 1994;19:62-101.
- 39- Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma Insulin levels. The Paris Prospective Study, 10 years later. *Horm Metab Res Suppl*. 1985;15:41-46
- 40- Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-Insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97:22-28
- 41- Kim SK, Zhao ZS et al. Left-ventricular diastolic dysfunction may be prevented by chronic treatment with PPAR-alpha or -gamma agonists in a type 2 diabetic animal model: *Diabetes Metab Res Rev* 2003;Nov-Dec;19(6):487-93
- 42- Stratton, I.M.; Adler, A.I.; Neil, H.A.; Matthews, D.R.; Manley, S.E.; Cull, C.A.; Hadden, D.; Turner, R.C.; Holman, R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med.J.*, 2000, 321, 405-12

- 43- Yin JH, Yang DI, Ku G, Hsu CY. iNOS expression inhibits hypoxia-inducible factor-1 activity. *Biochem Biophys Res Commun.*2000;279:30–4
- 44- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.*2002;287:2570–81
- 45- Patan S.,Vasculogenesis and angiogenesis.*Cancer,Treat.Res.*, 117,3-32, 2004
- 46- Wickström, SA., Alitalo, K., Keski, J.,An Endostatin-derived Peptide Interacts with Integrins and regulates Actin Cytoskeleton and Migration of Endothelial Cells,*The Journal of Biological Chemistry*, 279, 20178-20185,2004.
- 47- Hwang JJ.,Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Activity by Small Molecules,*Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 159, 79-113, 2007
- 48- Distler JW, Hirth A, Kurowska-Stolarska M,et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 2003;47:149-61
- 49- Konukoglu D, Turhan MS. Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi. *Cerrahpasa Tıp Dergisi* 2005; 36(1):42-48
- 50- Andriana N., Klemens A., Moritz C. Wyler B., Dimitrios P.,Elisabeth K., Francis X. McGowan, Marsha M, Pedro N., Endogenous Angiogenesis Inhibitors Prevent Adaptive Capillary Growth in Left Ventricular Pressure Overload Hypertrophy*Ann Thorac Surg* 2012;94:1509–18

- 51 - Javaherian K, Lee TY, Tjin Tham Sjin RM, Parris GE, Hlatky L. Two Endogenous Antiangiogenic Inhibitors, Endostatin and Angiostatin, Demonstrate Biphasic Curves in their Antitumor Profiles. Dose Response. 2011;9(3):369-76.
- 52- Zhao G, Yan W, Chen E, Yu X, Cai W Numerical simulation of the inhibitory effect of angiostatin on metastatic tumor angiogenesis and microenvironment. Bull Math Biol. 2013 Feb;75(2):274-87.
- 53- Radziwon-Balicka A, Ramer C, Moncada de la Rosa C, Zielnik-Drabik B, Jurasz P. Angiostatin inhibits endothelial MMP-2 and MMP-14 expression: a hypoxia specific mechanism of action. Vascul Pharmacol. 2013 Apr;58(4):280-91
- 54- Koshida R, Ou J, Matsunaga T, Chilian WM, Oldham KT, Ackerman AW, Pritchard KA Jr. angiostatin: a negative regulator of endothelial-dependent vasodilation Circulation. 2003 Feb 18;107(6):803-6
- 55- Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: The Cardiovascular Health Study. Am J Kidney Dis. 2005;46:214–24
- 56- Radziwon-Balicka A, Moncada de la Rosa C, Zielnik B, Doroszko A, Jurasz P Temporal and pharmacological characterization of angiostatin release and generation by human platelets: implications for endothelial cell migration. PLoS One. 2013;8(3):e59281
- 57- Xi WW, Cheng G, Lv S, Gao Q, Bu G, Zhou Y, Xu G. An elevated level of BNP in plasma is related to the development of good collateral circulation in coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011 Dec;18(6):797-802

- 58- Patel JV, Sosin M, Gunarathne A, Hussain I, Davis RC, Hughes EA, Lip GY. Elevated angiogenin levels in chronic heart failure. *Ann Med.* 2008;40(6):474-9
- 59- Papathanassiou K, Naka KK, Kazakos N, et al. Pioglitazone vs glimepiride: differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2009; 205: 221–226
- 60- Soraya H, Esfahanian N, Shakiba Y, Ghazi-Khansari M, Nikbin B, Hafezzadeh H, Maleki Dizaji N, Garjani A. Anti-angiogenic Effects of Metformin, an AMPK Activator, on Human Umbilical Vein Endothelial Cells and on Granulation Tissue in Rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2012 Nov;15(6):1202-9.
- 61- Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Lafusco M, Vetrano F, Wells JC, Stephan BC, Ciullo M. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition.* 2012 Mar;28(3):262-6
- 62- Praidou A, Androudi S, Brazitikos P, Karakiulakis G, Papakonstantinou E, Dimitrakos S. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Sep;6(5):304-12
- 63- Li S, Zhao JH, Luan J, Langenberg C, Luben RN, Khaw KT, et al. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:776–82
- 64- Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, Rivard CJ, Long DA. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2009;58:1471–8.
- 65- Zhang SX, Wang JJ, Lu K, Mott R, Ma J-X: Therapeutic potential of angiostatin in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17: 475–486, 2006

- 66- Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EB. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 99: 140–148, 2006
- 67- Gui C,Li SK,Nong QL,Du F,Zhu LG,Zeng ZY Changes of serum angiogenic factors concentrations in patients with diabetes and unstable angina pectoris.*Cardiovasc Diabetol*.2013 Feb 19;12(1):34
- 68- Neel R. Sodha, Munir Boodhwani,, Richard T. Clements, Shu-Hua Xu, Kamal R. Khabbaz, and Frank W. Sellke. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296: H428–H434, 2009
- 69- ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007.*Diabetes Care* 2011;34(Suppl.1):S42-S45.