

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

PREDİYABETİK DÖNEMDE ENDOTEL AKTİVASYONU VE TROMBOSİT
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Halil GENÇ
Tbp.Bnb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2008

Tbp.Bnb. Halil GENÇ

İÇ HASTALIKLARI B.D.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2008

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

**PREDİYABETİK DÖNEMDE ENDOTEL AKTİVASYONU VE TROMBOSİT
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**Halil GENÇ
Tbp.Bnb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
İç Hastalıkları Bilim Dalı İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Ali Uğur URAL
Prof.Tbp.Kd.Alb.

**ANKARA
2008**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:

“Prediyabetik dönemde endotel aktivasyonu ve trombosit fonksiyonlarının araştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından **İç Hastalıkları Bilim Dalı**’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Tbp.Kd.Alb. A. Uğur URAL

Üye (Başkan) : Prof.Tbp.Kd.Alb. Selahattin ERİKÇİ

Üye : Prof.Tbp.Tuğg. Mustafa KUTLU

Üye : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Abdulgaffar VURAL

Üye : Doç.Tbp.Alb. Bayram KOÇ

Üye : Doç.Tbp.Alb. Refik MAS

Üye : Hv.Tbp.Kd.Alb. Cengiz BEYAN (Yd.)

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM (Yd.)

ONAY:

Tbp.Bnb. Halil GENÇ’in 30.10.2008 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
GATA K. Bil. Yrd.,
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 21 Haziran 2006 gün ve 65 sayılı kararı gereği İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığında yapılmıştır.

Bu çalışmada Prediyabetik dönemde endotel aktivasyonu ve trombosit fonksiyonları incelenmiştir.

Konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen tez yönetmenim Prof. Tbp. Kd. Alb. Ali Uğur URAL 'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemeye olan değerli katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof.Tbp.Kd.Alb. Selahattin ERİKÇİ olmak üzere, Prof.Tbp.Tuğg.M. Tahir ÜNAL' a, Prof.Em. Tbp.Tuğg. İsmail Hakkı KOÇAR' a, Prof.Em.Hv.Tbp.Kd.Alb. Yavuz BAYKAL' a, Doç.Tbp.Alb. Bayram KOÇ' a, Doç.Dz.Tbp.Alb. Fatih BULUCU' ya, Doç.Tbp.Alb. Refik MAS' a, Doç.Dz.Tbp.Alb. Çağatay ÖKTENLİ' ye, Doç.Tbp.Alb. Bilgin CÖMERT' e, Doç.Tbp.Yb.Teoman DOĞRU' ya, Doç.Tbp.Yb. Alper SÖNMEZ' e, Doç.Hv.Tbp.Yb. Levent YAMANEL' e, Doç.Tbp.Bnb. İlker TAŞÇI' ya, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Gökhan ERDEM' e ve bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmamın gerçekleşmesinde büyük destek ve yardımlarından dolayı Yrd.Doç.J.Tbp.Bnb.Serkan TAPAN' a, Suna SİRER, Selma BARIŞ ve Serap SAVAŞÇI' ya da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, uzmanlık öğrenciliğim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşireleri ve klinik personeline de teşekkür ediyorum.

Tüm hayatım boyunca her an yanımda olan anneme, babama ve desteğini esirgemeyen eşime minnet duygularımı ifade etmek isterim.

Halil GENÇ

Tbp.Bnb.

ÖZET

Tbp.Bnb. Halil GENÇ, “Prediyabetik dönemde endotel aktivasyonu ve trombosit fonksiyonlarının araştırılması”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008. Diyabet, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. BGT ve/veya BAG olarak bilinen prediyabet, glukoz intoleransının erken bir evresidir ve tip 2 diyabet gelişimi için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca prediyabet (özellikle BGT) kardiyovasküler risk artışı ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu risk artışı temelde hiperglisemi nedeniyle olmakta olup, ayrıca insülin direnci ve diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkilidir. Ancak bu dönemde mevcut bu riskin temelinde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eş 82 BGT’li olgu ile 85 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Trombosit agregasyonu, kan sCD40L, sP-selectin, vWF ve hsCRP seviyesi ve HOMA-IR indeksi hesaplandı. BGT’li olgularda trombosit agregasyonu ile kan sCD40L(p=0.861), sP-selectin (p=0.429), vWF(p=0.501) ve hsCRP (p=0.053) düzeylerinde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. BGT grubunda HOMA-IR indeksi yüksek saptandı (p< 0.000).

Çalışmaya alınan hastalara dar bir seçim kriteri uygulanarak ek bir hastalığı olmayan izole BGT’li olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışma sonucunda, BGT’de protrombotik durumun oluşmasında trombosit agregasyonu etkilenmemektedir. BGT’li olgularda kan sCD40L, sP-selectin, vWF ve hsCRP seviyeleri değişmemekte ve bu belirteçler aterosklerozun oluşmasında bağımsız risk faktörü olmayabilirler. Bu nedenle konu ile ilgili daha fazla sayıda olgu içeren ve diğer metabolik risk faktörlerinin etkisini de inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Prediyabet, endotel, trombosit

SUMMARY

Gend.MD.Major Halil GENÇ, “Endothelial activation and platelet function in prediabetes”, Gulhane Military Medical Academy, Military Medical School Department of Internal Medicine, Dissertation-Specialization in Medicine, Ankara, 2008. Diabetes mellitus is associated with microvascular and macrovascular complications. Prediabetes, also referred to as IGT and/or IFG, is an early stage of glucose intolerance and also a major risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. In addition, prediabetes (especially IGT) has been associated with an increased risk of cardiovascular disease and mortality. This risk is mainly attributed to hyperglycaemia, insulin resistance and other associated cardiovascular risk factors in prediabetic subjects. However, the mechanisms involved in the development of this proinflammatory and prothrombotic state in prediabetes are not well known.

Eighty-two subjects with IGT and age, sex and BMI matched 85 healthy controls were enrolled in the study. Platelet aggregation, soluble CD40L (sCD40L), soluble P-selectin (sP-selectin), von Willebrand Factor (vWF) and C-reactive protein (hsCRP) levels, HOMA-IR index were determined. Platelet aggregation, sCD40L($p=0,861$), sP-selectin ($p=0,429$), vWF($p=0,501$) and hsCRP ($p=0,053$) levels in prediabetic subjects were not significantly different compared with those in controls. Higher HOMA-IR index was found in IGT group ($p < 0,000$).

Isolated BGT cases with no accompanying disorders were included in the study by applying narrow selection criteria. In conclusion, platelet aggregation may not be involved in the mechanism of the prothrombotic state in BGT. The results of the present study show no alterations in sCD40L, sP-selectin, vWF and hsCRP levels in subjects with IGT, which contribute to the data that IGT alone, might not be an independent risk factor for atherosclerosis. Studies with larger populations may provide further information regarding endothelial activation determinants and platelet function with prediabetes and its interaction with other predictors of atherosclerosis in patients with IGT.

Keywords: Prediabetes, endothelial, platelet

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Trombosit ve Endotel Fonksiyonları	3
2.2. Diyabette Trombosit ve Endotel Fonksiyonları	9
2.3. Prediyabette Endotel ve Trombosit Fonksiyonları	13
GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışma grubu seçimi ve değerlendirme	18
3.2. Değerlendirme	18
3.3. İstatistiksel değerlendirme	21
BULGULAR	21
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ve Tanıtıcı Bulgular	22
TARTIŞMA	22
SONUÇ	26
KAYNAKLAR	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGEs	: İleri glikilizasyon son ürünleri
ADP	: Adenozin difosfat
AT-1	: Anjiotensin-1
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
CD40L	: CD40 ligand
DM	: Diyabetes Mellitus
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
FPI	: Doku faktör yolu inhibitörü
hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NFkB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NGT	:Normal glikoz toleransı
oxLDL	: Okside düşük dansiteli kolesterol
PAI-1	: Plasminojen aktivatör-inhibitor 1
PECAM	: Platelet endotel hücre adezyon molekülü
ROS	: Reaktif oksijen kökleri
SMCs	: Düz kas adale hücreleri
sP-Selektin	:Soluble P-selektin
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
TF	:Doku faktörü
tPA	: Doku plazminojen aktivastör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
vWF	: von Willebrand faktör

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 3.1.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri	20
Tablo3.1.2. Araştırmaya dahil olmama kriterleri	21
Tablo 4.1.1. Çalışmada değerlendirilen olguların zellikleri	22

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM); insülin sekresyonu ve/veya insülin etkisindeki bozulma sonucunda gelişen, kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabete bağlı kronik hiperglisemi bir çok organ ve sistemde (kalp-damar, beyin, göz, böbrek ve sinir sistemi) fonksiyon bozukluğu veya yetmezliğe yol açarak önemli bir sakatlık ve ölüm nedeni olmaktadır (1).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda görülen sakatlık ve ölümün en önemli nedenidir. Diyabet; koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı riskini 2-4 kat arttırmaktadır (2). Bu artış diğer risk faktörlerinden bağımsız olup diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında hipertansiyon, mikroalbuminüri, obezite, sigara kullanımı ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte aditif etki göstermektedir.

Diyabetik hastalarda görülen kardiyovasküler riskindeki artışın temelinde başlıca rol oynayan faktörler ateroskleroz ve trombozdur (1). İskemik koroner ve serebrovasküler olayların çoğu aterosklerotik plağın parçalanması, trombosit aktivasyonu ve intravasküler trombozdan kaynaklanan damar tıkanıklığı sonucu ortaya çıkmaktadır (3). Vasküler sistemin bütünlüğünü ve açıklığını sağlayan trombosit ve endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinoliz gibi birçok sistem diyabette bozulmaktadır. Diyabetik hastalarda endotel aktivasyonu ve trombosit fonksiyonları birçok yönden değişikliğe uğramıştır. Bunlar arasında endotel disfonksiyonu, CD40 ligand, P-selektin ve tromboksan A2 ekspresyon ve sekresyonunda artma, trombosit döngüsünde hızlanma ve trombosit agregasyonunda artma yer almaktadır (4,5). Tip 2 diyabet oluşmadan önce uzun bir prelinik dönem (prediyabetik dönem) söz konusudur. Bu dönemde glukoz metabolizmasındaki bozukluklara sık olarak insülin direnci sendromunun (veya metabolik sendrom) diğer komponentleri de (hipertansiyon, obezite, dislipidemi, hiperürisemi, hiperkoagülabilitate, fibrinolizde azalma) eşlik etmektedir (6).

Hiperglisemi; kardiyovasküler olaylar için devamlı bir risk faktörüdür. Yani glukoz düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık sıklığı arasında lineer bir ilişki söz konusudur (7). Bu risk artışının henüz diyabet gelişmeden önce

(prediyabetik dönemde) başladığı gösterilmiştir. Yani prediyabetik dönem kardiyovasküler olaylar yönünden yüksek risk taşımaktadır (8). Ancak bu dönemde mevcut bu riskin temelinde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

1.1 Araştırmanın Amacı

Günümüzde tüm dünyada mevcut diyabetli hasta sayısının 170 milyon dolayında olduğu ve bu sayının 2030 yılına dek iki katına ulaşacağı tahmin edilmektedir (9). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasının (TURDEP) sonuçlarına göre ülkemizde diyabet görülme sıklığı %7.2, glukoz tolerans bozukluğu sıklığı ise %6.7'dir (10). DM sıklığındaki bu artış, sağlık harcamalarında da oluşturacağı yük nedeniyle, prediyabetik dönemin daha iyi anlaşılmasını ve diyabet gelişimini önlemeye yönelik stratejiler geliştirilmesini zorunlu hale getirmektedir.

Prediyabetik dönem (bozulmuş açlık glukoz ve/veya bozulmuş glukoz toleransı); henüz aşikar diyabet gelişmeden önce başlayan, yıllarca sürebilen, çoğu zaman klinik belirti vermeyen, ancak hiperglisemiye bağlı kronik kardiyovasküler komplikasyonların başladığı ara bir durumdur (6). Sıklığı hemen hemen diyabete yakın düzeydedir. Hem diyabet hem de prediyabet, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli birer risk faktörüdür. Günümüzde prediyabetik dönem (klinik bir yakınmaya yol açmadığı için) sıklıkla gözden kaçmakta ve bu olgularda diyabet gelişimi ile birlikte çoğu zaman kardiyovasküler komplikasyonlar da başlamış olmaktadır. Yine prediyabetik olgularda kardiyovasküler mortalitenin normal glukoz toleransı olan olgulara göre belirgin bir şekilde arttığı bilinmektedir (11).

Prediyabetik olguların tedavisinde güncel yaklaşım; yaşam biçimi değişikliklerinin (diyet ve egzersiz) uygulanmasıdır. Yine bu dönemde önerilen ve kardiyovasküler olaylar yönünden primer koruma sağlayacak bazı tedavi seçenekleri de bulunmaktadır (12). Bu çalışmada prediyabetik dönemde endotel aktivasyonu ve trombosit fonksiyonlarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bilgilerin prediyabetik dönemde önerilen tedavi yöntemlerini etkileyebileceği ve diğer bazı tedavi

alternatiflerini (primer koruma yönünden aspirin gibi) (13) gündeme getirebileceği düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Endotel ve Trombosit Fonksiyonları

2.1.1. Normal Endotel fonksiyonları

Endotel kan ve doku arasında pasif bir bariyer olmaktan ziyade değişik uyarılara cevap veren dinamik bir organdır. Kan damarının hemostaz, tromboz ve inflamasyonun kontrolünde kritik fonksiyonları vardır (14). Endotel hücreleri kanın akıcılığını sağlar, ayrıca kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenler. Endotel hücreleri, özel uyarılara cevap olarak hemostazın bütün basamaklarında rol oynayan pıhtılaşmayı düzenleyici molekülleri üretilip, düzenleyebilirler (15). Endotel hücreleri, endotel hasarına yanıt olarak; çoğu protrombotik olan, proinflamatuvar lökosit yapışma moleküllerini salgılar (14). Arter duvar yapısı 3 tabakadan oluşmaktadır; içten dışa doğru intima, media ve adventisya tabakaları.

İntima

Damar lümeni içinde endotel hücrelerinin yaptığı ince bir tabakadan oluşur. İntima tabakası özellikle geniş arterlerde ve orta büyüklükteki arterlerde belirgin olup kapillerlerde yoktur. Endotel hücrelerinin metabolik ve sentez fonksiyonları vardır. Ayrıca, kan akımının düzenlenmesinde, trombüslerin önlenmesinde, damar direncinde, immün ve inflamatuvar olayların regülasyonunda, damar duvarındaki diğer hücrelerin büyümelerinin düzenlenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir.

Media

Damar duvarının en kalın tabakası olup en önemli bileşeni düz kas hücreleridir. Bu hücrelerin kollajen, elastin ve proteoglikan sentez fonksiyonu vardır. Bu nedenle derinin fibroblastlarına benzerler. Aynı zamanda fibroblastlar gibi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) için reseptörleri bulundurlar. Damar cidarında kontraksiyon ve dilatasyon meydana getirerek, lümen yoluyla kan akımının düzenlenmesini sağlamaktadır.

Adventisya

Eksternal bir kılıf olup kollajen, elastik lifler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar yer almaktadır. Bu tabaka, media tabakasının dış kısmının beslenmesini sağlayan yoğun bir vasküler yapı içerir.

Endotel hücreleri bölünme, göç etme ve angiogenezis sırasında yeni damar oluşumunu başlatabilme yeteneğine sahiptir (16). Normal endotel hücreleri; trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (17). Endotel hasarlanırsa veya inflamatuvar durum meydana gelirse, endotel prokoagülan özellik kazanabilir.

Endotel hücreleri, koagülasyon inhibisyonunu dört farklı mekanizma ile yapar (16,17).

1) Endotel yüzeyindeki trombomodulin trombinin bağlar. Bu kompleks trombinin koagülan özelliğini inhibe eder ve trombinin protein C ye afinitesini artırır ve protein C yi aktive eder.

2) Esas olarak endotel hücreleri tarafından sentezlendiği düşünülen protein S, protein C'nin ko-faktörü olarak rol oynar. Aynı zamanda aktive protein C olmadan da antikoagülan özellik taşır. Protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini inhibe eder ve faktör Va ve VIIIa ile doğrudan etkileşir.

3) Heparan sulfat proteoglikanlar endotelin luminal yüzeyine ve subendotel bölgelerine salınır. Heparan sülfat antitrombine bağlanarak aktive eder. Böylece prokoagülan olan trombin, faktör Xa ve faktör IX a'nın inaktivasyonunu hızlandırır.

4) Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Endotel hücrelerinin apikal granüllerinde bulunduğu gösterilmiştir. Doku faktörü-faktör VIIa-faktör –Xa kompleksi, TFPI tarafından inhibe edilir. TFPI-2, anneksin V ve protease neksins 1 ve 2 de endotele bağlı antikoagülan rol oynayabilirler (16).

Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörün (tPA) ana kaynağıdır (16,18). Egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, venöz basınçta artış ve trombin, plazminojen aktivasyonu ile birlikte tPA salınımına neden olur.

Endotel disfonksiyonu

Kanın akıcı konumda tutulabilmesi ve koagülasyonun inhibisyonu için sağlam bir endotel gereklidir. Endotel zedelendiğinde antikoagülan fonksiyonları hızla azalarak prokoagülan özellik kazanır. Ayrıca, doku hasarı veya vasküler patoloji endotel altındaki matriksin açığa çıkmasına, trombositlerin bağlanarak aktive olması ile prokoagülan etkinin ortaya çıkmasına neden olur.

Endotel hücrelerinin aktivasyonu karmaşık bir proinflamatuvar ve protrombotik fenotipin ve hücre koruyucu genlerin aktivasyonuna neden olur. Konakçı korunmasında ve doku tamirinde endotel aktivasyonun önemli rolü vardır. Aynı zamanda sepsisten orak hücre hastalığına kadar farklı birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (19,20). Endotel disfonksiyonu, endotel bağımlı vasodilatasyonda bozulma veya endotel kaynaklı kontraksiyon faktörlerinin artması ile karakterizedir. Daha geniş bir açıdan bakıldığında endotel disfonksiyonu, endotel aktivasyonu ile birlikte birçok proinflamatuvar ve prokoagülan değişiklikleri kapsar. Endotel disfonksiyonu aterosklerozda belirgindir, aynı zamanda diyabet, pre-eklampsi, hipertansiyon, üremi ve diğer hastalıklarda da tanımlanmıştır (20). Güncel görüşe göre ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon kombinasyonunun oluşturduğu dinamik ve ilerleyici bir tablodur (21,22,23,24,25,26). Endotel hemodinamik güçler ve kandan kaynaklanan sinyallere karşı duyarlı olup vazoaaktif maddelerin sentez ve salınışına yol açar. Vasküler hemostaz, endotel-kaynaklı gevşeme ve kasılmada etkili faktörler arasındaki denge ile sürdürülür. İnflamasyon ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile bu dengenin bozulması damarları ateroskleroz oluşumuna duyarlı hale getirir. Nitekim aterosklerotik plak rüptüründe endotel ve inflamatuvar mediatörler temel bir rol oynar gibi görülmektedir (21).

Nitrik oksit (NO) vazodilatatör etkisinin yanı sıra, vasküler zedelenme, inflamasyon ve tromboza karşı koruyucudur. Yine dolaşımdaki lökositlerin endotele yapışmasını önler, vasküler düz kas hücrelerinin non-proliferatif konumda kalmasını sağlar ve platelet agregasyonunu sınırlar (27,28,29). Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri endotelin bu koruyucu özelliklerinin bozulmasına neden olur.

Hiperkolesterolemi, lökosit adezyonuna dirençli olan endotel tabakasına kandaki lökositlerin bağlanmasını sağlar (25). Okside düşük dansiteli kolesterol (oxLDL) endotel aktivasyonuna ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur (30). Hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynayan Angiotensin II çok güçlü bir vasokonstrüktördür ve NO'un karşıtı olarak etki eder (31).

Hipertansiyon ile ilişkili angiotensin II, vasokonstrüktördür ve NO'un karşıtı olarak etki eder. Angiotensin II reaktif oksijen köklerinin (ROS) üretimine, proinflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-6 ve monosit kemotaktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonlarının artmasına ve endotel hücrelerinde vasküler hücre adezyon molekülü -1 (VCAM-1) in salınımının artmasına neden olur (31,32).

Yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP), pentraksin ailesinden karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan hs-CRP enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak hızlı bir şekilde yükselir. Plazma yarı ömrü kısa olup yaklaşık 19 saattir. Bu özelliği nedeniyle inflamasyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar hs-CRP düzeylerinin, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm için çok güçlü bir gösterge olduğunu göstermektedir (33). Ayrıca hs-CRP'nin kendisinin de endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ileri sürülmüştür (34).

Nitekim hs-CRP'nin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) mRNA'yı azaltabildiği, anjiotensin-1 (AT-1)'i arttırabildiği ve çeşitli adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunu arttırarak bir proinflamatuvar ve proaterosklerotik fenotip ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir (35). Yine hs-CRP'nin, endotel hücrelerinde nükleer faktör kappa B (NFkB) sinyal ileti sistemini uyardığı, endotel öncül hücrelerin yaşam süresi ve farklılaşmasını azalttığı bildirilmiştir (21). Hs-CRP'nin invivo ve invitro olarak damar düz kas hücrelerinde AT-1 reseptörünü güçlü olarak uyardığı, damar düz kas hücrelerinde hücre proliferasyonu, migrasyonu, reaktif oksijen köklerinin (ROS) üretimini artırdığı ve restenoza neden olduğu gösterilmiştir (35). Bütün

bu bulgular hs-CRP'nin endotel disfonksiyonunda önemli rolü olan bir belirteç olduğunu göstermektedir (21,35,36).

IL-18, aterosklerozda hızlanmaya ve plak kırılganlığına neden olan sitokin kaskadını yönetir. Makrofajlardaki IL-18 sekresyonu, makrofaj ve düz kas adale hücreleri (SMCs) her ikisi tarafından üretilen IFN- α 'nın sebep olduğu, TNF- α ve IL-1 β ile uyarılır. IL-18, Th 1 immun cevabını artırır ve Th 1 hücreler IFN- α salgırlar. TNF- α , IL 1- β ve IFN- γ karışımı IL-18 reseptör oluşumunu artırır ki bu da plak içinde pozitif inflamatuvar feedback döngüye neden olur. IL-18 aynı zamanda endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ifadesini artırır ve MMP sekresyonunu artırarak plak stabilitesinin bozulmasına neden olur (37,38).

CD154 olarak da bilinen CD40 ligand (CD40L) bir transmembran proteini olup sadece immün hücrelerde değil aynı zamanda endotel hücresi, trombosit, monosit ve makrofajlarda da bulunmaktadır (39). Aktif formu olan soluble CD40 ligand (sCD40L) düzeyi akut koroner sendrom (40), hiperkolesterolemi (41), BGT (8) ve tip 2 diyabet (8) gibi ateroskleroz ile ilişkili birçok durumda artış göstermektedir. sCD40L endotel üzerindeki CD40'a bağlandığında, sinyaller NO sentezini antogonize eden ve endotel disfonksiyona neden olan ROS üretimi ile sonuçlanır. Bu sinyal uyarısı aynı zamanda, adezyon moleküllerinin yapımının artmasına ve lökosit toplanmasına neden olan kemokinlerin salınmasına yol açar. Makrofajlar ve T hücreleri CD40 ve CD40L eksprese ederler ve bu da endotel hücrelerini ve damar düz kas hücrelerinin daha fazla aktive olarak matrix metalloproteinazların üretimini artmasına ve EC göçünün engellenmesine neden olur. CD40/CD40L aracılı TF (doku faktörü) salınımının artması ki bu trombositleri aktive eder, plağın trombüs oluşturma etkinliğini artırır. Aktive olan trombositler daha fazla sCD40L üretirler ve bu da inflamatuvar reaksiyonu şiddetlendirir (39,42,43).

P-selektin endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisminde ve trombositlerin granüllerinde depolanan bir adezyon molekülüdür (44). Trombin, histamin, kompleman fragmanları, reaktif oksijen ürünleri veya sitokinler yoluyla salınımı uyarılmakta (45), endotel hücre yüzeyinde hızla

eksprese olmakta (46) ve özellikle endotel yüzeyinde lökosit yuvarlanması ile ilişkili inflamatuvar hücre adezyonunda önemli rol oynamaktadır (44,47,48). Yine birçok çalışma sP-selektin'in trombosit aktivasyonu yönünden iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir (49). sP-selektin sentezinin diyabette (50,51) olduğu gibi ateroskleroz ile ilişkili diğer durumlarda da arttığı gösterilmiştir (52,53,54,55). Ayrıca sP-selektin düzeylerinin kardiyovasküler olaylar yönünden öngördürücü olduğu ortaya konmuştur (56).

vWF endotel hücreleri ve megakaryositlerde salınan ve arteriyal trombüs formasyonunda rol oynayan bir glikoproteindir (57). vWF hem primer hemostazda hem de kan koagülasyon sisteminde önemlidir. Faktör VIII, kollogen, heparin ve trombosit glikoproteinleri (GpIb ve GpIIb/IIIa gibi) çeşitli birleşiklerin bağlandığı bölgeler vardır. Molekül üzerindeki bu bağlanma bölgeleri sayesinde zedelene damar duvarında trombositlerin adezyon ve agregasyonunda önemli rol oynar. Aynı zamanda vWF plazmada FVIIIc için taşıyıcı protein görevi yapar ve FVIII'in aktivitesini stabilize eder.

2.1.2. Normal Trombosit Fonksiyonları

Trombositlerin ömrü 5-7 gündür. Kemik iliğinde, büyük, çekirdekli hücreler olan megakaryositlerin parçalanmasıyla oluşan trombositlerin çekirdeği yoktur. Koagülasyon sisteminin önemli elemanlarıdır. Hücre membranlarında adezyon sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri vardır. Plazmasında yoğun granüller ve alfa granülleri bulunur. Endotel hasarıyla, kan subendotelle karşılaşır. Trombositler vWF ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Damar endotel yüzeyinde bir hasar meydana geldiğinde, trombositler yüzeylerinde taşıdıkları glikoprotein (GP) reseptörleri ile endotel alt tabakasındaki kollajen, fibronektin, vWF, trombospondin ve fibrinojene bağlanırlar (58). Böylece hasar bölgesine trombosit adezyonu gerçekleşir. Trombosit reseptörlerinin ilgili ligandlarına bağlanması trombositin aktifleşmesine yol açar. Bu aktivasyon, hücre içi kalsiyumuna bağlı olarak hücre iskelet sisteminde oluşan değişikliğin sonucunda meydana gelir. Hücre dışından gelen uyarının içeriye aktarılmasıyla, trombosit α -granülleri içeriklerini salgırlar. Salınan ADP (adenozin difosfat) trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa'da yapısal değişikliğe neden olur. Fibrinojen, yapısal değişikliğe

uğrayan GPIIb/IIIa reseptörleri aracılığıyla iki veya daha fazla trombosit bağlanarak trombosit agregasyonunun oluşmasını sağlar.

Sonuçta hasar bölgesinde trombosit tıkaçı oluşur. Trombositlerin aktivasyonu yüzeylerindeki fosfolipitlerde değişikliğe yol açar. Bu fosfolipitler de bazı pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmelerini sağlayarak trombosit prokoagülan aktivitesini yerine getirir. Trombositlerin fonksiyonlarından herhangi birindeki kusur, primer hemostatik tıkaçın oluşturulamaması ile kanamaya eğilim oluşturur.

Aktive olmamış trombositler normal endotel ile etkileşime girmez. Endoteldeki hasarlanmayı takiben trombositler subendotele çabucak yapışarak trombus oluşturur. Aktive olmamış trombositlerin invivo olarak aktive olmuş endotele, endotelial P-selektin ve platelet endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ile, invitro olarak vWF ile bağlanabildiği gösterilmiştir (57). Ateroskleroz gibi hastalıklarda trombositlerin sağlam endotele bağlanması, tromboz ve inflamasyon arasında bağlantı sağlayarak dolaşımda tromboz oluşumuna yardım edebilir (57). Ayrıca, trombositler, lökosit ve endotel arasında bağlantı köprüsü oluşturarak lökositlerin toplanmasında rol oynayabilir (59).

2.2. Diyabette Trombosit ve Endotel Fonksiyonları

2.2.1. Diyabette Aterosklerotik Risk Faktörleri ve Önemi

Diyabette görülen birçok risk faktörü plak gelişiminde veya aterotrombozda rol oynamaktadır.

- (1) Dislipidemi ve dislipoproteinemi
- (2) Hipertansiyon
- (3) Hiperglisemi
- (4) İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- (5) Obezite
- (6) Trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri
- (7) Endotel disfonksiyonu

Diyabette trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerinin artması, HDL kolesterol düzeyinin azalması, LDL'nin içeriğindeki değişiklikler (trigliseridden zengin, küçük, yoğun LDL hakimiyeti), apoprotein B ve E' de artış meydana

gelmektedir. Bu faktörler kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen risk faktörleridir (60). Hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile birlikte. İnsülin normalde karaciğerde VLDL sentezini ve trigliseridin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsülin etkisine direnç geliştiğinde VLDL sentezi ve dolaşıma geçişi artmaktadır. İnsülin direnci arttıkça trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir. Tip 2 diyabette total ve VLDL- trigliserid düzeyleri genellikle yüksektir ve glisemi kontrolü ile tamamen normalleşmez. VLDL yüksekliğinde, trigliserid ve apo B salınışı artması ile yapımın artmış olması en sık etiyolojik faktördür. VLDL, trigliseridten zengindir, aynı zamanda kolesterol esterlerinden de zengindir. Bu değişiklikler VLDL' nin aterojenik olmasına yol açar. Ayrıca LDL'deki trigliseridler hepatik lipaz tarafından lizise uğramaktadır. Ama oluşan oxLDL, stabil bir partiküldür ve daha aterojenik olup oksidatif strese daha duyarlıdır. Diğer taraftan çapı küçük olduğu için, oxLDL subendotelial bölgeye daha kolay girebilmektedir. oxLDL'deki apo B molekülünde oluşan yapısal değişim, LDL' yi LDL reseptörlerine daha az duyarlı kılmakta ve bu şekilde LDL dolaşımında daha uzun süre kalmakta, sonuçta okside olma olasılığı da artmaktadır.

Tedavi edilmemiş tip 2 diyabette plazma HDL kolesterol düzeyi diyabetik olmayanlara göre düşüktür. Tip 2 diyabetli hastalar tedavi edilmelerine rağmen, obezite ve insülin direncine bağlı olarak HDL düşük kalabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda plazma HDL düzeyleri ile ateroskleroz riski arasında ters orantı saptanmıştır (60). Çok düşük HDL partikülleri, kolesterolün hücrelerden dışarı çıkışını arttırmada önemlidir. Bazı çalışmalar diyabette HDL partiküllerinin anormal olabileceğini, bunun da ateroskleroza kolaylaştırıcı fonksiyonel anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (60).

Sonuçta; diyabette meydana gelen trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, oxLDL kolesterol yüksekliği ile bütünleşen "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılan bir lipid profili ortaya çıkmaktadır. Nitekim diyabetteki lipid profili iskemik kalp hastalıklarıyla yakın ilişkilidir.

CRP ve fibrinojen düzeyleri de trigliserid düzeyi yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü ile korelasyon gösterir (61). Esansiyel hipertansiyonu

olup glukoz metabolizması normal olan bireylerde yapılan çalışmalarda insülin direnci saptanmıştır (62). İnsülinin, insülin direnci varlığında, periferik vazodilatatör etkisine direnç gelişmesinden dolayı dengelenmemiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) damardaki düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Kan basıncı yüksekliği ile plazma insülin konsantrasyonu pozitif korelasyon göstermektedir. Hipertansif hastaların %50-60'ında insülin direnci ve dislipidemi vardır. Hipertansiyon, LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırmaktadır. Hipertansiyon, diyabetin damar komplikasyonlarını hızlandırmakta ve damar duvarının iki önemli elemanı olan endotel hücresi ve düz kas hücrelerinin yapısını ve fonksiyonunu etkilemektedir. Sağlıklı yetişkinlerde nabız basıncının artmasıyla birlikte CRP seviyesinde artış gözlenmiştir (63).

İnsülin direnci, endojen ve ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlıktır (64). İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte değildir. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresinde ortaya çıkar. İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. Bu dirence dislipidemi, hipertansiyon ve çeşitli sitokinler katılırlar. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, diyabetik hastaların ateroskleroza eğilimini arttırır. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı yüksek olan kişilerde, oral glukoz insülin cevabının artmış olduğu bulunmuştur (65). Hiperinsülineminin ateroskleroza etkisi vasküler düz kasın büyümesini arttırması, lipoproteinleri değiştirmesi ve hipertansiyonda rol oynaması suretiyle olur (64).

Hiperglisemide, glukozun lizin yan zincirlerine konjuge olması ile çeşitli proteinlerin enzimatik olmayan glikolizasyonu gerçekleşir. İleri glikolizasyon son ürünleri ortaya çıkar. İleri glikolizasyon son ürünlerinin hücre yüzeyi reseptörleri ile glikolizasyon son ürünlerini bağlayınca bir inflamatuvar olaylar zinciri tetiklenebilir. Diyabette endotel hücresi lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması, insülinle normale döndürüldüğünde daha küçük VLDL partiküllerinin intimaya daha kolaylıkla girmesine ve aterosklerotik lezyon

oluşmasına yol açar. İnsülin monositlerde, kolesterol sentezini uyarır ve LDL' nin monosit membranına bağlanmasını artırır. Monosit makrofajlar, aterosklerotik lezyonda köpük hücrelerinin başlıca kaynağıdır. Hiperinsülinemi bir taraftan doğrudan etki ile, diğer taraftan dislipidemi ve hipertansiyon oluşmasına etkisi ile ateroskleroz riskini arttırabilir (66).

2.2.2. Diyabette Endotel fonksiyonları

Diyabette ateroskleroz, diyabetik olmayanlara göre daha erken yaşta başlamakta ve daha hızlı seyretmektedir (67). Diyabette, koroner arterlerde daha fazla daralma olduğu, daha fazla sayıda koroner arterin tutulduğu ve aterosklerotik lezyonların daha yaygın olduğu görülmüştür (67). Aortada, serebral arterlerde ve alt ekstremitte periferik arterlerinde de aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti artmıştır.

Diyabette tromboza eğilimin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Proinsülinin, "plasminojen aktivatör-inhibitor 1" (PAI-1) sentezini ve plazma PAI-1 aktivitesini arttırarak endojen fibrinolizi azaltabileceği saptanmıştır. Endojen fibrinolitik aktivite azalması, tekrarlayan veya devamlı trombotik olaylara yol açar. Yapılan bir çalışmada diyabette vWF, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerinin artışıyla birlikte fibrinoliz ve koagülasyon anormallikleri bulunmuştur (68). PAI-1 düzeyinin yüksek olması koroner kalp hastalıklarında miyokard infarktüsü yönünden kötü prognozu işaret eder (68).

2.2.3. Diyabette Trombosit Fonksiyonları

Aterosklerozun her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarı sonucu tetiklenen trombosit aktivasyonu, agregasyonu, degranülasyonu aterosklerozda rol oynamaktadır (69,70). Artmış katekolamin düzeyi, stres ve sigara içimi trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırır. Trombositlerin asıl etkisi, ilerlemiş aterosklerotik lezyonun üzerinde trombüs oluşumudur (71). Trombosit sayısının artışı, artmış vasküler tromboz riskine eşlik etmektedir. Vasküler komplikasyonların oluşumunda, artmış trombosit aktivasyonunun rolü olduğu ileri sürülmektedir (72,73).

Trombositler damar hasarı veya endotel kaybının olduğu bölgede açığa çıkan subendotel yüzeyle özellikle de kollojenle etkileşirler. Trombosit agregasyonuna sebep olan ADP ve serotonin gibi granül içeriklerini salgırlar. Diğer taraftan kuvvetli bir trombosit agregasyon agonisti olan TXA2 sentezlenir. Daha sonra fibrinojen fibrine çevrilerek, fibrin tıkaçı ve trombüs oluşur. Eğer oluşan trombüs bölgede kalıp damar duvarına yerleşirse ateroskleroza yatkınlık artar. Neticede trombositler damar hasarının olduğu durumlarda aterosklerozun oluşumunda ana etkenlerden biridir (74,75,76).

Sonuçta diyabetik bireylerde trombosit agregasyonu ve adezyonundaki bozukluğun ana nedenleri şunlardır (77):

- Hücre zarı akışkanlığında azalma,
- Kalsiyum ve magnezyum homeostazında değişme (hücre içi kalsiyum mobilizasyonunda artma, hücre içi magnezyum mobilizasyonunda azalma),
- Araşidonik asit metabolizmasında artma,
- Tromboksen A2 sentezinde artma,
- Prostasiklin üretiminde azalma,
- NO üretiminde azalma,
- Antioksidan düzeylerinde azalma,
- Aktivasyona bağımlı adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma.

2.3. Prediyabette Endotel ve Trombosit Fonksiyonları

2.3.1.Prediyabet tanımı ve önemi

12 saatlik açlık sonrasında ölçülen venöz plazma şeker düzeyinin ≥ 110 mg/dl ve ≤ 125 mg/dl olması Bozulmuş Açlık Glisemisi (BAG),

75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat venöz plazma şeker düzeyinin ≥ 140 mg/dl ve ≤ 199 mg/dl olması Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak tanımlanır.

BGT ve BAG diyabet gelişmeden önce meydana gelen ara bir metabolik durumdur (2). Epidemiyolojik veriler glukoz düzeyleri ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir (78). Birçok araştırmacı glukoz tolerans bozukluğundaki vasküler komplikasyonlardaki artışı postprandial hiperglisemi ile ilişkilendirmektedir

(79,80,81). Öbür yandan BAG da vasküler komplikasyon riski artışı belirsizdir (11).

OGTT sırasında glukoz konsantrasyonları yüksek bulunan ya da glukoz toleransı bozulmuş hastalardaki kardiyovasküler hastalığa yönelik öncü makalelerden biri, İngiltere’de yapılan Whitehall çalışmasıdır (82). Bu çalışmaya katılan ve yaşları 40-60 arasında değişen 18.403 kişi, ortalama 7.5 yıl boyunca izlenmiştir. 50 gramlık oral glukoz yüklemesine karşı glukoz yanıtı yüksek olanlarda koroner kalp hastalığından ölüm, glukoz yanıtı normal olanlardan 2 kat fazladır. 43-54 yaş arasındaki 7038 deneğin 10 yıla varan bir süre boyunca izlendiği (Paris Prospective Study) İleriye Yönelik Paris Çalışması (83) ve 30-59 yaş arasındaki 1059 erkeğin 10 yıl süreyle izlendiği (Helsinki Policemen Study) Helsinki Polis Çalışması da (84) benzer sonuçlar vermiştir. Daha yakın zamanda yapılan çalışmaların sonucu da benzerdir. Kırk yaşından büyük 2354 deneğin 7 yıl boyunca izlendiği Funagata Diyabet Çalışması’nda BGT de, normal glukoz tolerans olanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 2.22 kat yüksek saptanmıştır (11). 65 yaş üzerindeki 4515 deneğin 8 yıl süreyle izlendiği Kardiyovasküler Sağlık Çalışması’nda (85), BGT de normal glukoz tolerans olanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 1.22 kat bulunmuş, ancak klasik risk faktörlerine düzeltilme yapıldıktan sonra, kardiyovasküler ölüm riski daha yüksek saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalığın klinik belirtilerinin altında yatan anatomik lezyon, aterosklerozdur. Yaşları 40-59 arasında değişen 888 denekte yapılan 5 yıllık izlem sonrasında, BGT de normal glukoz toleransı olanlara göre karotis stenozu gelişme riskinin 3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86). Karotisteki kan akışının Doppler tekniğiyle ölçüldüğü Hoorn Çalışması’nda ve aterosklerozu temsil eden bir gösterge olarak karotis intima-media kalınlığını değerlendiren çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (87).

2.3.2. Prediyabette Endotel Fonksiyonları

BGT’li hastalarda gözlenen komplikasyonların patolojisinde endotel hasarı, vasküler reaktivitede değişiklikler ve direkt metabolik hasar rol oynamaktadır (88). Her bir komplikasyon farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Örneğin, reaktif vazodilatasyondaki yetersizlik direkt doku iskemisine neden olarak küçük damarlardaki komplikasyonlardan sorumlu olmaktadır.

Ateroskleroz ve trombozdaki defekt makrovasküler komplikasyonları (kalp krizi, inme gibi) potansiyelize etmektedir. İnsülin direnci, serbest yağ asitleri ve yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler hiperglisemiden daha önemli oranda ateroskleroz ve tromboz oluşumuna neden olmaktadır. Normoglisemik olup özellikle myokard infarktüsü geçiren hastalardaki insülin direncinin komplikasyonlarla ilişkisini açıklayabilir.

Hiperglisemi direkt doku yaralanmasına neden olur ve mikrovasküler komplikasyonlardan (özellikle nöropatiden) sorumludur. Mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında hiperlipidemi, hiperinsülinemi, insülin direncinin etkisi ve direkt hiperglisemik yaralanma olmak üzere her birinin ayrı katkısı vardır (88).

Hiperglisemi NO aracılı vazodilatasyonu inhibe etmektedir. Endotel disfonksiyonu BGT'de merkezi bir önem taşır ve endotel disfonksiyonunun gelişmesinde kazanılmış NO sinyal defekti büyük bir bölümünü oluşturur. Endotel düz kas hücrelerinde, NO, reaktif oksijen radikallerinin detoksifikasyonu ve vazodilatasyon sinyalinin oluşması olmak üzere iki kritik görev üstlenmiştir. Aksi halde oksidatif doku yaralanması oluşur. NO, insüline cevap olarak NO sentetaz tarafından endotelden sentezlenir ve insülin, asetil kolin, bradikinin ve mekanik etki ile stimüle olur. NO'nun yarılanma ömrü 3-20 sn olup lokal arterial vazodilatasyona neden olur.

BGT'li hastalarda NO bağımlı vazodilatasyon ve vazorelaksasyonda erken parsiyel yetmezlik meydana gelmekte ve hipertansiyona katkıda bulunmaktadır (86,88). NO aynı zamanda lokal etki yaparak aterosklerozu ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Ancak bu görevin yapılması için gerekli NO serbest radikaller tarafından tüketilmektedir. NO, ROS ile reaksiyona girerek detoksifiye etmektedir. Bu detoksifikasyon NO'un tükenmesine neden olur, hiperglisemi ROS oluşumunu indükler ve büyük miktarda ROS oluşur, daha az miktarda NO vazodilatasyon yapabilir.

Hiperglisemi aldoz redüktaz enzimini aktive eder, o da fazla miktarda glukozdan sorbitol oluşumuna yol açar, sorbitol da sorbitol dehidrogenaz tarafından fruktoza çevrilir (polyol yolu) (89). Glukoz özellikle sorbitol ve fruktoz, protein, lipid ve nükleik asitlerle nonenzimatik yoldan reaksiyoan

girerek AGES (ileri glikilizasyon son ürünleri) oluşturur ve bunlar da ROS oluşumunu artırır (90). Endotel ROS oluşumu ile oto-oksidasyonda bozulma, fazla miktarda LDL, glukozun peroksidasyonunda artış oluşmaktadır (91).

Sonuçta, ROS oluşumunda hızlanma, mitokondrial yeterlilikte zayıflama, reperfüzyon yaralanması ile iskemi oluşmaktadır. NO'de tükenme ve ROS oluşumu ile lokal endotel hasar meydana gelerek vazodilatasyon da yetersizlik oluşmaktadır. Bu mekanizma, özellikle küçük arterioller için büyük önem taşımakta, vazodilatasyondaki yetersizlik direkt doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Vasküler NO sinyalinde bozulma ve direkt metabolik hasar BGT'nin komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından NO sentez edilir ve dolayısıyla küçük ve büyük damarlarda vazodilatasyon ve endotelial trombolizise yol açar. ROS ve AGEs ürünlerinde artış küçük damarlarda iskemi, büyük damarlarda ateroskleroz ve tromboz yaparak BGT denin komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar; vasküler komplikasyonların hiperglisemiden daha önce insülin direnci olan dönemde başladığını göstermektedir (92). Benzer olarak, normoglisemik ve normotansif olup aile hikayesinde diyabet olan bireylerde yapılan çalışmalarda, sistemik insülin direnci ile NO bağımlı vazoreaktivite korale bulunmuştur. Bu etki hiperglisemiden bağımsız olarak oluşmaktadır (93).

Lipotoksisite kronik inflamatuvar endotel hasarına katkıda bulunabilir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada; uzun süreli yağlı gıda (50 gram/m²) ile beslenildiğinde postprandial dolaşımda nötrofillerin ve proinflamatuvar sitokin olan IL-8'in yükseldiği görülmüştür (94). TNF-alfa ve adiponektin BGT'de endotel hasarına ve erken vasküler komplikasyonlara neden olabilir. Akut glukoz infüzyonu yapılan BGT'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre TNFalfa salgılanmasında artış görülmüştür. Bu BGT'de TNF-alfa ilişkili vasküler hasara katkıda bulunabilir (95).

BGT ve obezlerde, adiponektin salgılanmasında azalma görülmüştür. Adiponektin düz kas proliferasyonunu ve makrofaj ilişkili endotel hasarını inhibe etmektedir. Adiponektindeki azalma arterioller endotel hasarı ve

aterosklerozla ilişkili olabilir (82,96). Bu nedenle normal hemostazdaki denge tromboz yönüne doğru değişmekte ve kardiyovasküler risk artmaktadır.

2.3.3. Prediyabette Trombosit Fonksiyonları

Ateroskleroz ve tromboz diyabetik hastalarda görülen artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunmaktadır (13). İskemik koroner ve serebrovasküler olayların çoğu aterosklerotik plağın parçalanması, trombosit agregasyonu, adezyonu ve intravasküler trombozdan kaynaklanan damar tıkanıklığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Damar sisteminin bütünlüğünü ve açıklığını sağlayan trombosit ve endotel fonksiyonu, pıhtılaşma ve fibrinoliz gibi bir çok sistem diyabette bozulmaktadır (77).

Kollojen, trombin ya da aterom plağı bileşeni gibi trombojenik maddelerin trombosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanması trombosit aktivasyonunu başlatmaktadır. Reseptöre bağlanma, hücre zarı fosfolipidlerinin hidrolizi, hücre içi kalsiyumun mobilizasyonu ve önemli hücre içi proteinlerin fosforilasyonu gibi bir dizi olayı başlatmaktadır (97). Bu olayların sonucunda hücre zarı fosfolipidlerinden ayrılan araşidonik asit, trombaksan A₂'ye dönüşmekte ve vazokonstriksiyona neden olarak trombosit aktivasyon sürecine katkıda bulunmaktadır.

Trombosit granüllerinden ADP ve vWF, fibronektin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), trombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, beta-tromboglobulin ve trombosit faktörü-4 gibi proteinlerin salgılanmasının düzenlenmesinde kalsiyum salınımı ve fosforilasyon önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bunu takiben ADP, trombositlerdeki pürinerjik reseptörlere bağlanarak trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb ve glikoprotein IIIa'da yapısal değişiklikleri tetiklemektedir (98). Bu olayın sonucunda trombositler, işlevsel heterodimerik trombosit glikoprotein IIb-IIIa reseptör kompleksi oluşturarak fibrinojeni bağlamakta ve diğer trombositlere bağlanmak yoluyla trombosit agregasyonu sürecini başlatmaktadırlar.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların trombosit agregasyonunda görülen artmalar, hastalığın başlangıç aşamasında da ortaya çıkabilir ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabilir (99,100). Bu

hastalardaki trombosit hiperaktivitesi ile ilgili çeşitli biyokimyasal bozukluklar saptanmıştır (100).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışma grubu seçimi

Bu çalışmada değerlendirilen olgular Eylül 2006-Mayıs 2008 döneminde GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran bireyler arasından seçilmiştir. Dahil olma kriterlerine uygun (Tablo 3.1.1) bireyler birebir görüşme yöntemiyle çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır. Araştırmaya uygun olmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır (Tablo 3.1.2).

Glukoz tolerans testi ile BGT olduğu tespit edilen 82 olgu kayıt altına alınmıştır. Karşılaştırma yapmak amacıyla, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden bu gruba 85 sağlıklı bireyden oluşan yazılı onam alınmış kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.2.Değerlendirme

Tüm katılımcıların detaylı öykü ve fizik muayene değerlendirmesi yapılmıştır. Antropometrik ölçümler (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi) dikkatli şekilde ve tüm katılımcılara aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Kan basıncı ölçümü sabah 08:00-11:00 saatleri arasında, en az 10 dakika ve yeterli süre istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile yapılmış ve JNC VII raporuna (101) göre değerlendirilmiştir.

OGTT

OGTT, üç gün karbohidrat içeriği normal beslenme sonrasında, saat 09:00' da, başlangıç glukoz ölçümü için kan alınmasından sonra, 75g glukoz solusyonunun (%25 dextroz 300 cc, GATA Eczacılık Bilimleri, Ankara) 5 dakikada içilmesi ve 120 dakika sonra tekrar kan şekerinin ölçülmesi yöntemiyle yapılmıştır. BGT, 120. dk ölçümünde kan şekerinin 140-200 mg/dL arasında olması şeklinde tanımlanmıştır.

Trombosit fonksiyonları

Trombosit agregasyonu, kan alımını takiben ilk 2 saat içinde taze sitratlı plazmada çalışılmıştır. Trombosit fonksiyonları yönünden soluble P

selectin (sP-sel) ve soluble CD40 Ligand (sCD40L) düzeyleri ve endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için ise vWF düzeyi ölçümleri yapıldı. sP-sel ve sCD40L düzeyleri ELISA yöntemiyle ve orijinal kitler (BMS219/3, Bender MedSystems GmbH, Austria ve BioSource Europe SA 8-B 1400 Nivelles, Belgium) kullanılarak saptandı. von Willebrand faktör düzeyi ölçümü; ELISA yöntemiyle ve orijinal kitle (Technozym Vwf:Ag 5450201, Technoclone GmbH, Viyana, Avusturya) yapıldı. ADP, kollajen ve epinefrin ile uyarılmış trombosit agregasyonu ise trombosit agregometri cihazında (Whole Blood Lumi-Aggregometer, USA) optik yöntemle değerlendirildi. Trombosit agregasyonu için; 12 saatlik açlık sonrası sabah (saat 8.00-.09.00 arası) venöz kan örneği alındı. Kan örnekleme, 30 dakika içinde yapıldı ve antikoagülan (kan sitrat oranı1:9) olarak sodyum sitrat (%3.89) kullanıldı. Kan örneği oda sıcaklığında 10 dakika 60 g (r=85 mm, 800 rpm) de santrifüj edilerek trombosit zengin plazma elde edildi. Trombosit zengin plazma 10 dakika süreyle tekrar 856 g (r=85 mm, 3000 rpm) de tekrar santrifüj edildi, trombosit fakir plazma elde edildi ve trombosit sayısı 250×10^9 L-1 hesaplandı. Teflon kaplı bir çubuk, trombosit zengin plazma bulunan küvete konarak 37 °C olan bir ısıtıcıdan geçirildi ve agregasyon işlemi bilgisayara aktarıldı (model 560-Ca, Chrono-log Corporation, Havertown, PA, USA). Küvete konulan trombosit zengin plazma kollajen(2 µg/mL), epinefrin (10 µM) ve ADP (20 µM) ile stimüle edildi ve 6 dakika içinde ışıkta iletim değişiklikleri tespit edildi. Agregasyonun eğrisinin en yüksek amplitüdünü yüzde olarak ifade edildi ve kantitatif analiz için kullanıldı.

Diğer laboratuvar değerlendirme

Her iki grupta venöz kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alınarak, 5000/dakika devirde 15 dakika santrifüje edilmiş ve serum örnekleri ayrılmıştır. Diğer belirteçler için alınan kan örnekleri ise (plazma ve serum örnekleri şeklinde) çalışmanın sonuna kadar -80°C'da buzdolabında saklanmıştır.

Tam kan sayımı blood count yöntemi ile (ABX 120 PENTRA) ile yapıldı. Glukoz, ALT, AST, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, ve ürik asit düzeyleri enzimatik yöntemle (Olympus AU 2700, Tokyo,

Japonya) yapıldı. Fibrinojen düzeyi plazma örneğinde ve clauss yöntemiyle (Amax 190 Trinity Biotech, Wicklow, Ireland) ölçülmüştür. Serum bazal insülin düzeyi elektrokemilüminesans yöntemiyle (Roche E170 analizöründe, USA) ile ölçüldü. Serum hsCRP düzeyi otomatik analizörde (Olympus AU 2700, Tokyo, Japonya) ve immünotürbidimetrik yöntemle belirlendi. İnsülin duyarlılığı HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Model) yöntemi ($HOMA-IR = \frac{\text{açlık insülini } (\mu U/ml) \times \text{açlık glukozu } (mg/dl)}{405}$) ile hesaplandı (102).

Tablo 3.1.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. 75 g OGTT 120. dak. değeri 140-200 mg/dl arasında olması
2. Akut veya kronik karaciğer hastalığı bulunmaması
3. Böbrek fonksiyonlarının normal olması
4. Koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı bulunmaması
5. Hipertansiyon bulunmaması
6. Akut veya kronik enfeksiyonu olmaması
7. Koagülasyon sistemini etkileyebilecek ilaç kullanılmaması
8. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Tablo3.1.2. Araştırmaya dahil olmama kriterleri

1. Açlık kan glukoz değerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması,
2. 75 g OGTT 120. dak. değeri 200 mg/dl ve üzerinde olması,
3. Gebelik veya postpartum ilk 3 ay içinde olması,
4. Koagülasyon sistemini etkilediği bilinen ilaçların kullanımı (aspirin, antienflamatuar ilaçlar, oral kontraseptifler gibi.),
5. Akut veya kronik enfeksiyon
6. Akut veya kronik koroner sendrom (Akut MI, stabil ve anstabil angina)
7. Akut veya kronik böbrek yetmezliği
8. Hipertansiyon
9. Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin-üre yüksekliği veya proteinüri varlığı)
10. Hasta onayı olmaması

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar kaydına alınmış ve SPSS 11.0 paket programı (SPSS Inc.,Chicago,IL,USA) kullanılarak istatistiksel olarak incelenmiştir. Rakamlar ortalama±standart sapma veya ortanca şeklinde verilmiştir. Normalden dağılım Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar chi-square testi, Mann-Whitney-U testi veya student t-testi ile ölçülmüştür. Değişkenler arasındaki fark Pearson veya Spearman rho korelasyon analizi ile incelenmiştir. P değerleri tam sonuç olarak verilmiş, <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu bölümde, GATA İç Hastalıkları B.D Polikliniğine başvuran, araştırmaya katılmayı kabul eden yeni glukoz tolerans bozukluğu (BGT) tanısı almış toplam 82 hastadan elde edilen verilerin analizi sonucunda ortaya çıkan bulgular ve kontrol grubu olarak seçilen 85 gönüllü ile yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ve Tanıtıcı Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun genel özellikleri ve karşılaştırılmaları, Tablo 4.1.1 ' de gösterilmiştir. Çalışmaya toplam 167 olgu (84 erkek, 83 kadın) alınmıştır. Bunların 82 si BGT (46 erkek, 36 kadın), 85 i gönüllü kontrol grubudur (38 erkek, 47 kadın).

Hasta ve kontrol grupları arasında, yaş, cins, boy, kilo ve VKİ oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildir.

Tablo 4.1.1. Çalışmada değerlendirilen olguların özellikleri

Tanıttıcı Özellikler	Hasta (n=82)	Kontrol (n=85)	P
Yaş (yıl)	45.95±6.77	44.77±6.80	0.261 [†]
Cinsiyet (K/E)	36/46	47/38	0.141 [†]
Sigara (içen/içmeyen)	(18/64)	(28/57)	0.112 [†]
Vücut kitle indeksi	27.71±2.60	26.94±3.20	0.100 [†]
Kolesterol (mg/dl)	217.90±45.74	213.07±41.11	< .0475 [†]
LDL kolesterol (mg/dl)	131.55±35.62	133.16±36.89	0.775 [†]
HDLkolesterol (mg/dl)	48.74±9.00	52.55±13.16	< 0.032 [†]
Ürik asit	5.43±1.18	4.58±1.08	< 0.000 [†]
sP-selektin (ng/ml)	426.09±192.66	450.33±188.087	0.429 [†]
vWF(U/ml)	0.72±0.29	0.69±0.30	0.501 [†]
Trigliserit (mg/dl)	158.60 (54.00-399.00)	121.79 (34.00-361.00)	< 0.000 [‡]
hsCRP (mg/l)	2.62 (.24-8.12)	2.29 (0.21-7.29)	0.053 [‡]
sCD40L (ng/ml)	6.78 (2.69-17.98)	6.37 (2.09-12.59)	0.861 [‡]
HOMA-IR	3.65 (1.38-9.48)	2.06 (0.28-6.90)	< 0.000 [‡]
Kollagen ile TA (µg/mL)	73 (55-99)	75 (31-110)	0.930 [‡]
Epinephrine ile TA (µM)	70 (3-92)	71 (9-91)	0.900 [‡]
ADP ile TA (µM)	88 (36-125)	77 (5-115)	0.290 [‡]

† Independent sample test, Student t test, ‡ Mann-Whitney U test, * Chi-square test

VKİ: Vücut kitle indeksi, hsCRP:high sensitive C-reactive protein,HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance, sP-selectin: soluble P-selectin (ng/ml), TA:Trombosit agregasyonu, ADP:Adenosin difosfat, MPV:Ortalama platelet volumu

TARTIŞMA

Bu çalışmada prediyabetik olgular, endotel ve trombosit fonksiyonları yönünden sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve s-P-selektin, sCD40L ve vWF düzeyleri ile trombosit agregasyonu yönünden fark bulunmamıştır. Literatürde prediyabetik olgularda endotel ve trombosit fonksiyonlarını araştıran kapsamlı ve yeterli olgu sayısı içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle endotel ve trombosit fonksiyonlarını etkileyebilen hastalıkların dışlandığı olguları içeren bu araştırma sonucunda elde edilen verilerin önemli olduğu düşünülmektedir.

Diyabet, aterosklerotik kardiyο-serebrovasküler olaylar (miyokard infarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık, vb.) ve koroner kalp hastalıklarına bağlı mortalite yönünden iyi bilinen bir risk faktörüdür(103,104,105). Kardiyovasküler olay sıklığı diyabet yaşından bağımsızdır ve bu durum prediyabetik dönemin önemine işarete etmektedir (106). Nitekim prediyabetik dönem ile kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki olduğu ve bu riskin aşikâr diyabete ilerleme sürecinde arttığı ortaya konmuştur (7,107) . Yine diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonların diyabet gelişmeden yıllar önce başlayabileceği saptanmıştır (81,107,108,109).

BGT ve/veya BAG tarafından oluşturulan prediyabet, normal glukoz toleransı ile diyabet arasında yer alan ara bir metabolik durumdur (2). Epidemiyolojik veriler kardiyovasküler hastalık riski ile artan glisemi düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur (78).Yapılan çalışmalarda BAG'nin vasküler komplikasyonlarla bağlantısı olduğu gösterilmiş ve bu durum postprandial glukoz düzeyindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (79,81,110). Diğer yandan BAG olan olgularda vasküler komplikasyonlarda artış olup olmadığı henüz net değildir. Bu konuda mevcut veriler BAG'nin BGT'den fenotipik olarak farklı olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığı yönündedir (11).

P-selektin aktive olmuş endotel hücre yüzeyinde ifade olan bir adezyon reseptörüdür (48). Aterogenezde P-selektin'in rolü ile ilgili mevcut veriler başlıca; aterosklerotik plak üzerini örten endotelde artmış P-selektin ekspresyonu, P-selektin eksikliği bulunan farelerde yağlı çizgilenmenin azalması (111,112,113) ve anti-P-selektin antikolları ile aterosklerotik sürecin başında monosit yuvarlanmasının ve böylece karotid arter endotel yüzeyine monosit tutunmasının inhibisyonunun gösterilmesidir (114).Trombosit ve endotelden kaynaklanan sol-P-selektin düzeyleri kanda ölçülebilmektedir. Hipertansiyon (115), dislipidemi (116) ve diğer ateroskleroz ile ilişkili klinik durumlarda (117,118,119), artmış sol-P-selektin düzeyleri bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prediyabetik olgularda sol-P-selektin düzeylerinin farklı olmadığı

saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda diyabetik olgularda yüksek sol-P-selektin düzeyleri olduğu ve bunun olumsuz kardiyovasküler seyir ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (50,120).

Bir çalışmada BGT ve tip 2 diyabet bulunan hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış sol-P-selektin düzeyleri olduğu ve sol-P-selektin düzeylerinin glisemi düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (8). Ancak bu çalışma detaylı olarak incelendiğinde olguların metabolik sendromu oluşturan faktörler yönünden benzer olmadığı görülmektedir. Oysa bu faktörlerin aterosklerotik süreçte farklı rolleri olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu farklılığın söz konusu çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda benzer özellikleri olan olgu ve kontroller incelenmiş ve sonuçta her iki grup arasında sol-P-selektin düzeyleri yönünden fark bulunmamıştır. Nitekim bu sonuçlar çalışma grubumuz tarafından daha önce yapılan küçük ölçekli bir ön çalışmanın bulguları ile uyumludur (121).

Endotel disfonksiyonu ve subklinik inflamasyon ateroskleroz gelişiminde erken dönemde rol oynayan faktörlerdir (122). Aterosklerotik süreçte aktif rol alan ve başlıca okside LDL ile aktive olan makrofajlar TNF alfa, interlökinler ve sCD40L gibi birçok sitokini salgılar (123). CD40L yalnızca makrofajlardan değil ayrıca aktive CD4+ T hücreleri, mast hücreleri, bazofil, eozinofil, doğal katil hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve trombositlerden de eksprese olur (39). Dolaşıma katılan biyolojik olarak aktif form olan sCD40L yine CD40L gibi vasküler endotel hücreleri üzerinde proinflamatuvar etki gösterir (124). Aterosklerotik süreç, kronik inflamasyon ve yara iyileşme yanıtının bir sonucudur ve CD40-CD40L etkileşimi bu süreçte anahtar düzenleyici bir rol oynamaktadır (124). Bu etkileşim sonucunda yukarıda söz edilen hücrelerden IL-1, IL-6, and IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler salınır (124).

Yapılan çalışmalarda yüksek kan sCD40L konsantrasyonlarının artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (40). Nitekim koroner arter hastalığı, PTCA sonrası koroner restenoz ve dislipidemi durumlarında

yüksek sCD40L düzeyleri bildirilmiştir (41,125). Ayrıca diyabetik olgularda da sCD40L artışı olduğu saptanmıştır (8).

Literatürde BGT olgularında sCD40L düzeylerini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (8). Bu çalışmada sCD40L düzeylerinin normal glukoz toleransına sahip olgularla karşılaştırıldığında artmış olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmada değerlendirilen olgular incelendiğinde bunlarda metabolik sendromun diğer komponentlerinin bir veya birkaçının birarada bulunduğu gözlenmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi sCD40L düzeyleri bir çok faktörden etkilenmektedir. Bizim çalışmamızda sCD40L düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda olguların eşlik eden başka bir metabolik sorununun olmaması yani karıştırıcı faktörlerden arındırılmış bir grup olması bulguların daha sağlıklı yorumlanabilmesine olanak sağlamıştır. Bu noktada "izole" BGT olgularında sCD40L düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı sonucu daha net olarak ifade edilebilir.

von Willebrand faktör (vWF) endotel hücrelerinden salınan ve arteriyal trombus formasyonunda rol oynayan bir glikoproteindir (57). Plazma vWF düzeyleri genetik (ABO kan grupları ve VWF mutasyonları) ve genetik olmayan (yaşlanma, yetersiz nitrik oksit yapımı, inflamasyon, serbest radikal ürünler ve diyabet) faktörlerden etkilenmektedir (126). vWF, aterotrombotik süreçte trombosit adezyon ve agregasyonunda anahtar rol oynamaktadır (127).

Birçok çalışmada kan vWF düzeyleri ile tromboembolik kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelenmiştir (128,129,130). Günümüzde diyabette dahil olmak üzere aterosklerotik olaylarda artmış vWF düzeyleri olduğu bildirilmiştir (130). Yine vWF endotel fonksiyonunun iyi bilinen bir göstergesidir (127). Ayrıca genel popülasyonda zayıf olmakla birlikte özellikle vasküler hastalığı bulunan yüksek riskli olgularda kan vWF düzeylerinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar yönünden bir öngördürücü belirteç olduğu ortaya konmuştur (131).

Literatürde prediyabetik olgularda vWF düzeyleri hakkında yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yine bu çalışmalarda BGT olgularında vWF düzeyleri üzerinde değişik antidiyabetik ilaçların (metformin ve glitazonlar)

etkisi incelenmiştir (132). Çalışmamızda diğer metabolik risk faktörleri bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan bir grupta vWF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız BGT olgularında endotel disfonksiyonu olduğunu bildiren çalışmalardan (6,8, 81) farklı görünmektedir.

Trombosit adezyon ve agregasyonu aterotrombotik olayların patogenezinde anahtar rol oynayan olaylardır (4,5). Yine diyabette mevcut kardiyovasküler olay sıklığının temelinde yatan faktörlerden biri trombosit agregasyonundaki artıştır (133,134). Nitekim diyabeti trombotik bir tablo olarak tanımlayan bilgiler bulunmaktadır (133,134). Çalışmamızda farklı etkenlerle uyarılan trombosit agregasyonun BGT olgularında kontrol grubuna göre farklı olmadığı saptanmıştır. Literatürde prediyabetik olgularda trombosit agregasyonunu değerlendiren çalışmalar son derece sınırlıdır. Çalışma grubumuz tarafından yapılan az sayıda olgu içeren bir çalışmada prediyabetik olgularda trombosit agregasyonunun sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (135). Nitekim bu bulgular mevcut çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda elde edilen bulguların tümü birlikte değerlendirildiğinde BGT olgularında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tek farklılığın artmış insülin direncini gösteren HOMA indeksinde bulunduğu buna karşın endotel ve trombosit fonksiyonlarının ve yine sublinik inflamasyonun iyi bilinen bir göstergesi olan hsCRP düzeylerinin ise benzer olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen verilerin mevcut bilgiden farklı olmasının başlıca nedeninin olgularda çalışmada incelenen parametreleri etkileyebilecek diğer metabolik risk faktörlerinin bulunmaması olduğu düşünülmektedir. Patogeneze yönelik çalışmalarda bu şekilde bir çalışma planı yapılmasının doğru olduğunu düşünmekteyiz. Olgu sayımızın böyle bir grup için yeterli olduğu da göz önüne alındığında bulgularımızın konu ile ilgili önemli veriler olduğu söylenebilir. Ancak yine de değerlendirilen olguların genel toplumdaki prediyabetik olguları temsil etmediği ifade edilmelidir.

Çünkü bilindiği gibi prediyabet metabolik sendromun bir komponentidir ve olguların çoğunda bu sendromun komponentleri tabloya eşlik etmektedir. Bu nedenle konu ile ilgili daha fazla sayıda olgu içeren ve diğer metabolik risk faktörlerinin etkisini de inceleyen çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marcus E. Carr. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and Complications* 15: (2001); 44-54.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S5–S10.
3. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48:1856–1862, 1999.
4. Patrick Andre, PhD; Liza Nanninzi-Alaimo, BS; Srinivasa K. Prasad, PhD; David R. Philips, PhD. Platelet derived CD40 Ligand. The Switch-Hitting Player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896-899.
5. Paul M. Ridker, MD; Julie E. Buring, ScD; Nader Rifai, PhD. Soluble P-Selectin and the Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation* 2001;103:491.
6. J. Robinson Singleton, A. Gordon Smith, James W. Russell, and Eva L. Feldman. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance Diabetes, (52) December 2003 ; 2867-73.
7. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129–34.
8. Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V, Gross MD. Soluble Pselectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2006;55(2):237–242.
9. Wild S, Roglic G, Green A, et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1047-1053.
10. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
11. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920–924.
12. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. *Diabetes* 54:1150–1156, 2005.
13. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–71.
14. Siflinger-Birboim A. Regulation of endothelial permeability by second messengers. *New Horiz*. 1996 Feb;4(1):87-98.
15. Garcia JG, Verin AD, Schaphorst KL. Regulation of thrombin-mediated endothelial cell contraction and permeability. *Semin Thromb Hemost*. 1996;22(4):309-15.

16. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;47:315-31.
17. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):408-23.
18. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997 Mar 15;99(6):1351-60.
19. Matthay MA. Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):759-62.
20. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1584-90.
21. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-549.
22. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:23-37.
23. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 90(suppl):40L-48L.
24. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.
26. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-874.
27. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1652-1659.
28. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol.* 1994;267:C1405-C1413.
29. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation.* 1992;85:2284-2290.
30. Cominacini L, Rigoni A, Fratta Pasini A, et al. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. *J Biol Chem.* 2001;276:13750-13755.
31. Griending KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells: new concepts. *Hypertension.* 1997;29:366-373.
32. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1623-1629.
33. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99:855-860.
34. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.

35. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2003;107:398–404.
36. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890–1896.
37. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*. 1995;378:88–91.
38. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin-18 (IFN alpha-inducing factor) induces IL-8 and IL-1 β via TNF alpha production from non CD14+ human blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1998;101:711–721.
39. Schonbeck U, Lipp P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001;89:1092–1103.
40. Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1999;100(6):614–620.
41. Semb AG, VanWissen S, Ueland T, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):275–279.
42. Lutgens E, Daemen M. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12:27–32.
43. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998;391:591–594.
44. McEver R. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *J Cell Biochem* 1991; 45: 156–61.
45. Thomas FT, Douglas AS, Anjun C et al. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995; 9: 866–73.
46. Berman CL, Yeo EL, Wencel-Drake JD et al. A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. *J Clin Invest* 1986; 78: 130–7.
47. Parmentier S, McGregor L, Catimel B et al. Inhibition of platelet functions by a monoclonal antibody (LYP20) directed against a granule membrane glycoprotein (GMP-140 / PADGEM). *Blood* 1991; 77: 1734–9.
48. Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7450–4.
49. Blann AD, Lip GYH. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation?. *Atherosclerosis* 1997; 128: 135–8.
50. Jilma B, Fasching P, Ruthner C et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 328–32.
51. Kopp H-P, Hopmeier P, Schernthaner G. Concentrations of circulating P-selectin are increased in patients with newly diagnosed insulin-

- dependent diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 41–4.
52. Blann AD, Lip GYH, Beevers DG et al. Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1077–80.
 53. Blann AD, Faragher EB, McCollum CN. Increased soluble P-selectin following myocardial infarction. a new marker for the progression of atherosclerosis. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8: 383–90.
 54. Blann AD, Seigneur M, Boisseau MR et al. Soluble P selectin in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease and its risk factors. *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 7: 789–93.
 55. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K et al. Increased soluble form of P- selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92: 1693–6.
 56. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491–5.
 57. Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 2002 Oct 7;196(7):887-96.
 58. Souza DD. Thrombocyte activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991-995.
 59. Vestweber D. Regulation of endothelial cell contacts during leukocyte extravasation. *Curr Opin Cell Biol*. 2002 Oct;14(5):587-93.
 60. Laakso M, Lehto S: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993;88 : 1421-1430.
 61. Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition. *Current Hypertension Reports* 2004;6:66-73.
 62. Natali A, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:417-429.
 63. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002;39:197-202.
 64. Moller DE; Flier JS, Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991 Sep 26;325(13):938-48.
 65. Hsueh WA, Anderson P: Hypertension, the endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension* 1992; 20: 253-263.
 66. Usman A, *Klinik Endokrinoloji* 1997; 1:61-89.
 67. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb 1;23(2):168-75.
 68. Devaraj S, et al. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 431- 453
 69. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997,28:1-15., Souza DD. Thrombocyte activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991-995.

70. Kültürsay H, Yavuzgil O. Aterotrombozda anahtar element: trombositler ve inflamasyonla ilişkileri. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004;4:192-19.
71. Kültürsoy H, Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma 2001.
72. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-161.
73. Vinil AI, Erbas T, Park TS, Nolan R. Trombosit dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:1476-85.
74. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. Am Heart J 1991 ;121:389-394.
75. Mathur A, Robinson M, Cottton J, et al. Trombosit reactivity in acute coronary syndroms: evidence for differences in trombosit behaviour between unstable anjina and myocardial infarction. Thromb Haemost 2001;85:989-994.
76. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes in trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. European Heart Journal 1998;19:80-84.
77. Jokl R, Colwell JA: Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. Diabetes Metab Rev 1997, 5:1-15.
78. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, et al. Impaired fasting glucose: how low should it go? Diabetes Care. 2000;23(1):34-39.
79. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabetic Medicine. 1997; 14(suppl 3):S6-S11.
80. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. Diabetes Care. 2001 Mar;24(3):447-53.
81. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 9-28.
82. JH Fuller, MJ Shipley, G Rose, RJ Jarret and H Keen, Coronary-heartdisease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall study, Lancet ,1980 İ:1371-1376.
83. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia. 1989 May;32(5):300-4.
84. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care. 1979 Mar-Apr;2(2):131-41.
85. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. Lancet. 1999 Aug 21;354(9179):622-5.

86. Higashi Y, Oshima T, Sasaki N, Ishioka N, Nakano Y, Ozono R, Yoshimura M, Ishibashi K, Matsuura H, Kajiyama G: Relationship between insulin resistance and endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1997, 29:280–285.
87. Adriaanse MC, Pouver F, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, Snoek FJ. *Diabetes Care*. 2008 Aug 26. [Epub ahead of print]. Diabetes-related symptom distress in association with glucose metabolism and co-morbidity: the Hoorn Study.
88. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108: 1822– 30.
89. Windebank A, Feldman E: Diabetes and the nervous system. In *Neurology and General Medicine*. 2001, p 341–364.
90. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44:129–146.
91. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001,44:1973–1988.
92. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groops : The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 44:1148–1154, 2001.
93. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Haring HU: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000, 101:1780–1784.
94. van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, Castro Cabezas M: Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res* 44:576–583, 2003.
95. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002, 106:2067–2072.
96. Ukkola O, Santaniemi M: Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002, 80:696–702.
97. Handin RI: Bleeding and thrombosis. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. 1998, p.339-345.
98. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med*. 1996 Aug;101(2):199-209.
99. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med*. 1981 Jan;97(1):87-96.,
100. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1975 Jun;82(6):733-8.

101. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). *JAMA*, vol. 289, no:19, May 21, 2003.
102. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.
103. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy. *Circulation* 2003; 108: 1655–61.
104. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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: 229–34.
105. Beckman JA, Creager M, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81.
106. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3–19.
107. Haffner SM, Mykkañnen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975–80.
108. Levitan EB, Song Y, Ford ES et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A metaanalysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147–55.
109. Hanley AJG, Williams K, Stern MP et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177–84.
110. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1397–1402.
111. Johnson RC, Chapman SM, Dong ZM. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 1037–43.
112. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 2000; 101: 2290–5.
113. Nageh MF, Sandberg ET, Marotti KR. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1511–20.
114. Ramos CL, Hup Y, Jung U. Direct demonstration of P-selectin and VCAM-1 dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 1999; 84: 1237–44.
115. Lip GY, Blann AD, Zarifis J. Soluble adhesion molecule Pselectin and endothelial dysfunction in essential hypertension; implications for atherogenesis?. *J Hypertens* 1995; 13: 1674–8.

116. Davi G, Romano M, Mezzetti A. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97: 953–7.
117. Blann AD, Dobrotova M, Kubizs P. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 626–30. 33.
118. Sakurai S, Inoue A, Koh CS. Soluble form of selectins in blood of patients with acute myocardial infarction and coronary intervention. *Vasc Med* 1997; 2: 163–8. 34.
119. Shimomura H, Ogawa H, Arai H. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 397–400.
120. Kopp H-P, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491–5.
121. Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Genc H, Gok M, Yilmaz MI, Ural AU, Olgun A, Kilic S, Bozoglu E, Erdem G, Erbil K. The plasma levels of soluble P-selectin in subjects with prediabetes.. *Int J Clin Pract.* 2006 Sep;60(9):1048-52.
122. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546–549.
123. Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation.* 2003;108(16):1917–1923.
124. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000;97(13):6930–6932.
125. Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation.* 2003;108(22):2776–2782.
126. S. Goya Wannamethee, Naveed Sattar, Ann Rumley, Peter H. Whincup, Lucy Lennon, and Gordon D.O. Lowe, Tissue Plasminogen Activator, von Willebrand Factor, and Risk of Type 2 Diabetes in Older Men. *Diabetes Care* 31:995-1000, 2008.
127. Lowe GDO, Rumley A, Whincup PH, Danesh J: Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2:429–439, 2002.
128. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002, 51:1131–1137.
129. Meigs J, Hu FB, Rifai N, Manson JE: Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 291:1978–1986, 2004.
130. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW: Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2:530–537, 2006.

131. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997;34:255-65.
132. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulffele MG,: Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 257:100–109, 2005.
133. Garcia F, Calle LJ, Alava H Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thromb Res* (1987) 47:533-540.
134. Dunn EJ, Grant PJ Type 2 diabetes: An atherothrombotic syndrome. *Curr Mol Med*(2005) 5:323- 332.
135. Teoman Dogru, Halil Genc, Ilker Tasci, Alper Sonmez, Gokhan Erdem, Ali U. Ural, Ferit Avcu, Serap Savasci, Selim Kilic, Selahattin Erikci. Platelet Aggregation is not Enhanced in Patients with Prediabetes *Upsala J Med Sci* 112 (3): 338–346, 2007.