T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI OLAN VE TİP II DİYABET TANILI KİŞİLERDE PLATELET KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖR DÜZEYİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hilal ALPCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

ERZURUM 2013

ONAY

‘Bozulmuş Glikoz Toleransı Olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 24.12.2010 tarih ve 13 Nolu oturumunun 2. bendinde görüşülmüş olup, Dr. Hilal Alpcan’ ın tez yöneticiliğini Prof. Dr. Mehmet Gündoğdu’ nun yürütmesi kararı alınmıştır.

‘Bozulmuş Glikoz Toleransı Olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 29.08.2012 tarih ve 2 no’lu toplantısında görüşülmüş ve 35 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘Bozulmuş Glikoz Toleransı Olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakultesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 08.11.2012 tarih ve 7 no’lu toplantısında incelenmiş ve 136 no’lu kararı ile Etik Kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ONAY I

İÇİNDEKİLER II

ÖZET III

ABSTRACT IV

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

3. MATERYAL VE METOT 25

4. BULGULAR 30

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 54

7. KAYNAKLAR 56

ÖZET

Bozulmuş Glikoz Toleransı olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi

Diabetes mellitus (DM) hem dünyada hem de ülkemizde giderek artan insidansı ve prevalansı ile endemi oluşturmaktadır. DM' nin önemi kronik ve ölümcül komplikasyonlarla seyreden bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Diyabet retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlarıyla hem hasta hem de hekim için uğraştırıcı ve zor bir süreçtir. Diyabetli kişilerde diyabeti olmayanlara göre mortalite ve morbidite çok yüksektir. Bu gün kullanmakta olduğumuz tedavi yöntemleriyle henüz istenen sonuç elde edilememiştir. PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü)' nin daha önce diyabet komplikasyonlarıyla ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olup prediyabetiklerdeki düzeyi ile ilgili bir bilgiye rastlamadık. Bu nedenle PDGF' nin diyabetik ve prediyabetik bireylerdeki serum düzeyini ölçmeyi amaçladık.

Çalışmamıza alınan kişiler OGTT (oral glikoz tolerans testi) sonuçlarına göre diyabetik (grup 1), prediyabetik (grup 2) ve normal glikoz toleranslı (grup 3) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan kişilerde serum PDGF düzeyi çalışıldı.

Çalışmamızda prediyabetik ve diyabetik gruptaki hastaların PDGF ortalama değerleri normal glikoz toleranslı gruba göre ileri düzeyde yüksek saptandı. En yüksek ortalama değer diyabetik grupta tespit edildi. Diğer parametrelerle PDGF değerleri arasında yapılan korelasyonlar sonucu kilo, vücut kitle indeksi ve trigliserit değerleri ile PDGF değerleri arasında pozitif ilişki saptandı.

Sonuç olarak PDGF sinyal yolaklarının yağ ve insülin metabolizmasıyla etkileşim halinde olduğu, PDGF' nin de diyabet komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler. Diyabet, PDGF, prediyabet, glikoz toleransı

ABSTRACT

Evaluation of Platelet Derived Growth Factor Levels in Individuals who are Diagnosed with Impaired Glucose Tolerance and Type II Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) is a epidemic disease with that is increasing incidence and prevalance in both our country and in the world. The importance of DM is due to its chronic and fatal complications. With retinopathy, nephropathy and neuropathy complications, DM is a challenging and difficult process for both patient and physician. Patients with diabetes have very high morbidity and mortality rather then those without diabetes. So far, the methods for treatment we have used have not yet achieved the desired results. The relationship between PDGF and diabetes complications has been shown in many studies before, neverthless we didn't find any information about the PDGF levels of prediabetic patients. Therefore, we aimed to measure the serum levels of PDGF in diabetic and prediabetic patients.

According to OGTT (oral glucose tolerance test) individuals in our study divided into 3 groups, including diabetic patients (group 1), prediabetic patients (group 2) and people with normal glucose tolerance (group 3). Among these groups the serum levels of PDGF were assessed

In our study PDGF mean values of prediabetic and diabetic groups were very higher than control group. The highest average level was detected in the diabetic group. PDGF and other parameter levels were correlated each other, significant results were obtained between PDGF and values of weight, body mass index and triglyceride levels.

As a result signal pathways of PDGF may interact with fat and insülin metabolism also PDGF could play role in the complications of diabetes mellitus.

Keywords. Diabetes, PDGF, Prediabet, Glucose Tolerance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1).

Tip II DM' de insülin direncinin kesin mekanizması henüz açığa kavuşmamıştır. İskelet kasında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır, fakat bu değişikliklerin primer bir kusur olmaktan çok hiperinsülinemiye sekonder olması daha muhtemeldir. Bu nedenle insülin direncinde post reseptör kusurların öncelikli rol oynadığına inanılmaktadır. Bütün insülin transdüksiyon yolları insülin etkisine dirençli değildir. Sonuç olarak hiperinsülinemi bu yollardaki insülin etkisini arttırabilir (2).

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir etyolojik faktör olmakla birlikte hangi mekanizma ile organ ve hücre disfonksiyonuna yol açtığı bilinmemektedir. Hiperglisemi diyabetik komplikasyonların başlatıcısı gibi görülmekle birlikte, halen aynı patofizyolojik sürecin bütün komplikasyonlarda etkili olup olmadığı veya bazı süreçlerin bazı organlarda öncelikleri olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak, hipergliseminin bir sonucu olarak oksidatif stress ve serbest radikal oluşumu da komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir (3).

Diyabetle ilişkili komplikasyonlarda büyüme faktörlerinin de önemli etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Diyabetik proliferatif retinopatide, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)' nün lokal olarak arttığı ve lazer fotokoagulasyondan sonra azaldığı saptanmıştır. Diyabetik nefropatide ise transforming büyüme faktörü β (TGF-β)' nın arttığı gözlenmiştir. Bunlardan başka platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü I, büyüme hormonu, temel fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörlerinin ve hatta insülinin diyabetik komplikasyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür (4, 5).

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki; hiperglisemi olmadan kronik hiperinsulinemi de kardiyovasküler hastalıklar ve restenoz için bağımsız risk faktörünü oluşturur (2). In vitro oluşturulan damar hasarlarında neointima tabakasının kalınlaşmasında rol oynayan asıl mediatörün PDGF olduğu düşünülmektedir. PDGF antagonistleri ile yapılan

tedaviler neointima tabakasındaki kalınlaşmayı azaltır. Ayrıca aterosklerotik plaklarda PDGF mRNA seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir. Damarsal hasarlanmada PDGF reseptör düzeyinde artış saptanmıştır (6, 7).

Diyabetik nefropati dünya genelinde diyabetes mellitusun en ciddi komplikasyonlarından biridir. Kanıtlara göre çoğu büyüme faktörü diyabetik nefropatinin başlangıcında ve ilerleyici fibrozis gelişiminde rol alır. Kısa zaman önce diyabetik nefropatili hastalardan yapılan renal biyopsilerde PDGF nin fazla salgılandığı gösterilmiştir. Üriner PDGF β düzeyinin diyabetik nefropatili hastalarda artmış olduğu tespit edilmiş olup nefropati başlangıcı ve gelişiminde önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir. PDGF β düzeyi ölçümü diyabetik nefropatinin erken dönemde tespit edilmesinde iyi bir gösterge olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (8-11).

Tip II DM' de hiperglisemiye bağlı kronik komplikasyonların oluşum mekanizmalarında platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)' nün de rolü olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde ve diyabetes mellitus tip II tanılı kişilerde serum PDGF düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus:

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı ile seyreden birçok metabolik bozukluğu da içine alan hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır (2).

DM etyolojisinde genetik, çevresel etkenler ve yaşam biçimi birlikte rol alır. DM' de hiperglisemiye neden olan faktörler insülin sekresyonunda azalma, glikoz kullanımında azalma ve glikoz üretiminde artıştır. Diyabetes mellitus gelişiminde bu faktörlerin birden çoğu etkili olabilir. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu sonucu birçok organda metabolik düzensizlikler meydana gelir. Sonuçta birçok akut ve kronik komplikasyon gelişir. DM bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük yükler. Diyabetes mellitus dünya çapında artan insidansı ile muhtemelen gelecekte de en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam edecektir.

2.1.1. Sınıflandırılması

Diyabetes mellitusu sınıflandırmadaki yeni değişiklikler, hastalığın başlangıç yaşını veya tedavi şeklini temel almakta ve diyabetes mellitusu, hiperglisemiye yol açan patogenetik temelinde sınıflamaya çalışmaktadır (12). Diyabetes mellitus klinik olarak 4 sınıfa ayrılır;

Tip 1 diyabet: β-hücre harabiyetine bağlı kesin insülin azlığına ve yokluğuna neden olan tiptir.

Tip 2 diyabet: insülin direnci zemininde ilerleyici bir insülin salgı bozukluğu ile karakterize olan tiptir.

Gestasyonel diyabet: gebelik sırasında gelişen insülin direncine bağlıdır. Gebelikte tanısı konulan glikoz intoleransıdır. Doğum sonrasında kan şekeri değerleri genellikle normal seviyelere iner.

Bunlar dışında β- hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı, insülinin fonksiyon göstermesini engelleyen genetik defektler, ekzokrin pankreastaki genetik defektler (kistik fibrozis gibi) ya da ilaç veya kimyasal maruziyete bağlı ; HIV/AIDS (kazanılmış immün yetmezlik sendromu) tedavisinde yada organ nakli sonrasında kullanılan ilaçlara bağlı) olarak gelişir.

2.1.2. Epidemiyoloji:

Geçtiğimiz iki dekatta, dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. Yakın gelecekte diyabetik bireylerin sayısının artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Türkiyede diyabetes mellitus prevalansına baktığımızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen **'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II'** göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının **%13,7' ye ulaştığı görülmüştür.** 1998' de yapılan TURDEP-I' e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye' de **12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır** (13).

2.1.3. Tanı

2009 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Uluslararası Diyabet Fedarasyonu ve Diyabet Eğitimi için Avrupa Birliği (EASD) Temsilcilerinin de dahil olduğu bir Uluslararası Uzman Komitesi diyabet tanısında hemoglobin A1c (HbA1c) testi kullanılmasını tavsiye etmiştir. ADA 2010 da ≥ % 6.5 eşik sınırını diyabet tanısında kriter olarak benimsemiştir.

Hemoglobin A1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından onaylanan bir metod ile uygulanmalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT)' na göre standardize edilmiş olmalıdır. Epidemiyoloji veri kümeleri retinopati riski için, açlık plazma glikoz değerleri ve 2 saatlik plazma glikozu eşik değerlerinde olduğu gibi A1C eşik değerinde de benzerlik gösterir.

2.1.3.1. DM Tanısında Kriterler:

1- A1C: ≥6.5 %. Hemoglobin A1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı(NGSP) tarafından onaylanan bir metod ile uygulanmalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) na göre standardize edilmiş bir yöntem olmalıdır. (Net hiperglisemi olmadığında sonuç test tekrar edilerek teyit edilmelidir.) Ya da ;

2- Plazma açlık glikozu ≥ 126 mg/dl (7.mmol/L) (Açlık en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması olarak tanımlanır.) Ya da;

3- 75 gr' lık oral glikoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glikozu≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) Ya da;

4- Hiperglisemiye ya da hiperglisemik krize bağlı klasik semptomları olan bir hastada, rastgele ölçülen plazma glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması şeklinde tanımlanmıştır.

2.1.4. Risk Kategorileri:

2.1.4.1. Prediyabet ve Diyabet için Artmış Riskli Grup

1997 ve 2003' te Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması Uzman Komitesi plazma glikoz seviyesi diyabet tanı kriterlerini taşımayan fakat, normal olarak adlandırmak için de fazla yüksek plazma glikoz değerleri olan kişiler saptadılar. Bu kişilerden açlık kan şekeri seviyeleri 100 mg /dL-125 mg/dL olanlar bozulmuş açlık glikozu (IFG), OGTT sırasında 2. Saat plazma glikoz düzeyi 140 mg/dL-199 mg/dL olanlar bozulmuş glikoz toleransına (IGT) sahip olarak adlandırıldı. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bir dizi diyabet kuruluşlarının bozulmuş açlık glikozunu tanımladıkları kesim noktası 110 mg/dl (6.1mmol/L)' dir.

IFG ve/veya IGT değerlerine sahip kişiler gelecekte diyabet gelişimi için nispeten yüksek risk taşımakta olup prediyabetik olarak adlandırılırlar. IFG ve IGT' nin kendileri klinik bir antite olmamakla birlikte diyabet için olduğu kadar, kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür. Bu iki durumun birlikte bulunma oranı % 40

düzeyindedir (14). IGT' nin kardiyovasküler olay gelişiminde artmış risk oluşturduğu ve IGT' li kişierin normal glikoz toleransı olan kişilere göre artmış mortalite riskine sahip olduğu bazı analizlerde gösterilmiştir. IGT sadece tip II DM' ye ilerlemesi yönüyle anlamlı değildir. Klinik olaylarla da bağlantısı vardır. Bu nedenle kendi başına bir tanımlayıcı kategori olarak değerlendirilmelidir (15).

IFG ile tip II DM' nin mikrovasküler belirtileri arasında ilişki saptanmasına rağmen, kardiyovasküler olay gelişimi yönüyle böyle bir ilişki tespit edilememiştir (15).

IGT ve IFG' nin her ikisi de insülin direnci ve artmış insülin sekresyonuyla ilişkili olmasına rağmen aynı hasta populasyonunu tanımlamazlar. Kardiyovasküler olay ve tip II DM gelişimi açısından birbirlerine eş değer değildirler. IFG ve IGT insülin direncinin diğer özellikleri olan ve metabolik sendrom olarak bilinen dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite mikroalbuminüri, endotel disfonksiyonu, inflamasyon belirteçleri ve hiperkoagulabilite ile de ilişkilidir. Bu bileşenlerin kombinasyonu tip II DM' ye ilerleme, kardiyovasküler hastalıklar ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (14).

Özet olarak IFG ve IGT' nin her ikisi de farklı düzeylerde insülin direncini ve insülin sekresyon bozukluğunu gösterir. Şu an patofizyolojileri tam olarak bilinmediğinden bu uygulamalar sadece pratik olarak kullanılmaktadır. Tip II DM ve ateroskleroz söz konusu olduğunda risk faktörlerini birlikte ele almak gerekmektedir.

Glikoz ölçümleri gibi, HbA1c ile yapılan birçok çalışma sonucunda A1C ve DM arasında güçlü, sürekli ve ilerleyici bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HbA1c 5,0 % olanlara göre 20 kat daha fazladır. Siyah ve beyaz diyabeti olmayan erişkinlerin katıldığı toplum kökenli bir çalışmada bazal HbA1c değerlerinin ileride diyabet ve kardiyovasküler olay gelişimi için açlık plazma glikozundan daha güçlü bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Diğer analizler göstermiştir ki HbA1c değeri 5,7 % olanlar, Diyabet Koruma Programı (DPP)' na katılan ve diyabet için yüksek riskli kabul edilen kişilerle benzer diyabet risklerine sahiptir.

Böylece HbA1c değerleri 5,7-6,4% tespit edilen kişilerin ileride diyabet gelişimi için yüksek riskli olduğu ve bu durumun prediyabet olarak değerlendirilmesi gerektiği

düşünülmektedir. IFG ve IGT değerlerine sahip kişilerde olduğu gibi HbA1c 5,7-6,4 % olan kişilerin de diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek risk grubunda olduğu bilinmeli ve bu riskleri azaltmak amaçlı, uygun stratejiler geliştirilmelidir. Plazma glikoz ölçümlerinde olduğu gibi diyabet riski HbA1c artışı ile orantısız ve eğrisel şekilde artış gösterir. Bundan dolayı müdahaleler yoğun olmalı, HbA1c ≥ % 6 olan kişiler diyabet gelişimi için çok yüksek riskli olarak kabul edilmeli ve takipler sırasında çok uyanık olunmalıdır (12).

Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite ilişkisi uzun süreden beri bilinmekte olup bunlara öldüren dörtlü, Sendrom X, Reavens Sendrom ve şimdilerde de metabolik sendrom gibi isimler verilmiştir. Şu an çalışmalar altta yatan asıl sebebi bulmaya yönlendirilmiş ve bu takıma yeni faktörler eklenmiştir. Günümüzde bu faktörlerin patofizyolojisi geniş bir yelpazede açıklanmaya çalışılmakta ve sebep olarak sistemik inflamasyon markerlarını, adezyon markerlarını, endotel fonksiyon bozukluğunu disfonksiyonu mikrolabuminüri ve koagülasyon anormalliklerini göstermektedirler (16).

Insülin resistansı gelişiminde hücre içi sinyal mekanizmaları suçlanmıştır. ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri kullanımı sonucu diyabetik nefropati gelişimi azalmasının tespit edilmesi sonucundan yola çıkarak, renin anjiotensin aldesteron sisteminin de tip II DM gelişimi üzerine etkisinin olabileceğini gösteren kardiyovasküler çalışmalar mevcuttur. Bu ilginç olarak, ACE inhibitörü ve ARB (anjiotensin reseptör blokörü)' lerin de diyabet gelişimini engelleyebileceği ve kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Tip II DM gelişimindeki patofizyolojinin sadece glikoz regülasyon bozukluğu olmadığı hipotezini desteklemektedir (17).

2.1.5. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)

75 gr anhidroz glikoz ile test 8-10 saatlik açlıktan sonra yapılır. 3 gün kadar yeterli karbonhidrat tüketilmiş olması gerekir. Hasta test sırasında istirahat etmelidir. Test sırasında idrar glikozu bakılmasının tanı değeri yoktur. Bazal ve 2. saat kan glikozu değerlendirilir. Glikozun değerlendirilmesi intravenöz yoldan alınan kandan olmalı ve tercihan glikoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

2.1.5.1. OGGT Değerlendirilmesi

Normoglisemi : açlık glikozu 100 mg/dl altında olması

2.saat glikozunun 140 mg/dl altında olması

IFG : açlık glukozu > = 100 mg/dl ve <126 mg/dl

IGT : 2.saat glukozu > = 140 mg/dl ve < 200 mg/dl

Diyabet :açlık glikozu > =126 mg/dl

2.saat glukozu > = 200 mg/dl

Tip II DM gelişimi açısından riskli grupların saptanması için yoğun çaba gösterilmektedir. İnsülin resistansı gelişim mekanizmalarının anlaşılması Tip II DM için riskli kişilerin saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Yeni tedavilerin geliştirilmesini ve diğer hastalık süreçleriyle ilişki kurulmasını sağlamaktadır. Rutin klinik uygulamada DM Tip II risk gruplarını taramalarda saptayabilmek için büyük ölçekli çalışmalar devam etmektedir.

2.1.6. Asemptomatik Kişilerde Diyabet Taraması

Tip II diyabeti tespit etmek ve gelecekte diyabet gelişimi için risk değerlendirilmesi yapmak amaçlı herhangi bir yaşta fazla kilolu ya da obez (VKI:25 kg/m2) ve diyabet için en az bir ek risk faktörü olan kişilerde tarama yapılmalıdır. 45 yaş üzerinde herhangi bir risk faktörü olmasa da kişiler diyabet yönüyle taranmaya başlanmalıdır. Eğer tarama sonucu normal ise 3 yıl ara ile testin tekrar edilmesi makuldür (12).

Diyabeti tespit etmek ve gelecekte diyabet gelişimi için risk değerlendirmesi yapmak amaçlı HbA1c, açlık plazma glikozu ya da 2-saatlik 75 gram OGTT yapılması uygundur. Tarama sonucu diyabet için yüksek riskli kabul edilen kişiler, kardiyovasküler risk faktörleri için de taranmalı ve tespiti durumunda mümkün ise tedavi edilmelidir.

Birçok hastalık için tarama ve tanısal testler arasında büyük bir ayrım vardır. Bununla birlikte diyabet için hem tarama hem de teşhis için aynı testler kullanılır. Diyabet taramasında kullandığımız testler prediyabetik kişilerin de tespit edilmesini sağlar.

2.1.7. İnsülin Sentezi ve Reseptörleri

İnsülin pankreas beta hücrelerinde sentezlenir. İnsülin geni 11. kromozomda lokalizedir. İlk gen ürünü preprohormondur. Sentez ribozomlarda başlar. Sonrasında sırayla insülini oluşturmak için endoplazmik retikulumda ve golgi aygıtında parçalanır (18).

İnsülin reseptörü hedef hücre membranına yerleşmiş iki alfa ve iki beta alt birimden oluşmuş tetramerik bir komplekstir. Alfa alt birimi hücre dışında yer alır ve insülinin bağlandığı bölgedir. İnsülinin alfa alt birimine bağlanması tirozin kinaz etkinliğini uyarır ve beta alt biriminin otofosforilasyonuna neden olur. Bu olay hücre içi birçok mediatörün fosforilasyonunu başlatır. İnsülinin hücre içi fonksiyonlarına aracılık eden insülin reseptör substratı- 1 (IRS-1) de bu proteinlerden biridir. IRS-1' in fosforile kısımları SH2 alanı içeren birçok fonksiyonel proteini (PI3- kinaz: fosfoinozitol3-kinaz, GRB-2: büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein-2 gibi) aktive ederek etkilerini oluşturur. IRS' nin dört tipi tanımlanmıştır (IRS 1-4). IRS-1 kas dokusunun IRS-2 ise karaciğerde bulunan temel IRS molekülleridir. Henüz etkileri tam anlaşılamamış diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve muhtemelen karaciğerde, IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde gösterilmiştir. IRS proteinleri intrasellüler bir enzim olan fosfatidil inozitid 3-kinazla (PI3-K) temasa geçerler. PI3-K insülinin hedef dokularındaki metabolik etkilerinde merkezi rol oynar. Bu ve diğer adaptör proteinler en sonunda, insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatır (19).

1. Metabolik yol; fosfotidil inozitid-3 kinaz ile glikoz tutulumu (GLUT-4 molekülleri içeren veziküllerin hareketi), glikojen ve lipid artışı olur.

2. Mitojenik yol; Mitojenlerin aktive ettiği protein (MAP) –kinazlar ile işleyen yol ile gen ekspresyonu ve büyüme düzenlenir.

2.1.8. Patogenez:

Tip I DM otoimmun β hücre yıkımı ile seyretmesine rağmen Tip II DM oluşumunda üç patofizyolojik bozukluk suçlanmıştır: (1) özellikle kas dokusunda periferik insülin direnci; (2) karaciğerde artmış glikoz üretimi; ve (3) bozulmuş pankreas insülin sekresyonu. İlk olarak genellikle dokularda artmış insülin resistansı görülür, bu durumu bozulmuş insülin sekresyonu izler. Pankreas insülin üretmeye devam etmesine rağmen insülin direnci hücresel düzeyde uygun kullanımı engeller. İnsülin hedef hücrelere giremez, dolaşımda yüksek miktarda bulunur ve sonuçta hiperglisemi oluşur. Yüksek kan glikoz seviyeleri genellikle pankreastan insülin üretimini uyarırlar. Yıllar içinde pankreas insülin üretimi normal seviyelerin altına iner. Sonrasında postparandiyal glikoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glikoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glikoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar; en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Hepatik glikoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glikozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glikoz kullanımında azalma postparandiyal hiperglisemiye neden olur. Adipositler insülin sekresyonu insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilirler. Hiperglisemiye ek olarak tip II diyabetik hastalar insülin resistans sendromu yada Sendrom X olarak adlandırılan bir grup bozukluğa sahiptir. Hastalığa yol açan majör genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, poligenik ve multifaktöriel olduğu iyi bilinmektedir. Değişik genetik lokalizasyonlar hastalığa duyarlı kılar ve çevresel faktörler hastalığın fenotipik görünümünü belirler. Tip II DM' nin tek yumurta ikizlerinde geçiş sıklığı % 70-90 arasındadır. Ebeveyninde tip II diyabet olanlarda DM riski artmıştır; anne ve babanın her ikisinde de diyabet riski varsa çocuklarda diyabet ortaya çıkma riski % 40' a kadar yükselir. Tip II diyabetik hastaların non-diyabetik birinci derece akrabalarının çoğunda insülin direnci vardır. Ancak çevresel bir olay, obezite veya başka bir genetik kusur eklenmedikçe, insülin sekresyon veya etkisindeki genetik kusur ortaya çıkmadığından, tip II diyabette genetik anormalliğin tanımı halen karışıktır (2).

Çalışmalarda insülin direncinin, iskelet kasında GLUT-4 aktivitesinde bozulma sonucu oluştuğu gösterilmiştir. Bu bozukluk hücre içi artan lipid düzeyinin, insülinin

uyardığı IRS-1 tirozin fosforilasyonunu engellemesine bağlanmıştır. Sonuçta IRS-1 ilişkili fosfotidil inozitol 3 kinaz aktivitesi azalır. Obezitede artan yağ asidi düzeyleri iskelet kasında glikoz kullanımını bozabilir, karaciğerde glikoneogenezi arttırabilir ve β hücre fonksiyonunu bozabilirler. Fakat bu değişikliklerin primer bir kusura bağlı ya da kompansatuvar olarak gelişmiş olabileceği göz önüne alındığında insülin resistansının altında yatan mekanizmanın henüz açıklığa kavuşmadığı görülmektedir (20).

Tip II DM' ye katkıda bulunan çoğu mekanizma β hücre apopitozisini tetikleyebilir, kitlesini azaltır ve insülin direncine karşı kompansasyon yeteniğini azaltır. Mekanizmalar kronik hiperglisemi, kronik hiperlipidemi, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinleri kapsar. Azalmış IRS2 ekspresyonu spontan β hücre apopitozisine neden olabilir. DM patogenizle ilişkli birçok mekanmizma IRS2 serin/treonin fosforilasyonununda artışa sebep olabilir. IRS2 artışı ubiquitinasyon, proteozomal parçalanma, insülin sinyal ve salgı bozukluğu ile sonuçlanır. Tip II DM patogenezinde azalan insülin duyarlılığı eşliğinde Beta hücre fonksiyonu incelendiğinde insülin salgısında erken dönemde bir yetmezlik tespit edilmiştir. Ancak beta hücre kompansasyonuna ve hiperinsülinemiye sebep olan sinyaller hangi noktada yetersiz kalmakta ve bu yetersizliğin etyolojisinde hangi faktörlerin rol oynadığı soruları henüz cevapsız kalmaktadır. Örneğin kronik hiperglisemi paradoksik olarak adacık fonksiyonunu bozabilir ("glikoz toksisitesi") ve hipergliseminin kötüleşmesine yol açar. Glisemik kontrolde iyileşme sıklıkla adacık hücre fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilidir. Ayrıca serbest yağ asidi düzeylerinde yükselme de adacık fonksiyonunu kötüleştirir. (" lipotoksisite") (21).

2.1.9. DM' nin Komplikasyonları:

DM' nin komplikasyonları akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlardan oluşur.

Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar durum insülin eksikliğine bağlı oluşur. Hipoglisemi diyabet tedavisinin bir sonucudur. Laktik asidoaz diyabetle ilişkili kardiyovasküler hastalık(miyokard infarktüsü), hipoksi gibi durumlarla alakalı olarak gelişebilir (22).

Kronik komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi, obezite, dislipidemi, endotel ve intima değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insulin direnci gibi faktörler rol oynamaktadır. Kronik komplikasyon gelişiminde genetik faktörler de önemlidir (23).

Kronik komplikasyonlar; vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlardan mikrovasküler komplikasyonlar kapiller ve prekapillller arteriollerde bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati nöropati ve nefropatiden oluşur. Makrovasküler komplikasyonlar ise aterosklerozun hızlı ilerlemesiyle oluşur. Koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık makrovasküler komplikasyonları oluşturur. Diyabetiklerde hızlanmış aterosklerozun nedeni hünüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Damar duvar anormallikleri, trombositler, pıhtılaşma sistemi, eritrositler ve lipid metabolizması gibi faktörlerin tümü bu süreçte etkili gibi görünmektedir. Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi problemlerdir. DM' de kronik komplikasyonların altında yatan bozukluk henüz aydınlatılabilmiş değildir. DM' de hiperglisemiyle birlite artan AGE (advenced gliolizasyon end products) birikiminin komplikasyonların gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (24). Yine aldoz redüktaz da diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir role sahip olabilir. Aldoz redüktaz polyol yolu başlangıç enzimi olup glikozdan şeker alkolü sorbitol üretilir. Sorbitolün hücrede fazla miktarda birikimi osmotik stres oluşumuna neden olur. Bu olay mikrovaskuler damarlarda mikroanevrizma gelişimi ve perisit kaybına neden olur (25). Yine son çalışmalarda hücrede hipergliseminin uyardığı protein kinaz C (PKC) ve diaçilgliserol seviyelerinin artışının retinal, böbrek ve kardiyovasküler dokularda birçok vasküler anormalliğe sebep olduğu gösterilmiştir. PKC seviyelerinin artışı hücreler arası matriks yapımını ve sitokin üretimini arttırır. Böylece damarlarda hücre proliferasyonu ve geçirgenlik artar, sitozolik fosfolipaz A2 seviyeri artar ve Na^{+}-K^{+} ATPaz bloke edilir (26). Ayrıca yüksek glikoz düzeyleri oksidatif stresi arttırarak serbest oksijen radikalleri oluşumunu teşvik eder ve hücre hasarı gelişimini uyarır.

Hiperglisemi diyabetik komplikasyon gelişiminde başlatıcı faktör gibi görünmekle birlikte, hangi patofizyolojik süreçlerin komplikasyonlara yol açtığı bilinmemektedir. Çeşitli komplikasyonlarda benzer ya da farklı mekanizmalar etkili olabilir.

Diyabetle ilişkili bazı komplikasyonlarda büyüme faktörlerinin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Diyaabetik retinopati gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforming büyüme Faktörü β (TGF-β)' nın etkili olduğu düşünülmektedir. Retinopatide VEGF üretiminin hipoksiye cevap olarak arttığı varsayılmaktadır (27). Diyabetik nefropatide ise transforming büyüme faktörü β (TGF-β)'nın arttığı gözlenmiştir. Bunlardan başka platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü I, büyüme hormonu, temel fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörlerinin ve hatta insülinin diyabetik komplikasyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür (2).

Deneysel modellerde, Tip II DM, hiperinsülinemi, insülin resistansı ve hipergliseminin ateroskleroz gelişimiyle güçlü bağlantısı tespit edilmiştir. İnsülin resistansı olan hastalarda koroner anjiografi yapıldığında, intima tabakasında restenoz ve kalınlaşmalar gözlenir (28).

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki; hiperglisemi olmadan kronik hiperinsulinemi de kardiyovasküler hastalıklar ve restenoz için bağımsız risk faktörünü oluşturur (28).

Bunun yanında in vitro oluşturulan damar hasarlarında neointima tabakasının kalınlaşmasında rol oynayan asıl mediatörün PDGF olduğu düşünülmektedir. PDGF antagonistleri ile yapılan tedaviler neointima tabakasındaki kalınlaşmayı azaltır. Ayrıca aterosklerotik plaklarda PDGF mRNA seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir. Damarsal hasarlanmada PDGF reseptör düzeyinde artış saptanmıştır (29).

Diyabetik nefropati dünya genelinde diyabetes mellitusun en ciddi komplikasyonlarından biridir. Kanıtlara göre çoğu büyüme faktörü diyabetik nefropatinin başlangıcında ve progresif fibrozis gelişiminde rol alır. Kısa zaman önce diyabetik nefropatili hastalardan yapılan renal biyopsilerde PDGF fazla salgılanmasının olduğu gösterilmiştir. Üriner PDGF β düzeyinin diyabetik nefropatili hastalarda artmış

olduğu tespit edilmiş olup nefropati başlangıcı ve gelişiminde önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir. PDGF β düzeyi ölçümü diyabetik nefropatinin erken dönemde tespit edilmesinde iyi bir gösterge olarak kullanılabilir (10).

2.2. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü:

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) bağ doku hücreleri ve diğer hücre tipleri için güçlü mitojenik bir faktördür. PDGF hücreden fakir plazmada bulunmamakla birlikte tam kanda bulunur ve plateletlerden elde edilmiştir. Plateletlerin alfa granülleri PDGF için en büyük depo yeri olup birçok farklı hücre türü tarafından da sentezlenebilmektedir. Disülfit bağlarıyla bağlı olup yapısal olarak benzer α ve β polipeptid zincirleri içeren homo ya da heterodimer şeklinde PDGF izoformları, hücresel etkilerini birbirleri ile yapısal olarak ilişkili protein kinaz reseptörleri üzerinden gösterir. Bu reseptörler α ve β reseptörler olarak bilinir (30). PDGF reseptör aktivasyonu hücre büyümesini uyarır. Ayrıca hücre şeklinde ve hareketlerinde değişiklikler meydana getirir. PDGF aktin filament sistemini düzenler ve kemotaksisi uyarır. Hücrenin direk olarak PDGF konsantrasyonunun yoğun olduğu bölgeye hareket etmesini sağlar. PDGF' nin embriyolojik gelişim sürecinde ve yara iyileşmesinde önemli rolü mevcuttur. Bunun da ötesinde PDGF aktivite artışı çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar malign durumlar olduğu gibi hücre çoğalmasının eşlik ettiği ateroskleroz ve fibrozis gibi benign durumları da kapsar (31).

2.2.1. PDGF Yapısı:

PDGF' nin olgun α ve β zincirleri 100 aminoasit kalıntısı uzunluğundadır ve %60 aminoasit sekans birlikteliği göstermektedir. 8 sistein rezidüsü zincirler arasında mükemmel bir şekilde muhafaza edilmektedir. Sistein kalıntıları arasındaki benzer bir aralık VEGF ailesi üyelerinde de saptanır. Sistein rezidülerinden iki tanesi (ikinci ve dördüncü) PDGF dimer iki alt birimleri arasında sistein bağları oluşturur. Diğer altı tanesi ise zincir için disülfit bağları oluşturur.

Dimer yapısındaki iki alt birim anti paralel şekilde düzenlenmiştir. Zincir içi bir disülfit bağı diğer disülfit bağı tarafından oluşturulan oluğa yerleşir ve böylece sıkı düğüm benzeri yapılar oluştururlar.

Molekülün antiparalel yerleşimi nedeniyle bir zincirin 1. ve 3. halkası diğer zincirin 2. halkasına yakın olacaktır. PDGF' nin 3 boyutlu yapısı VEGF' nin yapısına benzer ve aralarında aminoasit dizi benzerliği vardır. PDGF ayrıca sinir büyüme faktörü ve TGF –β' ya da benzerlik gösterir. Fakat bunların PDGF ile aminoasit dizi benzerliği yoktur. Tüm bu faktörler dimer şeklindedir ve karakteristik sistein düğüm yapılarını gösterirler (32).

2.2.2. PDGF Biyosentezi

PDGF' nin α zinciri ve β zincirinin her ikisi de prekürsör moleküller olarak sentezlenir ve NH2 terminalinden proteolitik işleme tabi olur. A zinciri N-bağlı karbonhidratların bağlanması için potansiyel bir alana sahiptir. Ancak PDGF büyük olasılıkla glikolize değildir (33). Rekombinant PDGF memeli hücreleri, bakulovirusle enfekte hücrelerde, maya hücrelerinde ve bakterilerde üretilmiştir.

İnsan plateletleri doğal olarak hem α hem de β zincirlerini sentezleyebilmektedirler. Hücre dizi kültürleri her 3 PDGF izoformunu da bulundururlar. Bu PDGF dimer oluşumunun rastgele bir süreç olduğunu gösterir. Bu kavram α zinciri ve β zinciri ile transfekte edilen hücrelerin her 3 PDGF izoformunu da oluşturmaları gözlemiyle desteklenmiştir (34).

PDGF' nin α ve β zincir genleri sırasıyla 7. ve 22. kromozomlarda yer alır. PDGF sentezleyen tüm hücre çeşitleri hem α hem de β zincirini oluşturur. Fakat zincirlerin sentezi transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel aşamada bağımsız olarak düzenlenir. Yanı sıra endotel hücrelerinde NFκβ (aktive B hücre kappa hafif zincir güçlendirici nükleer faktör) tarafından aktive edilen bir shear stres elemanı tanımlanmıştır (35).

Transkripsiyon başlama bölgesine yakın -12, -25 kb' lık alanda herhangi bir susturucu tespit edilememiştir. Bu nedenle PDGF-β transkripsiyonu inhibisyon mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (36).

PDGF-β kollajene, trombospondine, osteopontine bağlanabilir. Bununla birlikte PDGF bağlayan major matriks bileşeninin heparan sülfat olması muhtemeldir. Matrikste depolanan PDGF matriks moleküllerinin proteolizi yoluyla regüle ediliyor olabilir (6).

2.2.3. PDGF Reseptör Yapısı

PDGF izoformları hedef hücreler üzerindeki etkisini yapısal olarak ilişkili iki protein tirozin kinaz reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Karbonhidratlarıyla olgun hale geldikten sonra α ve β reseptörler sırasıyla 170 ve 180 kilodaltondurlar. Hücre dışında her reseptör 5 adet immunglobulin benzeri bölgeler içerir. Hücre içinde ise bir tirozin kinaz parçası bulunur (37).

İnsan α reseptör geni kromozom 4q12 bölgesinde bulunur, SCF (kök hücre faktörü) reseptör geni ve VEGF reseptör-2 genine yakındır**.** β reseptör geni ise 5. Kromozomda bulunur ve CSF-1(koloni uyarıcı faktör-1) reseptör genine yakındır (38).

Alfa reseptör PDGF' nin hem α hem de β zincirini yüksek afinite ile bağlayabilir, β reseptör ise sadece β zincirini yüksek afinite ile bağlayabilir. Böylece PDGF-AA αα reseptör homodimerlerini uyarır. PDGF-AB αα homodimerlerini, αβ reseptör heterodimerlerini ve PDGF BB de α ve β reseptörlerinin her üç dimerik kombinasyonlarını uyarır.

PDGF izoformları dimerik moleküller olmalarından dolayı, aynı anda iki reseptör bağlarlar ve bağlanma sırasında reseptörlerin dimerize olmasına neden olurlar (39).

2.2.4. PDGF Reseptör Aracılı Hücresel Etkiler

Bu üç dimerik PDGF reseptörünün iletileri örtüşür fakat tamamen aynı hücresel sinyalleri aktarmazlar. Alfa ve β reseptör homodimerlerinin her ikisi de güçlü mitojenik sinyalleri iletirler.

Reseptörler arasında aktin filament sistemi üzerindeki etkileri yönüyle fark mevcuttur. Tüm reseptörler aktin filamentlerinin hücre kenarlarında dağılmasını uyarır ve stres liflerinin kaybına neden olurlar. Sadece β reseptör hücre dorsal yüzeyinde dairesel aktin yapıları oluşumunu uyarır. Ayrıca β reseptör aktivasyonu, belirli bazı hücre tiplerinde kemotaksisi arttırır. Aksine α reseptörlerinin aktivasyonu fibroblast ve düz kas hücreleri de dahil olmak üzere bazı hücre tiplerinde kemotaksisi inhibe ederken belirli bazı hücre tiplerinde ise aktive eder (40).

Alfa ve β reseptörler intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda bir artış meydana getirse de β reseptör α reseptöre göre daha etkilidir. PDGF AA ile situmulasyon sonrası PDGF-BB situmulasyonu kalsiyum mobilizasyonunu azaltır. Ayrıca PDGF-BB hücreler arası gap junction kavşak iletimini inhibe eder ve antiapopitotik bir etki gösterir (41).

Alfa ve beta reseptörlerinin PDGF izoformlarına bağlanma özelliklerinin ve ürettikleri sinyallerin farklı olmasından dolayı, hücrenin PDGF uyarısına verdiği cevap ekspresse ettiği reseptör tipine bağlıdır. Önemli olarak hücreler üzerindeki PDGF reseptör sentezi sabit değildir (42). Örneğin bağ doku hücrelerinde in vivo β reseptör ekpsressyonu düşüktür. Fakat inflamasyon sırasında ya da dış ortamda doku kültürüne ekim sonrası artar. Diğer taraftan bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü) ile vasküler ve düz kas hücrelerinin uyarılması seçici olarak α reseptörlerinin sentezini uyarır, β reseptörleri arttırmaz.

2.2.5. PDGF Reseptör Aktivasyonu:

Tirozin kinaz reseptörleri aktivasyonu için ortak konu ligand bağımlı reseptör dimerizasyonudur. Reseptörlerin hücre içi bölümleri yan yana gelir ve dimer yapısındaki iki reseptör arasında tirozin kalıntılarının defosforilasyonuna izin verir. PDGF dimerik bir molekül olduğu için eş zamanlı iki reseptörü bağlayabilir ve reseptörler arasında böylece bir köprü oluşturur. PDGF' nin köprüleştirici etkisine ek olarak dimerik reseptör kompleksi Ig-4 parçası tarafından (doğrudan reseptör–reseptör ilişkisiyle) stabilize edilir. Böylece ligand bağlanması ile başlayan reseptör dimerizasyonu, reseptörler arasındaki etkileşimle doğrudan stabilize edilir (43).

2.2.6. PDGF Reseptör Otofosforilasyonu

PDGF reseptör dimerizasyonu sonrası başlayan otofosforilasyonun iki önemli fonksiyonu vardır. Bir yandan kinaz parçası içinde korunmuş bir tirozin kalıntısının fosforilasyonu (tyr-849 α reseptörü, tyr-857 β reseptör) kinazların katalitik etkinliklerinde bir artışa yol açar. Bu PDGF β reseptörü, insülin, hepatosit büyüme faktörü bFGF ve beyin kaynaklı nörotropik faktör reseptörlerinde gösterilmiştir (44). Diğer taraftan kinaz parçası dışında yer alan tirozin kalıntılarının otofosforilasyonu, SH2 parçaları içeren sinyal iletim molekülleri için yapışma alanları oluşturur.

SH2 parçası içeren proteinlerin büyük bir kısmı PDGF α ve β reseptörlerine bağlanabilir. Bu moleküllerden bazılarının kendileri enzimlerdir. Örnek olarak PI3-kinaz, PLC-γ (fosfolipaz C-γ), tirozin kinazların Src ailesi, tirozin fosfataz, SHP-2 (küçük heterodimer partner), Ras için GTPaz aktive edici protein (GAP) verilebilir. Grb 2, Grb 7, Nck, Shc ve Crk ise enzimatik aktiviteden yoksun moleküllerdir. Reseptörü daha aşağı katalitik moleküllere bağlamada, adaptör olarak fonksiyon gösterirler. Ayrıca STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) ailesi üyeleri de PDGF reseptörüne bağlanırlar (45).

PDGF reseptörleri aracılığıyla sinyalizasyonun düzenlenmesi için birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Örneğin Ras tarafından aktive edilen MAP kinaz SOS (son of sevenless)' u fosforile eder ve inaktive eder. Böylece azalmış bir Ras aktivasyonu oluşur. Diğer bir negatif geri besleme mekanizması cAMP bağımlı protein kinazları kapsar. cAMP aktivasyonu PDGF tarafından prostoglandin sentez inhibisyonu ve adenil siklaz uyarımı yoluyla olur. cAMP bağımlı protein kinaz PDGF ile uyarılmış hücrelerde PDGF yolağı bileşenlerini fosforile ederek birçok sinyalizasyonu inhibe eder. Başka bir örnek ise, GAP' ın PDGF reseptörlerine bağlanmasının, Grb/Sos' un reseptöre bağlanması sonrası indüklenen Ras aktivasyonuna karşıt etki göstermesidir (46).

PDGF sinyalizasyonunun çarpıcı bir özelliği, uyarıcı ve inhibitör sinyallerin aynı anda aktivasyonuyla düzenleniyor olmasıdır. Böylece PDGF reseptörleri tarafından indüklenen tirozin fosforilasyonu yine PDGF tarafından indüklenen tirozin fosfatazlar yoluyla dengelenir (47).

PDGF' ye yanıt veren bütün hücre tipleri büyümeleri için hücreyi çevreleyen matriks proteinleri ile temas halindedirler. Bu etkileşimler integrinler tarafından düzenlenir. İntegrinler matriks molekülleri için transmembran proteinlerdir. İntegrinlerin kendi özel matriks proteinlerine bağlanması src, PI-3 kinaz ve Ras' ın da dahil olduğu geniş bir sinyalizasyon molekül grubunun integrinlerin sitoplazmik parçasının etrafında toplanmasına neden olur. İntegrin sinyalizasyonu, büyüme faktörü aracılıklı hücre çoğalması ve göçünü arttırır ve apoptozisi önlemek için gereklidir. Diğer taraftan fibriler kollojen, arter düz kas hücrelerinde PDGF tarafından uyarılan DNA

(deoksiribonükleik asit) sentezini azaltır. Bu integrinlerin siklin E-Cdk-2 aktivitesini baskılamasına bağlı gibi görünmektedir (48).

PDGF reseptörleri hücre zarında eşit şekilde dağılmamıştır. Daha çok kaveolalarda toplanmışlardır. Bunlar endositozda görevli yapılardır. Ligandın reseptöre bağlanması, reseptör ligand kompleksinin hücre içine alınmasına neden olur. Sonrasında PDGF- reseptör kompleksi ayrılır ve reseptör tekrar hücre zarına göç eder. Ya da alternatif olarak PDGF-reseptör kompleksi lizozomlarla birleşir ve yıkıma uğrar. İkinci yol çalışılan hücrelerde daha hakim görünmektedir. Lizozomlarda yıkım dışında, PDGF reseptörleri ubiquitinizasyon sonrası (proteozomlarda) sitoplazmada da yıkıma uğrarlar (49).

2.2.7. PDGF Embriyogenez ve Organ Etkileri

PDGF ve/veya PDGF reseptörleri inhibisyonuyla yapılan çalışmalar PDGF ve reseptörlerinin embriyolojik gelişim sırasında önemli rolleri olduğunu göstermektedir. İnhibisyon oluşturulan farelerin embriyogenez sırasında ya da perinatal dönemde öldüğü tespit edilmiştir. PDGF A ve B zincirleri ve reseptörleri ekspresyon çalışmaları farklı dokuların gelişimi sırasında, ligand ve reseptörlerin aynı hücrelerde sentezlenebildiğini göstermiştir. Bu otokrin ve parakrin situmulasyonun göstergesidir. Birçok organda yapısal ve fizyolojik anormallikler tespit edilmiştir.

2.2.7.1 Merkezi Sinir sistemi;

PDGF ligand ve reseptörlerinin zamansal ve mekansal ekapresyon analiz çalışmaları, PDGF' nin otokrin ve parakrin uyarı yoluyla MSS (merkezi sinir sistemi) gelişiminde önemli rolü olduğunu işaret eder. β zincir proteini embriyoda ve erişkinde çeşitli MSS bolgelerinde yer almaktadır (50). En erken ve güçlü ekspresyonu olfaktor sistemde saptanmıştır. Erişkin olfaktor sisteminde de PDGF-β zinciri yüksek bir düzeyde kalır. Böylece olfaktor sistemin primer duysal nöronları erişkinlerde rejenerasyon kapasitesini korur. Bu bulgular PDGF' nin nörotropik bir faktör olarak gösterilmesiyle uyumludur. Başlangıçta astrositler PDGF' nin ana kaynağı olarak düşünülmesine rağmen sonrasında MSS' de nöronları da kapsayan birçok hücre tipinin PDGF sentezlediği anlaşılmıştır (6).

Gelişmekte olan omurilikte PDGF α reseptör pozitif hücrelerin oligodentrosit prekürsörü (O-2A hücreleri) olduğu tespit edilmiş ve tüm olgun oligodentrositlerin bu hücrelerden köken aldığı saptanmıştır. PDGF-α reseptörü bu hücreler için bir belirteç olarak kullanılır. Oligodentrosit gelişiminde PDGF' nin rolü henüz tespit edilebilmiş değildir. PDGF artışı oligodentrosit kompartmanında artışa ve apoptozis hızında bir azalmaya yol açar (51). PDGF ayrıca kimyasal olarak indüklenen rat oligodentrosit ölümünü azaltır ve in vitro koşullarda myelinizasyonu arttırır. Böylece SSS' de myelinizan hücre gelişiminde PDGF' nin kritik bir rolü olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. PDGF remiyelinizasyonu arttırmak için kullanılabilirse belirgin tedavi imkanları sağlayabilir.

İn vitro periferik sinir sistemindeki myelinizan schwann hücreleri, PDGF-β reseptörleri sentezler ve PDGF-BB' ye cevap olarak artmış bir proliferasyon gösterirler. Bu hücrelerde PDGF, cAMP oluşumunu arttıran ajanlarla sinerjik etki gösterir. cAMP' nin en önemli etkisi β reseptör ekspresyonunu arttırmasıdır (52). Bu gözlemler, PDGF' nin periferal sinir sistemi gelişiminde ve devamında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Rat dopaminerjik nöron kültürlerinde, PDGF' nin nöroprotektif ve nörotropik etkisi gösterilmiştir. Bu hücrelerde PDGF reseptörü tespit edilmiştir. Böylece rat dopaminerjik hücrelerinde olduğu gibi insan dopaminerjik hücrelerine PDGF BB eklenmesi, hücre canlılık süresini ve tirozin hidroksilaz pozitif hücrelerde nörit oluşumunu arttırmıştır (53). Ratların substantia nigrasında dopaminerjik nöron hücre hasarından sonra PDGF' nin in vivo expresyonu incelenmiştir. Hasar sonrası α ve β zincir sentezi artmıştır. Bu PDGF' nin nöron koruyucu etkisini ve kompansatuvar onarım sürecinde rol aldığını gösterir. Bu bulgular PDGF agonistlerinin Parkinson Hastalığında potansiyel ajan olarak kullanılabileceğinin göstergesi olabilir.

PDGF faktör ve reseptör düzeylerinin insan beyin dokusu enfarktüslerinde artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da PDGF' nin nöron korunması ve rejenerasyon sürecinde etkisinin olduğunu gösterir.

2.2.7.2 Vasküler Sistem Etkileri;

PDGF reseptörleri kapiller endotel hücrelerinde ekpresse edilirler. PDGF' nin damar oluşumunu arttırıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (54). Bu etki VEGF ve bFGF' e göre daha zayıftır. PDGF' nin kan damarı oluşumu başlangıcında önemli bir etkisi var gibi görünmemektedir. Farelerde PDGF genlerinin veya reseptörlerinin inaktivasyonu, erken embriyogenez aşamasında belirgin bir vasküler anormallikle sonuçlanmamıştır.

Bununla birlikte belli organlarda PDGF' nin anjiogenez üzerindeki etkisi anlamlı olabilir. Kardiyak mikrovasküler hücrelerde PDGF-AB üretiminin uyarılması von Willabrand faktörü, VEGF ve VEGF reseptör 2 düzeylerinin artışına neden olmuştur (55). Bu kardiyak anjiogenezde, PDGF' nin önemli bir rolü olduğuna işaret eder. Ayrıca kapillerler tarafından üretilen PDGF-β zincirleri, perisitlerin fonksiyon göstermesinde önemli bir işleve sahip olabilirler. Belirtilenler damarların yapısal bütünlüğünün sağlanmasını desteklemek için gerekli gibi görünmektedir.

PDGF uyarısı azalmış platelet agregasyonu ile sonuçlanır. PDGF yönüyle zengin insan plateletleri α reseptörleri içermelerine rağmen β reseptörlerini taşımazlar. Ayrıca PDGF reseptörleri platelet prekürsörü megakaryositler üzerinde de gösterilmiştir (56).

Trombinin indüklediği platelet agregasyonu sonrası, alfa granüllerden PDGF salınımı gerçekleşir. Trombinin indüklediği platelet agregasyonuna PDGF α reseptör aktivasyonu eşlik eder. Bu etki PDGF antikorları ile engellenebilir. Belirtilenler plateletlerden salgılanan PDGF' nin platelet agregasyon kontrolünde otokrin bir geribildirim rolünün olduğuna işaret eder (57).

2.2.7.3. Akciğer Fibrozisi;

Yapılan çalışmalar akciğer gelişiminde hem α hem de β reseptörlerin önemini göstermiş olup α reseptör akciğer dallanmasının sağlanmasında daha özel bir yere sahiptir. Akciğerde çeşitli fibrotik durumların oluşmasında PDGF aşırı aktivitesinin rolü olduğunu destekleyen gözlemler mevcuttur. İdiopatik pulmoner fibrozisli hastalarda alveol epiteli PDGF ve diğer sitokinleri üretir (58). IL-1 ve asbestoz maruziyeti sonrasında rat akciğer fibroblastlarında α reseptörlerde artış gözlenmiştir. Bronşiolitis

obliterans, organize pnömoni, transplantasyon sonrası tıkayıcı bronşiolit, histiositozis X, kömür işçisi pnömokonyozu, hipoksik pulmoner hipertansiyonu izleyen fibrozis, yüksek konsantrasyonda oksijene maruziyet ve asbestoz maruziyetinin de dahil olduğu akciğer fibrozisinin diğer formlarında PDGF aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Akut akciğer hasarı sonrası bronşial lavajda PDGF miktarında artış görülür. Ayrıca bir fare modelinde, PDGF nötralizan antikorların uygulanmasıyla silika parçacık kaynaklı akciğer fibrozisi inhibe edilmiştir (59).

2.2.7.4. Böbrek Fibrozisi;

PDGF embriyolojik gelişim sırasında mezengial hücre oluşumunda önemlidir. Mezengial hücre proliferasyonu ile karakterize IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit ve lupus nefritini de içeren birçok glomerüler hastalık patogenezinde PDGF aşırı fonksiyonu saptanmıştır.

Normal böbrek dokusunda PDGF ve PDGF reseptör ekspresyonu düşüktür, fakat glomerulonefitli hastalarda ve hayvan modellerinde ekspresyonu yüksektir. Ayrıca PDGF-BB nin normal ratlara infüzyonu orta düzeyde mezengial proliferasyona neden olmuştur. Glomerulonefrit oluşumuyla ilişkili tek büyüme faktörü ya da sitokin PDGF değildir. TGF-β' nın da glomerulonefrit üzerine etkisi mevcuttur. PDGF-β zincir artışı mezengial hücre proliferasyonuna neden olurken, TGF-β öncelikle hücre dışı matriks birikimine neden olur. PDGF aşırı aktivitesi tübülointerstisyel fibrozis de dahil böbrekteki diğer fibrotik durumlarla da ilişkilidir. PDGF-BB uygulanması tübülointerstisyel proliferasyon ve kollojen üretiminde artışa neden olur.

Böbrek rejeksiyonunda PDGF ve reseptörlerinin arttığının gösterilmesi ile ilişkili olarak kronik vasküler böbrek rejeksiyonunda PDGF' nin rolü olduğu düşünülmektedir (60).

2.2.7.5. Yara İyileşmesi;

PDGF yara iyileşmesinde rolü olan birçok hücre çeşidine etkilidir. Fibroblastların ve düz kas hücrelerinin kemotaksisini ve bölünebilirliğini arttırır. Nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisini arttırır. Makrofajları, iyileşme sürecinin çeşitli dönemlerinde diğer büyüme faktörlerini üretmeleri ve salgılamaları için sitimule

ederler (61). Ayrıca PDGF' nin fibronektin, kollojen, proteoglikanlar ve hiyalüronik asit gibi birçok matriks molekülünün üretimini arttırdığı gösterilmiştir (62).

PDGF in vitro kollojen kontraksiyonunu uyarır. Böylece yara iyileşmesinde sonraki aşamalarda önemli etkileri olabilir. İn vitro koşullarda yara kontraksiyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca PDGF fibroblastlar tarafından kollojenaz üretimini ve sekresyonunu uyarır. Bu yara iyileşmesinde yeniden yapılanma fazında bir rolünün olabileceğini gösterir. Diyabetik farelerde bozulmuş yara iyileşmesinin PDGF-α zinciri ve α reseptör ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. PDGF normal onarım sırasını değiştirmez, fakat hızını arttırır. Klinik çalışmalarda PDGF-BB' nin dekübit ülserlerde iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir. İyileşen insan yara bölümlerinin analizi, PDGF-BB' nin fibroblast çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırdığını göstermiştir. PDGF-BB' nin özellikle diyabetikler gibi azalmış yara iyileşme kapasitesi olan hastalarda yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (63).

2.2.7.6 Ateroskeroz;

PDGF sağlıklı yetişkinlerin arterlerinde düşük seviyelerde ekspresse edilirken aterosklerozun karakteristiği olan inflamatuvar-fibroproliferatif cevapla birlikte ekspresyonu artar. Balon kateter ile yaralanmış arterial dokuda, doğal olarak meydana gelen aterosklerozda, PTCA (peruktan translüminal koroner anjioplasti) sonrası koroner arterlerde ve deneysel oluşturulan ateroskleroz durumlarında lezyonlarda PDGF ve PDGF reseptör expressyonu artmıştır.

Bu gözlemler aktive makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden üretilen ya da trombüslerdeki plateletlerden salınan PDGF' nin lezyon oluşumunda önemli etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Aterosklerotik lezyonlardaki PDGF ve PDGF reseptör artışının nedeni dış uyaranlara bir tepki olabilir. Fakat reolojik değişikliklere de bağlı olabilir (30). Düşük kan akımı, endotel hücrelerinin daha fazla PDGF üretmesine neden olur. Ayrıca bir düşük moleküler ağırlıklı PDGF reseptör kinaz inhibitörü AG-1295' in domuz restenoz modelinde neointima oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (6). Buna ek olarak karotid zedelenmesi sonrası ratlara PDGF-BB infüzyonu yapılması intima tabakasının kalınlaşmasına neden olmuştur (64).

PDGF' nin aterosklerotik lezyonlardaki rolü düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçünü uyarmak, çoğalmalarını sağlamak ve bu bölgede matriks molekül üretimini arttırmak olabilir. PDGF-BB restenoz sürecinde önemli olsa da FGF benzeri diğer mitojenler de önem taşırlar. PDGF antikorları intima kalınlığını %50 oranında ve bFGF antikorları % 50 oranında azaltır. PDGF ve bFGF antikorları birlikte intima kalınlığını % 80 oranında azaltırlar. İn vitro insan safen veninde yapılan çalışmalarda da PDGF neointima oluşumunda etkili bulunmuştur (65).

İyi bilindiği üzere hiperkolesterolemi ateroskleroz için yatkınlık yaratan bir faktördür. İlginç bir şekilde, PDGF A ve B mRNA düzeylerinin hiperkolesterolemili hastalarda mononükleer hücrelerde artmış olduğu tespit edilmiştir. PDGF kolesterolün uyardığı ateroskleroz sürecinde rol oynuyor gibi görünmektedir. PDGF' nin restenozdaki etkisi göz önüne alındığında PDGF β reseptörü, intimal hiperplaziyi inhibe etmek için hedef alınabilir.

Fare ya da fare/insan reseptör nötralizan monoklonal antikorları, maymun yaralı arterlerinde intimal kalınlaşmayı azaltmıştır. Bu gözlemler PDGF-BB ya da PDGF β reseptör inhibitörlerinin, koroner anjioplasti sonrası gelişen restenozu önlemede klinik yararlılık sağlayabileceğini gösterir. Spesifik olmayan PDGF inhibitörü trapidil kullanılarak yapılan klinik çalışmalar cesaret verici sonuçlar vermiştir.

PDGF aşırı aktivasyonu birçok farklı hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Glioblastom ve sarkomların ilerlemesinde, PDGF genellikle tümör hücre büyümesinde otokrin uyarılar oluşturur. Ek olarak PDGF' nin parakrin stromal hücre uyarısı, tümördeki değişik hücre tiplerinin büyüme dengesinde önem taşır. Ateroskleroz, akciğer fibrozisi, karaciğer fibrozisi ve myelofibrozisi de kapsayan birçok fibrotik koşullarda PDGF aşırı aktivitesi gösterilmiştir. Bu nedenle potent ve özel PDGF antagonistleri klinik kullanım için uygun olabilir (30).

3. MATERYAL METOT

3.1. Vaka Seçimi

İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Genel Dahiliye ve Endokrinoloji Polikliniklerine müracaat etmiş ve kendilerine oral glikoz testi uygulanmış, HbA1c, lipid profili, açlık kan şekeri değerleri çalışılmış olan kişilere aynı gün müsaadeleri alınarak PDGF çalışılmak üzere kanları alındı. Yapılan bu testlere göre hastalar prediyabet, diyabet ve kontrol grubuna ayrıldı. Bu kişilere serum PDGF düzeyi çalışıldı. Çalışmaya aşağıda saydığımız kriterleri karşılayan 178 kişi dahil edildi. Çalışmamız tek merkezli, randomize, açık, serum PDGF düzeyi açısından prospektif bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1) 24-66 yaş arasında olmak

2) Daha önce bilinen bir sistemik hastalık öyküsü olmamak

3) Bilinen bir ilaç kullanma öyküsü olmamak

4) Son 6 ay içinde sigara kullanmamış olmak

5) Bilinen alkol kullanma öyküsü olmamak

6) ADA 2012 kriterlerine göre oral glikoz toleransı endikasyonu olmak

Fazla kilolu (VKI ≥25 kg/m2) ve bir ya da daha fazla ek risk faktörü olan tüm kişilere testin yapılması gerekir. Ek risk faktörleri şunlardır:

I. Fiziksel inaktivite

II. Birinci derece akrabalarında diyabet olması

III. Etnik köken veya ırksal olarak diyabet hastalığına yatkın olmak(afrika kökenli Amerikalılar latin ve asya kökenli Amerikalılar pasifik ada yerlileri)

IV.9 Ib (4 kg) dan daha fazla kiloda bebek doğurmak veya gestasyonel diyabet tanısı almak

V.Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 140/90 mmhg yada hipertansiyon için tedavi görmek

VI.HDL Kolesterol düzeyi <35 mg/dL (0.90mmol/L) ve/veya trigliserit düzeyinin >250 mg/dL(2.82 mmol/L)

VII.Polikistik over sendromu olmak

VIII.İleri testlerde A1C >5.7 %, IGT ya da IFG tespit edilmesi

IX.İnsülin resistansını gösteren diğer klinik durumlar (ciddi obezite akantozis nigrikans)

X.Kardiyovaskuler hastalık hikayesi

Yukarıdaki faktörlerin yokluğunda diyabet için taramaya 45 yaşından itibaren başlanmalı.

Eğer sonuçlar normal saptanırsa 3 yıllık aralıklarla tarama sürdürülmeli testler sırasında anormal değerler saptanırsa (örnek olarak prediyabetik kişiler yıllık olarak taranmalıdır.) taramalar daha sıklıkla yapılmalıdır

Çalışmaya alınan 178 kişinin 44' ü erkek, 134' ü kadındı. Tüm bireylerin yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Kilo, boy, vücut kitle indeksi, ölçümleri yapıldı.

Boy Uzunluğu: Poliklinikte bulunan sabit çelik şeritmetre kullanılarak hastaların ayakları çıplak ve birleşik olarak, baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi ve hazır ol durumunda durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek alınmıştır.

Ağırlık Ölçümü: Poliklinikte bulunan taşınabilen bir baskül, düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra, hastaların hafif giysili ve çıplak ayaklı olmalarına dikkat

edilerek alınmıştır. Boy ve kilo ölçümleri kullanılarak tüm hastaların vücut kitle indeksleri VKİ [(ağırlık (kg)/ boy² (m²)] formülünden hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan kişilerin tümüne daha önce oral glikoz tolerans testi uygulanmış olup, test sonucuna göre kişiler bozulmuş glikoz toleranslı olanlar, yeni tanı diyabetikler ve normal glikoz toleransı olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Bu ayrımda ADA 2012 kriterleri kullanıldı. ADA kriterlerine göre 2. saat plazma glikozu 140-199 mg/dl arasında olanlar bozulmuş glikoz toleranslı (IGT), ≥ 200 mg/dl olanlar diyabet olarak değerlendirildi. Bunun dışındaki bireyler NGT'lı kontrol grubuna dahil edildi. HbA1C düzeyi ≥ 6,5 % olanlar da diyabet olarak kabul edildi.

3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı

Test öncesi hastadan kan lipid profili, HbA1c, açlık plazma glikozu ve PDGF için kan örnekleri alındı. OGTT' nin ikinci saatinde tokluk plazma glikozu için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri HbA1C için K3EDTA'lı tüplere, diğer testler için antikoagulansız kuru tüplere alındı. Kanların hepsi oda sıcaklığında bir saat kadar bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. PDGF dışındaki parametreler hemen akabinde Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Labaratuvar'larında rutin tekniklerle bakıldı. Aynı serumların bir kısmı, PDGF değerlerini değerlendirmek için daha sonra çalışmak üzere -80°C' de donduruldu ve 6 aylık bir süre ile saklandı.

3.3. Metot

Total kolesterol ve trigliserid ölçümü, türbidimetrik yöntemle yapıldı. (Türbidimetri, bir çözeltinin bulanıklık derecesini bulanık ortama 90^{o}'lik açı ile gelen ışığın çözeltiden geçen miktarını(ışığın absorpsiyona uğramayan kısmı ve difraksiyon ışığının bir kısmı fotometre ile ölçme suretiyle, bulanıklığı oluşturan maddenin konsantrasyonunu) tayin yöntemidir, HDL ölçümü enzimatik immun inhibisyon yöntemi ile yapıldı. LDL, enzimatik selektif proteksiyon yolu ile çalışıldı. Glukoz, hekzokinaz yöntemi ile çalışıldı. Bu belirtilen parametrelerin tümü Amerikan yapımı Beckman Coulter AU5800 otoanalizör cihazıyla çalışıldı. HbA1C ise Bio-rad d-10 cihazında HPLC yöntemi ile çalışıldı. PDGF değerlendirilmesi için, Uscn marka PDGF-

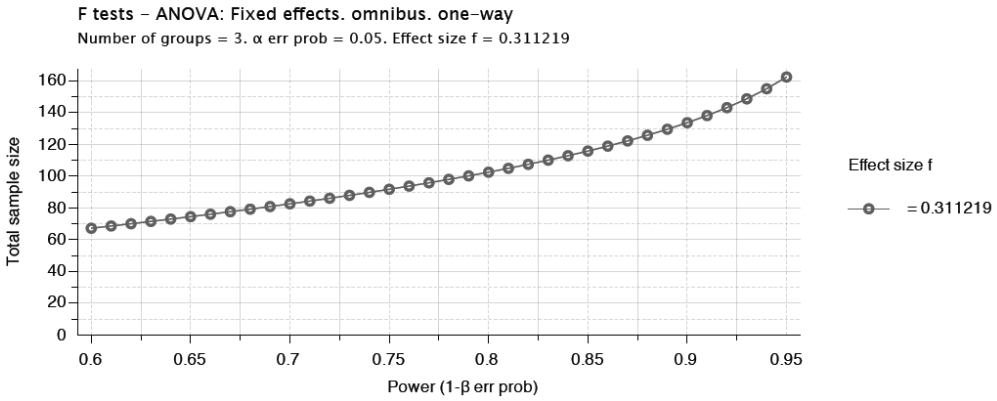
BB E9063 Human ELISA kiti kullanıldı. Kit, insan serumunda PDGF-BB' nin miktarının in vitro ölçümü için hazırlanmış sandviç elisa kitidir. PDGF nin kit prospektüsüne göre ölçülebilir aralığı 2000 pg/ml ile 31.2 pg/ml arasında değişmektedir. Seri nosu 420648 olan tam otomatik mikro elisa cihazı (RADIM/ ALISEİ) ile çalışıldı.

PDGF değerlendirilmesi için, Uscn marka PDGF-BB E9063 Human ELISA kiti kullanıldı. Kit, insan serumunda PDGF-BB' nin miktarının in vitro ölçümü için hazırlanmış sandviç elisa kitidir. PDGF' nin kit prospektüsüne göre ölçülebilir aralığı 2000 pg/ml ile 31.2 pg/ml arasında değişmektedir. Tam Otomatik Mikro Elisa Cihazı (RADIM/ ALISEİ) ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel analiz:

Tüm istatiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ve Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) programlarıyla yapıldı. SPSS' te öncelikle her üç gruba da PDGF değeri için histogram grafiği çizilerek normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Her üç grubun da histogram grafiklerinin sağa eğimli olması dolayısıyla antilogaritmaları alındı ve geometrik ortalamaları hesap edildi. PDGF değerinin antilogaritmasının alınması sonrası Skewness Analizi yapıldı ve normal dağılıma uygunluk saptandı. Sonrasında ANOVA testi yapılması planlandı, fakat gruplar arası varyans değerlerinin homojen olmaması üzerine bunun nonparametrik eş değeri olan Kruskal Wallis testi yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler n ve % olarak sayısal değişkenler için ise medyan (minimum ve maximum) olarak sunuldu.

Örneklem hesabı, PDGF ana sonuç ölçütüne göre hesaplandı. Alfa yanılma payı % 5, etki genişliği 0.31 ve grup içi standart sapma 360 olarak alındığında 165 kişilik bir toplam örneklemde 3 grup arasında PDGF düzeylerinin % 95.3 bir güç ile tahmin edilebileceği hesaplandı. (Grafik:3.4.1) Değerlendirmeler yapılırken $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Tüm değişkenler arasında Pearson Korelasyon Analizi yapıldı. Pearson Kat Sayısı ile değerlendirildi.



Grafik 3.4.1. Örneklem Hesabı

4. BULGULAR

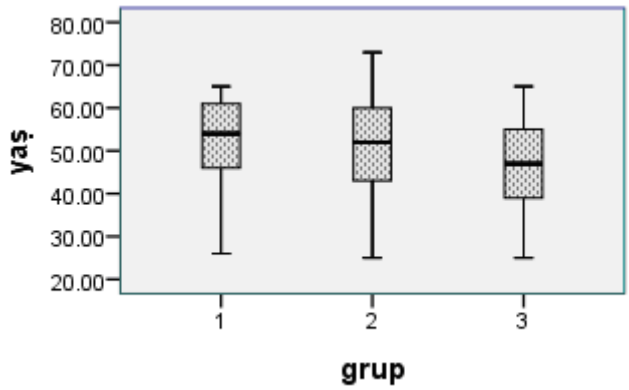
Çalışmamız tek merkezli, randomize, açık PDGF değerleri yönüyle prospektif bir çalışmadır. Kişiler OGTT sonucuna göre normal glikoz toleranslı kişiler (grup 3), bozulmuş glikoz toleranslı kişiler; izole tokluk glikozu yüksek olanlar (grup 2) ve yeni tanı diyabeti olanlar (grup 1) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya katılanların 44' ü (24,7 %) erkek, 134' ü (75,3 %) kadındı. (tablo 4.1.)

			GRUP			TOPLAM
			1	2	3	
CİNSİYET	ERKEK	sayı	25	7	12	44
		% cinsiyet	56.8%	15.9%	27.3%	100.0%
	KADIN	sayı	26	38	70	134
		% cinsiyet	19.4%	28.4%	52.2%	100.0%
TOPLAM		sayı	51	45	82	178
		% cinsiyet	28.7%	25.3%	46.1%	100.0%

Tablo 4.1. Gruplara Göre Cinsiyetler ve Yüzdeleri

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER				
				YAŞ
CİNSİYET	**ERKEK**	**TOTAL**	**N**	**44**
			Ortanca	54.500
			Minimum	25.00
			Maximum	65.00
			Standart Hata	1.79803
			Standart Sapma	11.92675
	KADIN	**TOTAL**	**N**	**134**
			Ortanca	49.000
			Minimum	25.00
			Maximum	65.00
			Standart Hata	90873
			Standart Sapma	10.51934
		TOTAL	**N**	**178**
			Ortanca	50.000
			Minimum	25.00
			Maximum	65.00
			Standart Hata	81468

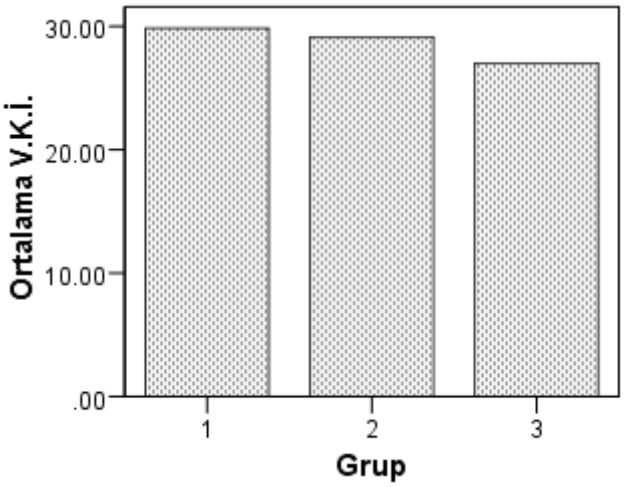
Tablo 4.2. Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalamaları.



Grafik 4.1. Gruplara Göre Yaş Ortalamaları.

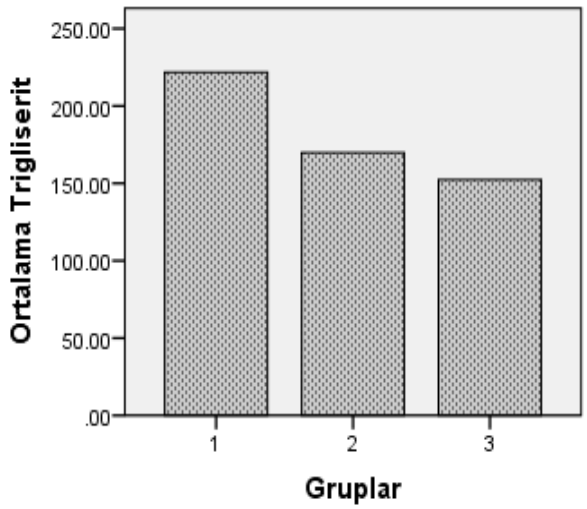
Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında Mann Whitney-U testine göre anlamlı fark yoktu (p=0.291). Kruskal Wallis Testi ile gruplar arası anlamlı yaş farkı nevcuttu (p= 0.03). Mann Whitney-U testi ile grup 1 ve 2 arasında anlamlı yaş farkı saptanmadı (p=0.392). 3. grup

ise diğer iki grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yaş farkı saptandı (p= 0.031). Yaş ortalaması en yüksek olan 1. gruptu. En düşük yaş ortalaması ise 3. grupta tespit edildi (Grafik 4.1).



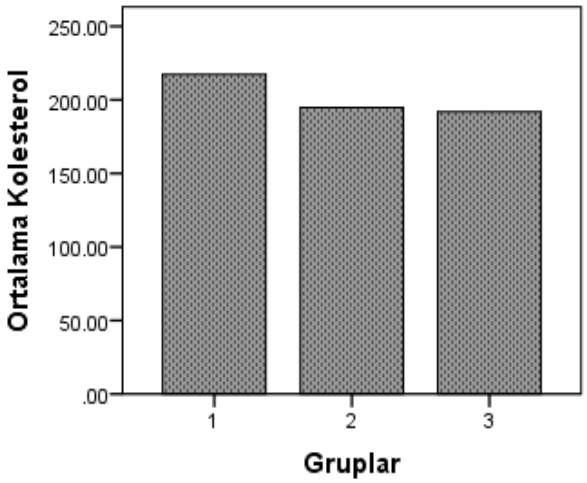
Grafik 4.2. Gruplara Göre Vücut Kitle İndeksi Değerleri Ortalaması

Vücut kitle indeksi yönüyle Mann Whitney-U Testi ile birinci ve ikinci gruplar arasında fark tespit edilemedi (p= 0.125). 3. grubun diğer iki grupla karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi ile anlamlı fark tespit edildi (p< 0.005). Vücut kitle indeksi değerleri en yüksek olan grup 1. grup, sonrasında ise sırayla 2. ve 3. gruptu (Grafik 4.2).



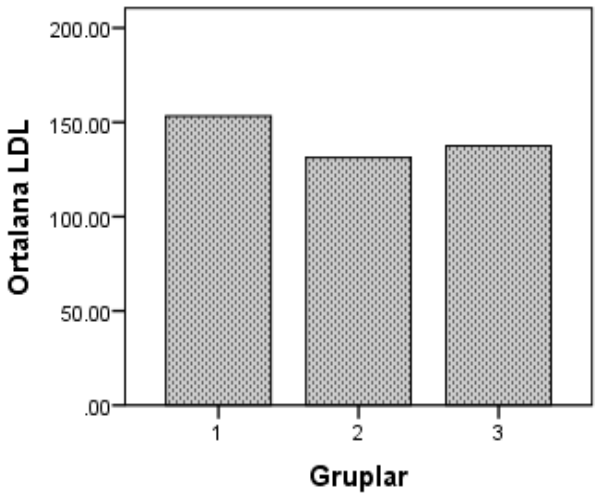
Grafik 4.4. Gruplara Göre Ortalama Trigliserit Değerleri.

Trigliserit seviyeleri arasındaki fark Kruskal Wallis Testi ile ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p< 0.001$). Mann Whitney-U Testi ile tüm gruplar arasında trigliserit yönüyle anlamlı fark bulunmuştur ($p< 0.05$). Trigliserit değeri ortalaması en yüksek olan grup birinci gruptur. En düşük Trigliserit değerine sahip grup ise 3. gruptur (Grafik 4.4).



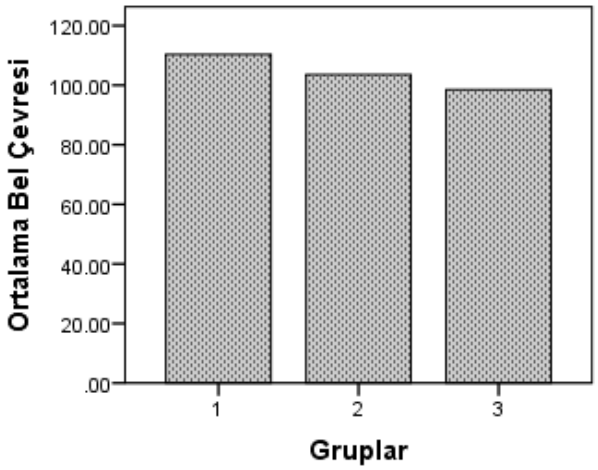
Grafik 4.5. Gruplara Göre Ortalama Kolesterol Değerleri.

Kolesterol düzeyleri her üç grupta Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p= 0.018$). Grup 2 ve 3 arasında Mann Whitney-U Testi ile anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.96$). En yüksek ortalama değerler grup 1'de gösterildi. Grup 1, grup 2 ve 3' ten Mann Whitney-U Testi ile kolesterol değerleri ortalaması açısından anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.014$) . En yüksek ortalama değerler grup 1' de gösterildi (Grafik 4.5).



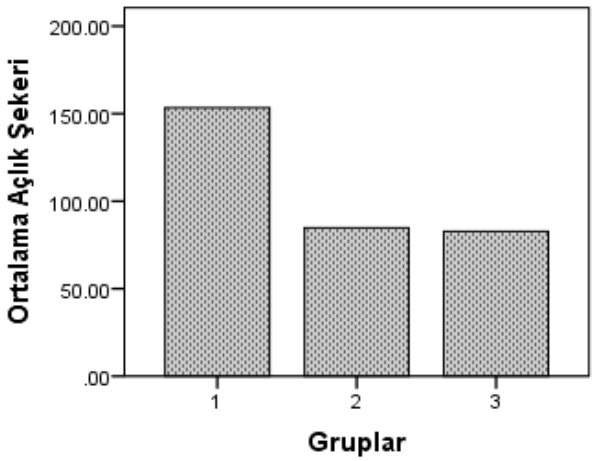
Grafik 4.6. Gruplara Göre Ortalama LDL Değerleri.

LDL değerleri açısından gruplar arasında Kruskal Wallis Testi ile anlamlı fark tespit edilmedi (Grafik 4.6), (p=0.631).



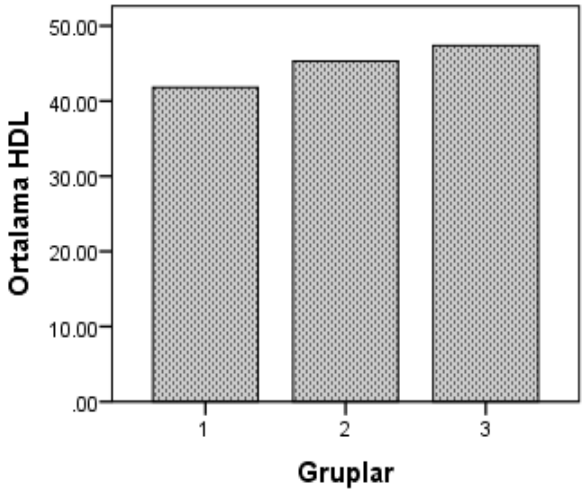
Grafik 4.7. Gruplara Göre Ortalama Bel Çevresi Değerleri.

Bel çevresi Kruskal Walis Testi ile her üç grup arasında ileri derecede farklı bulunmuştur ($p< 0.001$). Mann Whitney-U testi ile gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında hepsi birbirinden bel çevresi açısından ileri düzeyde farklı saptanmıştır (p=0.005). En yüksek bel çevresi ortalamasına sahip grup 1. gruptur. En düşük bel çevresi ortalamasına sahip grup ise 3. gruptur (Grafik 4.7).



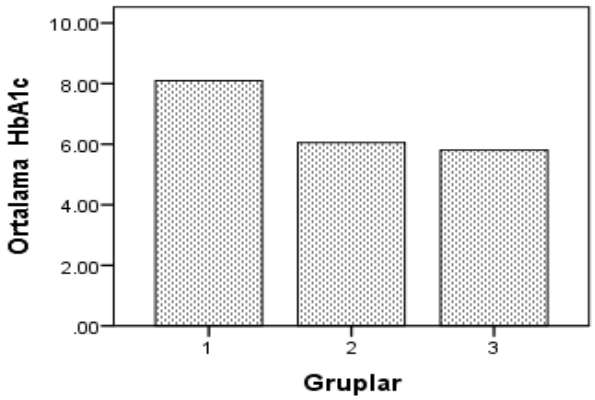
Grafik 4.8. Gruplara Göre Ortalama Açlık Kan Şekeri Değerleri

Açlık kan şekeri ortalamaları Kruskal Wallis Testi ile tüm gruplar arasında ileri düzeyde farklı olarak saptandı (P< 0.001). İki grup arası kan şekeri ortalaması Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldı. 1. grubun açlık kan şekeri ortalaması 2. ve 3. grubun açlık kan şekeri ortalamasından çok ileri düzeyde farklıdır (p=<0.001). 2. grubun açlık kan şekeri ortalaması ise 3. gruptan anlamlı düzeyde farklıdır (p=0.048),(Grafik 4.8).



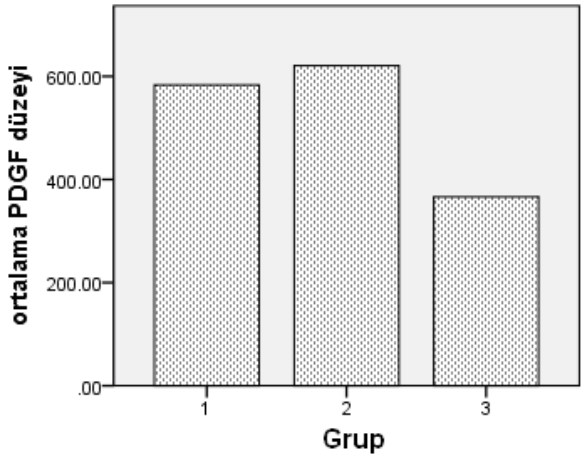
Grafik 4.9. Gruplara Göre HDL Ortalama Değerleri.

Her üç grubun HDL değerleri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (p= 0.025). Man Whitney-U Testi ile grup 1 ve 2 arasında HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.116). Grup 1 ve 3 arasında HDL düzeyleri yönüyle anlamlı fark mevcuttur (p=0.008), (Grafik 4.9).



Grafik 4.10. Gruplara Göre HbA1C % Ortalama Değerleri.

Her üç grupta hbA1C % değeri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında ileri düzeyde anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Tüm gruplar Mann Whitney-U Testi ile ikişerli olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında HbA1C % değeri açısından ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). HbA1C % değeri ortalaması en yüksek olan 1. grup en düşük olan ise 3. grup olarak tespit edildi (Grafik 4.10).



Grafik 4.11 Gruplara Göre Ortalama PDGF Değerleri.

Gruplara göre PDGF değerleri normal dağılım göstermemekteydi. .Dağılım grafiği sağa eğimliydi. Bu nedenle PDGF logaritması alındı ve normal dağılıma benzer grafik elde edildi. Bu yeni değişken (logPDGF)' nin gruplar arası varyansının homojen olmaması nedeniyle Kruskal Wallis Testi yapıldı. Bu test sonucunda log (PDGF) değişkeni açısından gruplar arasında ileri derecede anlamlı farklılık saptandı ($p< 0.001$) . Sonrasında hangi gruplar arasında fark olduğunu tespit etmek için Man Whitney-U testi yapıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında log (PDGF) yönüyle anlamlı farklılık yoktu ($p=0.452$). Grup 1 ve 2 ise grup 3'

ten log(PDGF) değeri açısından ileri düzeyde farklılık göstermektedir ($p<0.001$), (Grafik 4.11).

VAKA ÖZETİ

		YAŞ	KİLO	VKİ	HBA1C	TRİG	KOL	HDL	LDL	AKŞ	PDGF
GRUP 1	N: 51										
	Median	50	72	28,300	6,1	157	199	43	138	88	381,440
	Minimum	25	43	18,10	4,8	10	23	4	40	7	107,41
	Maksimum	66	108	39,80	14,7	849	382	90	288	395	1540,95
GRUP 2	N: 45										
	Median	52	72	28,70	6,1	165	195	44	129	87	636,36
	Minimum	25	58	24,10	4,8	68	129	29	75	7	131,99
	Maksimum	65	94	39,80	6,4	375	282	85	187	99	1407,33
GRUP 3	N: 82										
	Median	47	68	26,85	5,8	125	197,5	47,5	137	83,5	325,06
	Minimum	25	43	18,10	5,0	10	23	4	40		113,17
	Maksimum	65	108	38,30	6,4	515	302	90	253	99	1025,86
TOPLAM	N: 178										
	Median	50	72	28,30	6,1	157	199	43	138	88	381,44
	Minimum	25	43	18,10	4,8	10	23	4	40	7	107,41
	Maksimum	66	108	39,80	14,7	849	382	90	288	395	1540,9

Tablo4.3. Tanımlayıcı istatistikler (Vaka Özeti)

Gruplara göre yaş, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, HbA1C, t.kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerlerinin ortanca, (maksimum-minimum) değerleri verilmiştir (Tablo4.3).

Kontrol grubu (grup 3) için korelasyon analizi bulguları tablo-4.4' te gösterilmiştir. PDGF düzeyi ile kilo, vücut kitle indeksi, HDL, LDL, trigliserit, kolesterol, bel çevresi, HbA1C, açlık kan şekeri düzeyleri arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı korelasyon görülmedi. PDGF düzeyi 3. grupta yaş ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon (r= -2.48) ,(p=0.025) gösterdi.

Prediyabetik (Grup 2) için korelasyon analizi bulguları tablo 4.5' te gösterilmiştir. PDGF düzeyi ile kilo, vücut kitle indeksi, HDL, LDL, trigliserit, kolesterol, bel çevresi, HbA1C % düzeyleri arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı korelasyon görülmedi. PDGF düzeyi bu grupta yaş ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi (r=-0.343), (p=0.021). Açlık kan şekeri ile anlamlı düzeyde negative kolerasyon gösterdi (r=-0.343), (p= 0.021).

Diyabetik grup (grup1) için korelasyon analizi bulguları tablo 4.6' da gösterilmiştir. PDGF düzeyi ile herhangi bir değişken arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı düzeyde korelasyon görülmedi.

Araştırmaya alınan 178 kişinin tümü için PDGF değeri ile Spearman Korelasyon Analizi yapıldığında tablo 4.7' deki bulgular elde edilmiştir. PDGF değerleri ile kilo değerleri arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı düzeyde korelasyon görüldü (r= 0.159), (p=0.034),(Grafik 4.12). Vücut kitle indeksi değerleri ile PDGF değerleri arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı düzeyde korelasyon görüldü (r=0.147), (p=0.005),(Grafik 4.13). Trigliserit değerleri ile PDGF değerleri arasında Spearman Korelasyon Analizi ile anlamlı düzeyde korelasyon tespit edildi (r=0.187), (p=0.013), (Grafik 4.14).

Kolesterol, HDL, HbA1C, açlık kan şekeri ve bel çevresi değerleriyle PDGF değeri arasında Spearman Korelasyon Analiziyle anlamlı korelasyon görülmedi.

Tablo 4.4. Grup 3 Parametreler Arası Korelasyon Katsayıları

GRUP 3 KORELASYONLAR

SPEARMAN'S RHO

		YAŞ	KİLO	VKİ	B.ÇEV	HBA1C	TRİG	KOL	HDL	LDL	AKŞ	PDGF
YAŞ	Correlation		.258*	.433**	.470**	.329**	.087	.273*	.029	.330**	.144	-.248*
	Sig.(2-tailed)		.019	.000	.000	.003	.436	.013	.794	.002	.198	.025
	N	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
KİLO	Correlation			.853**	.793**	.245*	.091	-.076	.296**	-.113	.281*	.053
	Sig.(2-tailed)			.000	.000	.026	.415	.500	.007	.314	.011	.633
	N		82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
V.Kİ	Correlation				.875**	.333**	.116	.065	-.097	.055	.279*	-.036
	Sig.(2-tailed)				.000	.002	.298	.563	.386	.625	.011	.750
	N				82	82	82	82	82	82	82	82
BEL ÇEV	Correlation					.321**	.132	-.020	-.214	.016	.284**	-.036
	Sig.(2-tailed)					.003	.235	.862	.053	.886	.010	.748
	N					82	82	82	82	82	82	82
HBA1C	Correlation						-.039	.032	.012	.033	-.008	.015
	Sig.(2-tailed)						.726	.773	.915	.767	.943	.894
	N						82	82	82	82	82	82
TRİG	Correlation							.374**	.343**	.339**	.064	-.119
	Sig.(2-tailed)							.001	.002	.002	.566	.287
	N							82	82	82	82	82
KOL	Correlation								.144	.876**	.158	-.116
	Sig.(2-tailed)								.197	.000	.156	.299
	N								82	82	82	82
HDL	Correlation									.097	-.104	-.115
	Sig.(2-tailed)									.388	.350	.305
	N									82	82	82
LDL	Correlation										.111	-.151
	Sig.(2-tailed)										.319	.177
	N										82	82
AKŞ	Correlation											-.137
	Sig.(2-tailed)											.218
	N											82
PDGF	Correlation											
	Sig.(2-tailed)											
	N											

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

GRUP 2 KORELASYONLAR

			YAŞ	KİLO	VKİ	B.ÇEV	HBA1	TRİG	KOL	HDL	LDL	AKS	PDGF
SPEARMAN-SRHO	YAŞ	Correlation		.162	.190	.211	.223	-.096	.054	-.017	.010	.290	-.343*
		Sig. (2-tailed)		.289	.210	.164	.141	.531	.724	.911	.946	.054	.021
		N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
	KİLO	Correlation			.776**	.735**	.257	.043	.296*	.113	.151	.350*	.104
		Sig. (2-tailed)			.000	.000	.088	.778	.048	.460	.322	.019	.496
		N			45	45	45	45	45	45	45	45	45
	V.K.İ	Correlation				.812**	.318*	-.050	.197	.072	.069	.218	-.111
		Sig. (2-tailed)				.000	.033	.744	.194	.639	.650	.151	.469
		N				45	45	45	45	45	45	45	45
	BEL ÇEV	Correlation					.197	-.163	.406**	.148	.089	.290	-.095
		Sig. (2-tailed)					.195	.284	.006	.332	.559	.053	.534
		N					45	45	45	45	45	45	45
	HBA1C	Correlation						.171	-.118	-.208	-.034	.300*	-.073
		Sig. (2-tailed)						.263	.439	.170	.826	.045	.633
		N						45	45	45	45	45	45
	TRİG	Correlation							-.201	-	-.014	.053	.280
		Sig. (2-tailed)							.185	.006	.928	.732	.062
		N							45	45	45	45	45
	KOL	Correlation								.280	.636**	.213	-.061
		Sig. (2-tailed)								.063	.000	.160	.690
		N								45	45	45	45
	HDL	Correlation									.048	-.152	-.025
		Sig. (2-tailed)									.752	.318	.868
		N									45	45	45
	LDL	Correlation										.114	-.110
		Sig. (2-tailed)										.454	.473
		N										45	45
	AKS	Correlation											-.343*
		Sig. (2-tailed)											.021
		N											45
	PDGF	Correlation											
		Sig. (2-tailed)											
		N											

Tablo 4.5. Grup 2 Parametreler Arası Korelasyon Katsayıları

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

GRUP 1 KORELASYONLAR

SPEARMAN'S RHO		YAŞ	KİLO	VKİ	B.ÇEV	HBA1C	TRİG	KOL	HDL	LDL	AKŞ	PDGF
YAŞ	Correlation		.217	.289*	.402**	.019	-.216	-.086	.333*	-.057	-.037	-.168
	Sig. (2-tailed)		.127	.040	.003	.896	.128	.546	.017	.690	.795	.239
	N		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
KİLO	Correlation			.601**	.461**	.322*	.094	-.177	-.249	-.199	.293*	-.067
	Sig. (2-tailed)			.000	.001	.021	.513	.214	.078	.161	.037	.640
	N			51	51	51	51	51	51	51	51	51
V.K.İ	Correlation				.875**	.420**	.012	.032	-.012	.001	.185	.222
	Sig. (2-tailed)				.000	.002	.931	.823	.934	.993	.194	.118
	N				51	51	51	51	51	51	51	51
BEL ÇEV	Correlation					.417**	-.056	.075	.086	.045	.156	.113
	Sig. (2-tailed)					.002	.697	.599	.548	.754	.276	.428
	N					51	51	51	51	51	51	51
HBA1C	Correlation						.408**	.000	-.230	-.077	.670**	.095
	Sig. (2-tailed)						.003	1.000	.104	.589	.000	.508
	N						51	51	51	51	51	51
TRİG	Correlation							.380**	-.275	.237	.438**	.014
	Sig. (2-tailed)							.006	.051	.094	.001	.923
	N							51	51	51	51	51
KOL	Correlation								.397**	.834**	.134	.121
	Sig. (2-tailed)								.004	.000	.349	.397
	N								51	51	51	51
HDL	Correlation									.497**	-.129	-.083
	Sig. (2-tailed)									.000	.368	.563
	N									51	51	51
LDL	Correlation										-.016	-.019
	Sig. (2-tailed)										.911	.892
	N										51	51
AKŞ	Correlation											.063
	Sig. (2-tailed)											.658
	N											51
PDGF	Correlation											
	Sig. (2-tailed)											
	N											

Tablo 4.6. Grup 1 Parametreler Arası Korelasyon Katsayıları

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

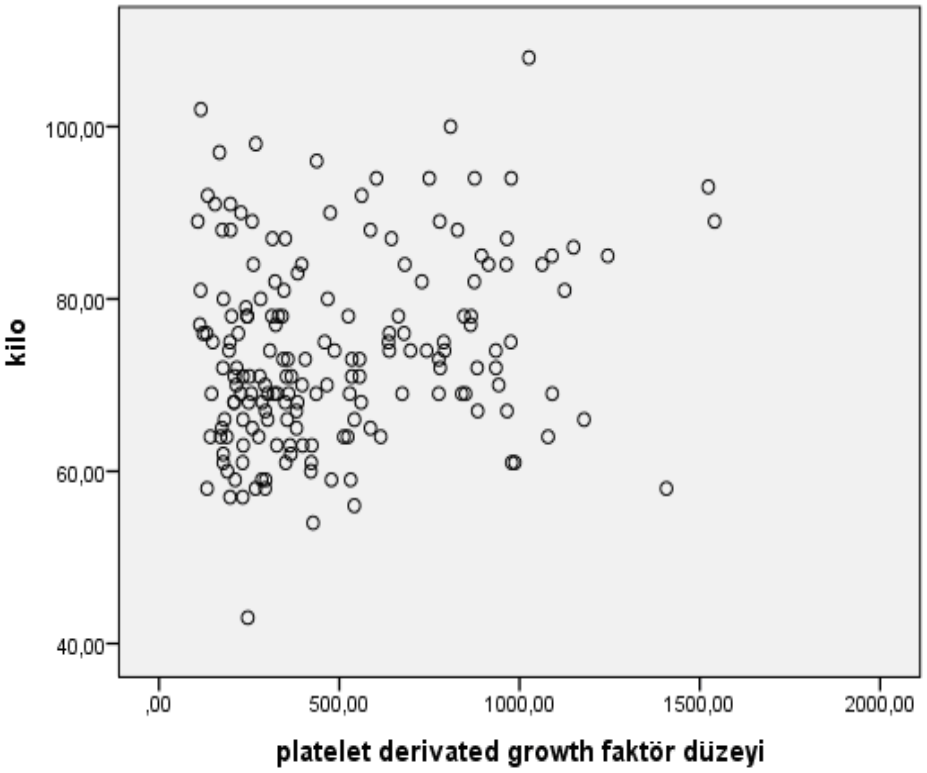
178 KİŞİ İÇİN PDGF KORELASYON

			KİLO	VKİ	B.CEV	HBA1C	TRİG	KOL	HDL	LDL	AKS	PDGF
SPEARMAN'S RHO	KİLO	Correlation		.800**	.770**	.209**	.531**	.070	-.237**	.015	.514**	.159*
		Sig. (2-tailed)		.000	.000	.005	.000	.356	.001	.842	.000	.034
		N		178	178	178	178	178	178	178	178	178
	V.K.I	Correlation			.877**	.151*	.496**	.116	-.105	.063	.391**	.147*
		Sig. (2-tailed)			.000	.044	.000	.123	.164	.403	.000	.050
		N			178	178	178	178	178	178	178	178
	BEL CEV	Correlation				.143	.559**	.151*	-.153*	.092	.457**	.120
		Sig. (2-tailed)				.057	.000	.045	.042	.222	.000	.110
		N				178	178	178	178	178	178	178
	HBA1C	Correlation					.272**	.324**	-.349**	.293**	.245**	.110
		Sig. (2-tailed)					.000	.000	.000	.000	.001	.143
		N					178	178	178	178	178	178
	TRİG	Correlation						.161*	-.193**	.144	.585**	.187*
		Sig. (2-tailed)						.032	.010	.055	.000	.013
		N						178	178	178	178	178
	KOL	Correlation							.208**	.839**	.264**	.023
		Sig. (2-tailed)							.005	.000	.000	.759
		N							178	178	178	178
	HDL	Correlation								.170*	-.180*	-.108
		Sig. (2-tailed)								.023	.016	.150
		N								178	178	178
	LDL	Correlation									.196**	-.047
		Sig. (2-tailed)									.009	.530
		N									178	178
	AKŞ	Correlation										.069
		Sig. (2-tailed)										.362
		N										178
	PDGF	Correlation										
		Sig. (2-tailed)										
		N										

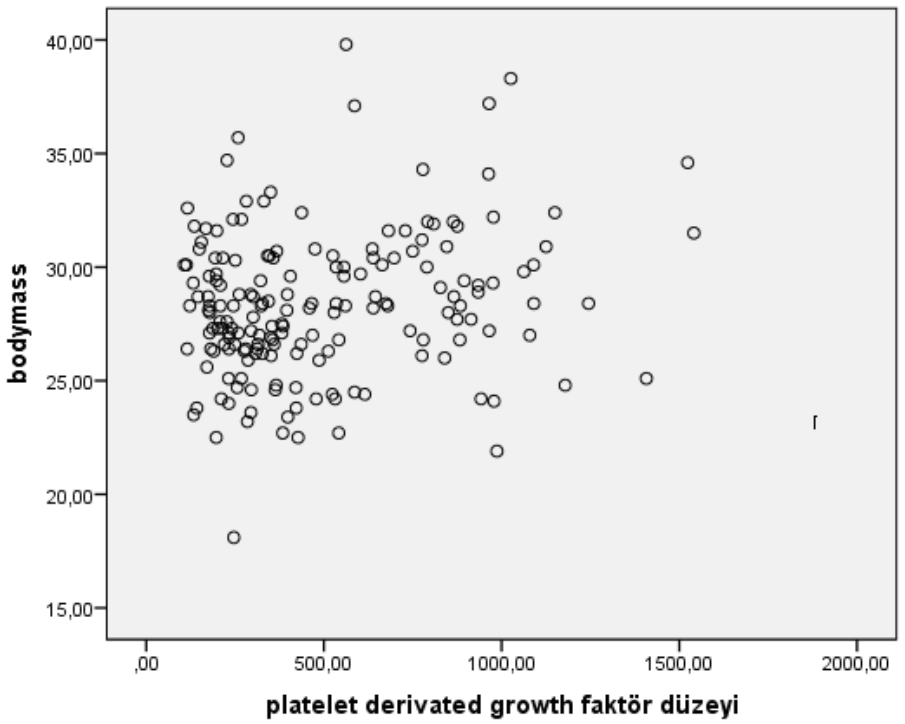
Tablo 4.7. 178 Kişi için Parametreler Arası Korelasyon Katsayıları

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

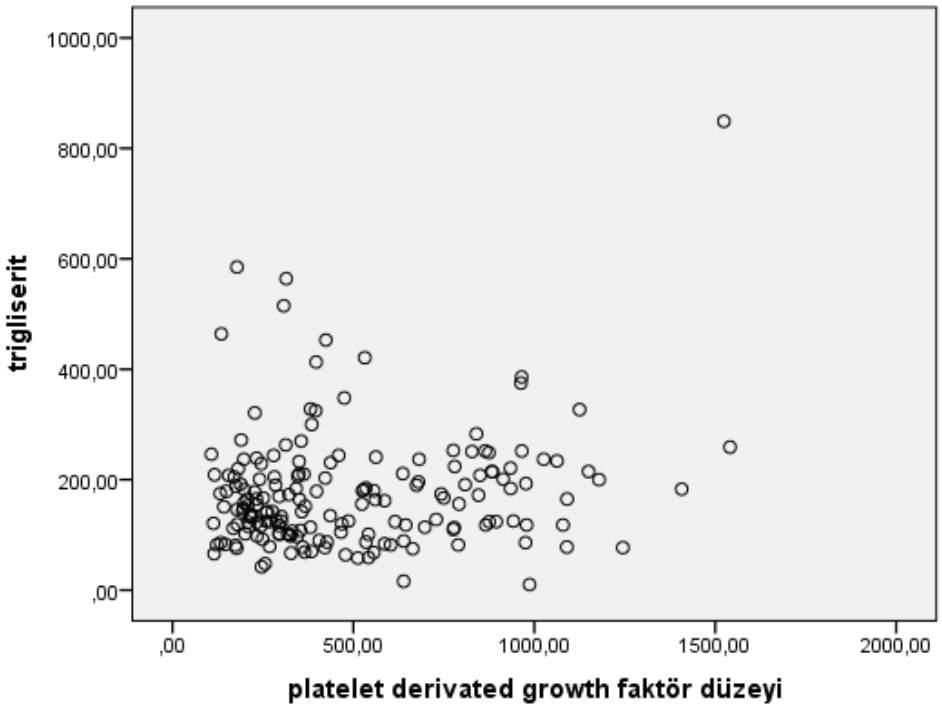
*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.



Grafik 4.12. PDGF ve Kilo Değerleri Saçılma Grafiği



Grafik 4.13. PDGF ve Vücut Kitle İndeksi Değerleri Saçılma Grafiği



Grafik 4.14. PDGF ve Trigliserid Değerleri Saçılma Grafiği

5. TARTIŞMA

DM' nin önemi kronik ve ölümcül komplikasyonlarla seyreden bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Diyabet retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlarıyla hem hasta hem de hekim için uğraştırıcı ve zor bir süreçtir. Ayrıca aterosklerotik damar hastalığı riski de DM' li kişilerde artmıştır. Mikrovasküler ve nöropatik komplikasyon riski diyabetin süresi ve hipergliseminin şiddeti ile ilişkilidir. Vasküler hastalık riski ise henüz hiperglisemi diyabetik düzeye ulaşmadan artmaktadır (22).

Mori ve arkadaşlarının 575 orta yaşlı Japon katılımıyla yaptıkları bir çalışmada, bu kişilere 75 grlık OGTT uygulayarak gruplara ayırmışlar ve kan basıncı abdominal obezite dislipidemi ve hiperglisemi gibi metabolik parametreleri incelemişlerdir. Sonucunda IGT grubunda ve IFG/IGT grubunda normal glikoz toleranslı gruba göre kan basıncı ve vücut kitle indeksi değerleri yüksek tespit edilmiştir. Trigliserit değerleri kontrol grubuna göre prediyabetik gruplarda artmış, HDL değerlerinde ise azalma saptanmıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla benzerdir. Sonuçlar prediyabetik ve diyabetik grupta kontrol grubuna göre artmış kardiovasküler riski göstermektedir (66).

Yamasaki ve arkadaşları asemptomatik tip II DM' li hastalarda miyokard perfüzyon bilgisayarlı tomografisiyle kalpte birçok anormallik tespit etmişlerdir. Bu kardiyak ölümün de dahil olduğu kardiyovasküler olaylarda % 13 oranında artmış riskle ilişkili saptandı. Koroner arter hastalığı riski diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat oranında artmıştır. Kardiyovasküler hastalık diyabetli hastalarda en sık ölüm nedenidir. Diyabetik hastaların üçte ikisine yakın kısmı kalp hastalığı ve inmeden kaybedilir. Genel olarak diyabetli insanlar arasında ölüm oranı benzer yaşta diyabeti olmayanlara göre 2 kat artmıştır (67).

Deneysel modellerde, Tip II DM, hiperinsülinemi, insülin resistansı ve hipergliseminin ateroskleroz gelişimiyle güçlü bağlantısı tespit edilmiştir. İnsülin resistansı olan hastalarda koroner anjiografi yapıldığında, intima tabakasında restenoz ve kalınlaşmalar gözlenir (28).

Zhuang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gösterilmiştir ki; hiperglisemi olmadan kronik hiperinsulinemi de kardiyovasküler hastalıklar ve restenoz için bağımsız risk faktörünü oluşturur. Bunun yanında in vitro oluşturulan damar hasarlarında neointima tabakasının kalınlaşmasında rol oynayan asıl mediatörün PDGF olduğu düşünülmektedir (28).

PDGF sağlıklı yetişkinlerin arterlerinde düşük seviyelerde ekspresse edilirken aterosklerozun karakteristiği olan inflamatuvar-fibroproliferatif cevapla birlikte ekpresyonu artar. Balon kateter ile yaralanmış arterial dokuda, doğal olarak meydana gelen aterosklerozda, PTCA sonrası koroner arterlerde ve deneysel oluşturulan ateroskleroz durumlarında, lezyonlarda PDGF ve PDGF reseptör ekpresyonu artmıştır.

Biz çalışmamızda diyabetik komplikasyonlarda rolü olduğu düşünülen PDGF' nin serum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre pre-diyabetiklerde (IGT) ve tip 2 diyabetik hastalardaki dağılımını ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerini inceledik. Buna ek olarak açlık kan şekeri, HbA1C, serum total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit gibi lipid ve glikoz metabolizma parametrelerini vakaların yaş, kilo, bel çevresi ve vücut kitle indeksi gibi demografik özelliklerini de dikkate alarak değerlendirdik. Bu değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini araştırdık.

Cecil ve arkadaşlarının normal bozulmuş glikoz toleranslı ve diyabetik 856 kişiyle yaptıkları çalışmada yine benzer şekilde normal kişilerden bozulmuş glikoz toleranslı ve diyabetik kişilere doğru vücut kitle indeksi ve trigliserit değerlerinde artış saptanmış, aynı gruplarda HDL değerlerinde ise azalma tespit edilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda da kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi değerleri kontrol grubundan prediyabetik ve diyabetik gruba doğru artış göstermektedir. Viseral obezite insülin resistansı gelişiminde önemli rol oynuyor gibi görünmektedir. Yerleşik yağ doku makrofajları tarafından üretilen TNF-alfa, TGF-β1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein -1 gibi inflamatuvar sitokinler obez kişilerde insülin resistansından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (69).

Çalışmamızda açlık kan glikozu ve HbA1C değerleri ortalaması kontrol grubundan prediyabet ve diyabetiklere doğru gittikçe artmaktadır. Total kolesterol ve

trigliserit değerleri ortalamaları kontrol grubuna göre prediyabet ve tip II DM gruplarında artmış olarak tespit edildi. LDL değerleri ortalaması Tip II diyabetik bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Prediyabetik grubun LDL ortalaması kontrol grubuna göre düşüktü, fakat ortalamalar arasında her üç grupta fark saptanmadı. LDL düzeylerinin her üç grupta da yüksek olması bize göre Doğu Anadolu Bölgesi Halkının beslenme şeklinde doymuş yağ miktarının ve hayvansal gıda tüketiminin yüksek düzeylerde olmasıdır. HDL ortalaması ise en yüksek kontrol grubunda tespit edildi. Prediyabetik gruptan diyabetik gruba doğru gidildikçe ortalama giderek azalmaktadır.

İyi bilindiği üzere hiperkolesterolemi ateroskleroz için yatkınlık yaratan bir faktördür. İlginç bir şekilde, PDGF A ve B mRNA düzeylerinin hiperkolesterolemili hastalarda mononükleer hücrelerde artmış olduğu tespit edilmiştir. PDGF kolesterolün uyardığı ateroskleroz sürecinde rol oynuyor gibi görünmektedir (6).

İleri yaşın da diyabet gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir. ADA (Amerikan Diyabet Birliği), 45 yaşından büyük kişilerin diyabet için üç yıllık aralıklarla taranmasını önermektedir (70).

Çalışmamızda kontrol grubundan prediyabetik ve diyabetik gruba doğru yaş ortalaması artış göstermektedir. Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) grubu yaş ortalaması (50.8 ±11.2)' dir. Bu durumu çalışmaya katılan kişilerin kilo ortalamalarının fazla olmasına ve düzenli egzersiz yapmamalarına bağladık.

Mario ve arkadaşlarının yapmış olduğu 95.783 kişinin katıldığı ve 12.4 yıl boyunca izlendiği bir metaanalizde kişilerde açlık kan şekeri, 1. Saat kan şekeri, 2. Saat kan şekeri ve rutin kan şekeri ölçümleri yapılmıştır. Bu değerler kardiovasküler risk gelişimi açısından incelenmiş ve sonuçta normal kan şekeri düzeylerine sahip sağlıklı kişilerde dahi kan şeker düzeyinin yüksekliği kardiyovasküler olay gelişimi ile ilişkili saptanmıştır (71).

Xuanping ve arkadaşlarının bir derlemesinde HbA1C düzeyleri ve diyabet gelişimi arasında güçlü ve sürekli bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. HbA1C düzeyi ≥ % 6,0 olan kişlerde 5 yıl içinde diyabet gelişimi % 25-50 arasında değişmekte olup

HbA1C düzeyi < % 5,0 olanlara göre 20 kat artmıştır. Ayrıca HbA1C değerleri % 5,5 ve 6,0 olan kişilerde 5 yılda diyabet gelişimi riski % 9-25 arasında saptanmıştır. Hatta % 5,5< HbA1C değerlerinde bile artan HbA1C % düzeylerinin diyabet gelişimi için sürekli bir risk oluşturduğu sonucuna varılabilir (72).

Çalışmamızda her üç grupta açlık kan şekeri değerleri ortalamaları belirgin düzeyde farklılık gösterdi. Kontrol grubunda en düşük olup prediyabetik ve diyabetik bireylere doğru ortalamada artış saptandı. Bulgularımız Mario ve arkadaşlarının çalışmalarına uyuyordu.

Ronald ve arkadaşları prediyabetik bireylerde HbA1C düzeyleri ile 7,5 yıl sonra DM tip II gelişimi riskini % 33,5, 10 yıl sonra kardiyovasküler olay gelişimi riskini ise % 10,7 olarak saptamışlardır. Böylece HbA1C' nin sadece diyabet gelişimiyle değil aynı zamanda kardiyovasküler olay gelişimi ile de ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (72).

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında HbA1C % yönüyle ileri düzeyde farklılık tespit edilmiştir. HbA1C % düzeyi ortalaması en düşük olan kontrol grubu en yüksek olan ise diyabetik grup olarak saptanmıştır. Bulgularımız Ronald ve arkadaşlarının çalışmalarına uyuyordu.

Çalışmamızın temel parametresi PDGF düzeylerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda, kontrol grubunda PDGF düzeyleri, prediyabetik ve diyabet gruplardan ileri düzeyde farklı olarak saptandı. Prediyabetik ve diyabetik grup arasında ise anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi. Bu sonuca göre prediyabetik dönemde de PDGF düzeyinin artmış olduğunu görüyoruz. PDGF değerinin prediyabetik dönemden itibaren artması bize diyabet komplikasyonlarında bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

DM' nin önemli komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati başlangıcında ve ilerleyici fibrozis gelişmesinde çoğu büyüme faktörü rol alır. Paolo ve arkadaşları kısa zaman önce diyabetik nefropatili hastalardan yapılan renal biyopsilerde PDGF fazla salgılanmasının olduğunu göstermişlerdir (10).

Suzuki ve arkadaşları diyabetik hayvanların glomerül ve tübüllerinde PDGFR–β sinyal aktivasyonunun arttığını saptamışlardır. Doğum sonrası ratlarda PDGF reseptör

beta gen kaybı sonrası idrar albumin/kreatinin ve mezengial/glomerüler alan oranlarının azaldığını tespit etmişlerdir (9).

Langham ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada PDGF-AA ve PDGF-BB ankikorlarının diyabetik hasta vücudunda dağılımını incelemişler, böbrek dokusunda yoğunlaştıklarını tespit etmişlerdir (85).

Özdil ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda PDGF serum düzeylerini değerlendirmişler ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık saptamışlardır ($p<0.01$). Ayrıca PDGF serum düzeylerinin diyabet süresiyle ilişkili olarak arttığı tespit edilmiştir (84).

Bessa ve arkadaşlarının Mısır' da yapmış oldukları bir çalışmada tip II DM' li hastalarda nefropati gelişimini belirlemede PDFG-BB nin erken bir marker olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Diğer komplikasyonların gelişimi için de risk faktörü olabileceği ve bu konuyla ilgili araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz (11).

Ghosh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PDGF tarafından uyarılan mezengial proliferasyonun PPAR γ reseptör aktivasyonuyla azaldığı gösterilmiştir. Bu da glikoz metabolizması ve PDGF' nin ortak noktaları olduğuna işaret eder (78).

Klinik çalışmalarda PDGF-BB' nin dekübit ülserlerde iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir. İyileşen insan yara bölümlerinin analizi PDGF-BB' nin fibroblast çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırdığını göstermiştir. PDGF-BB' nin özellikle diyabetikler gibi azalmış iyileşme kapasitesi olan hastalarda yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (61).

PDGF sağlıklı yetişkinlerin arterlerinde düşük seviyelerde ekspresse edilirken aterosklerozun karakteristiği olan inflamatuvar-fibroproliferatif cevapla birlikte ekpresyonu artar. Balon kateter ile yaralanmış arterial dokuda, doğal olarak meydana gelen aterosklerozda, PTCA sonrası koroner arterlerde ve deneysel oluşturulan ateroskleroz durumlarında, lezyonlarda PDGF ve PDGF reseptör ekpresyonu artmıştır (28).

Fitter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliğindeki multipotent mezenkimal stromal hücreler in vitro olarak tedavi dozunda imatinibe (tirozin kinaz inhibitörü) maruz bırakılmış, sonrasında adipositlere dönüştükleri görülmüştür. Bilindiği gibi imatinib mesilat KML' nin birinci basamak tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Etkisini BCR-Abl, c-kit ve PDGF reseptörlerini bloke ederek gösterir. Adipositler glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen adipokinlerin esas kaynağıdır. İnsanlarda düşük adipokin düzeyleri insulin resistansı ve metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (73). Bu araştırma bize PDGF ile lipid metabolizması arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Breccia ve arkadaşları KML bcr-Abl pozitif insan myeloid blastik hücrelerini imatinibe tabi tuttuklarında bu hücrelerde RNA 'ya glikoz karbon girişi ve palmitat sentezinin azaldığını tespit etmişlerdir. Bu etki imatinibin glikoz metabolizması üzerine direk etkisine atfedilmiştir. Glikoz metabolizması anahtar enzimleri olan heksokinaz, glikoz – 6 fosfat dehidrojenaz ve transketolaz enzimlerini hedef aldığı düşünülmektedir (74).

Dino ve arkadaşları imatinib mesilatın insülin sinyalizasyonununda ve insulin hücre içi etkilerinde görevli olan PDGF reseptörü, protein kinaz B (Akt) ve ekstrasellüler regülated kinaz 1 ve 2 gibi diğer tirozin kinazları da inhibe ettiklerini, bu şekliyle daha iyi bir sinyalizasyon oluşumuna ve yolaklarda görev alan moleküllerin regülasyonuna yardımcı olduklarını savunmuşlardır.. İnflamasyon ve oksidatif stress de DM patogenizinde suçlanmış olup hücre farklılaşması büyümesi ve çoğalması olaylarında ortak yollar kullanılıyor olabilir. Nükleer faktör kappa beta bunlardan birisidir (75). Tip II DM' de insülin direncinin kesin mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. İskelet kasında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır, fakat bu değişikliklerin primer bir kusur olmaktan çok hiperinsülinemiye sekonder olması daha muhtemeldir. Bu nedenle insülin direncinde postreseptör kusurların öncelikli rol oynadığına inanılmaktadır (2).

Bilindiği gibi hücrelere glikoz alımı ve GLUT-4 translokasyonu birçok hücresel durum ve hormonlarla düzenlenir. Birçok çalışmada PDGF reseptör tirozin kinazın adiposit ve myoblastlarda glikoz alımını ve GLUT-4 translokasyonunu uyardığı

görülmüştür. Umahara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PDGF uyarısının Munc18c' nin syntaksin-4 ten ayrılmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Munc18c, sintaksin-4 için negatif düzenleyici bir proteindir ve GLUT-4 translokasyonu için syntaksinden ayrılması gereklidir (76).

Daha önce de belirttiğimiz gibi PDGF' nin rolü olduğu düşünülen ateroskleroz, mezengial proliferasyona bağlı glomerulosklerоz ve yara iyileşmesinde anormallikler gibi patolojik koşulların özellikle diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenleri olduğunu bilmekteyiz. Tüm bunlar göz önüne alındığında diyabet oluşumunda ve komplikasyonların gelişiminde PDGF ve yolaklarının da rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Bu görüşümüz yukarıdaki çalışmalara uygunluk gösteriyordu.

Kumar ve arkadaşlarının hayvan modelli bir çalışmalarında, PDGF-DD' nin patolojik anjiogenezde rol aldığı tespit edilmiştir. Bu etkisini glikojen sentez kinaz 3 β aktivitesini arttırarak oluşturduğu gösterilmiştir. PDGF-DD' nin inhibisyonu koroidal ve retinal yeni damar oluşumlarının azalmasına neden olmuştur (77).

Diyabetin vasküler komplikasyonlarında da PDGF suçlanmıştır. Zhuang ve arkadaşları rat modelli çalışmalarında hiperinsülineminin, protein tirozin fosfataz 1β (PTP1 β)' nın fonksiyonunu baskıladığını göstermişlerdir. PTP-1 reseptör tirozin kinazların uyardığı reseptörleri ve sinyalizasyonu tersine çevirir. Böylece PDGF reseptör sinyalizasyonu artar ve neointimal hiperplazi görülür (28).

Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PDGF ile uyarılmış rat pankreas stellat hücrelerine HMG-COA redüktaz inhibitörleri ve PPAR gamma agonistleri eş zamanlı uygulanmış, sonucunda PDGF' nin hücre çoğalması üzerine etkilerinin azaldığı görülmüştür. Fakat yaşam süresine etkisiz olduğu saptanmıştır. Bu etkilerini fosforile ERK düzeyini azaltarak ve PDGF tarafından arttırılan p27kip1 düzeyini azaltarak gösterdikleri saptanmıştır (79).

Küçük bir guanozin trifosfataz (GTPaz) molekülü olan Rho ve reseptörü Rho kinaz ateroskleroz etyolojisinde önemli bir rol oynar. Diyabetik makroanjiopatide en önemli patolojik değişikliklerden biri damar düz kas hücrelerinin göçüdür. PDGF' nin de düz kas hücre göçünü arttırdığı bilinmektedir. Akiyama ve arkadaşlarının yaptıkları

PDGF ve Rho ilişkisini inceleyen bir araştırmada yüksek glikoz konsantrasyonlarında diyabetik rat aortları üzerinde yapılan çalışmada, yüksek glikozun indüklediği Rho ve reseptörlerinin PDGF reseptör β aracılığıyla etki gösterdiği saptanmıştır (80).

PDGF sistemi ateroskleroz ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Paolo ve arkadaşları İn vitro çalışmalarında PDGF' nin tip IV kollajen yapımını arttırdığını ve TGF-β ile otokrin ve parakrin ilişkilerinin olduğunu saptamışlardır. Bahsedilen çalışmada yüksek glikoz seviyelerinin PDGF aktivasyonunu arttırdığı PDGF' nin de sonunda TGF-β gen ifadesini arttırarak etki gösterdiği saptanmıştır (10).

Fraser ve arkadaşları başka bir çalışmada glikozun PDGF bağımlı TGF-β duyarlılığını uzun vadede arttırdığını göstermişlerdir. Belirtilenler belki de kötü glisemik kontrolün diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü açıklar (8).

Cirri ve arkadaşları, rat fibroblastlarının eş zamanlı PDGF ve insulin ile muamelesi sonrasında insülinin PDGF' nin uyardığı hücre çoğalmasını azalttığını göstermişlerdir. Bu etkisini PI-3K yolunu inhibe ederek ve H_2O_2 üretimini azaltarak gösterir. Böylece hücre içi protein tirozin fosfataz aktivitesi artar, PDGF fosforilasyonu azalır (81).

Levi-Toledano ve arkadaşları diğer bir çalışmada insülinin ortamda yokluğunda PI-3 kinaz düzenleyici ünitesi p85' in fosforile PDGF reseptörlerine bağlandığını, insülinin ortama eklenmesinden sonra p85' in bağlandığı bölgeden ayrılarak insulin reseptörü ve insulin reseptör substrat -1' e bağlandığını göstermişlerdir (82).

Karaciğer damar yapısı makromoleküllerin kan dolaşımından hepatositlere geçişinde bir bariyer oluşturuyor gibi görünmemektedir. Tersine ekstrahepatik dokularda mikovasküler alan insulin aktivasyonu için kritik öneme sahiptir. Perisitler yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmışlardır ve endotel hücre bazolateral membran damar duvarında bulunurlar. Perisitlerin bu süreçteki rolüne ilişkin çok az bilgi mevcuttur. PDGF-β perisit fonksiyonları ve görevlendirilmesiyle ilgili bir büyüme faktörüdür. Raines ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PDGF-β eksikliğinin ratlarda hepatik vasküler transendotelial insulin transportunu arttırdığını göstermişlerdir. Bu durum tüm

vücut glikoz homeostazında iyileşme ile desteklenmiş ve aynı zamanda insülinin dolaşımdan artmış klirensine neden olmuştur. Buna rağmen kanda yüksek glikoz seviyeleri saptanmamıştır. Bunların tümü insulin aktivitesinde dramatik bir artışın göstergesidir. Bu çalışma PDGF-B, insulin reseptör sinyalizasyonu ve insulin duyarlılığı arasında bir bağlantı olduğuna işaret eder (83).

Biz de çalışmaya katılan 178 kişinin PDGF değerleri ile kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliserit, kolesterol, LDL, HDL, HbA1C, açlık kan şekeri değerleri arasında kilo, vücut kitle indeksi ve trigliserit seviyeleriyle anlamlı düzeyde korelasyon saptadık. Bu sonuçlar bize daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde lipid metabolizması ile PDGF arasında bir ilişki olabileceğini gösterdi. Ancak bu konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda prediyabetik ve diyabetik kişilerde serum PDGF düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Araştırabildiğimiz literatürde prediyabetik kişilerin PDGF serum düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Bu durumdan dolayı karşılaştırma imkanımız olmadı. Bu konuda çalışmaların daha fazla kişiyi kapsayacak şekilde planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda diyabetik, prediyabetik ve kontrol grubu olmak üzere üç grup mevcut olup serum PDGF düzeyi diyabetik ve prediyabetik kişilerde, normal kişilere göre ileri düzeyde farklı saptandı ($P< 0.001$).

178 kişi için serum PDGF düzeyi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon analizine göre PDGF düzeyi kilo, vücut kitle indeksi ve trigliserit değerleri ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterdi. Adı geçen parametreler ile PDGF değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Analiz sonuçlarının pozitif değerler olmaları nedeniyle kilo, vücut kitle indeksi ve trigliserit değerleri arttıkça PDGF değerleri yüksek saptandı. Bu sonuçlar bize PDGF serum düzeyi ile lipid ve glikoz metabolizması arasında ilişki olduğunu düşündürdü.

Diyabetik ve prediyabetik hasta gruplarının serum PDGF düzeyleri arasında fark saptanmadı. Fark elde edemeyişimizin sebebini diyabetik gruptaki kişilerin yeni tanı almış olmalarına ve uzun süreli diyabet hastası olmamalarına bağladık.

Cinsiyet açısından hastalarımızın eşit dağılmamış olmasıdır. Bu farkı polikliniğimize başvuran kişilerin mesai saatleri içinde daha çok kadınlardan oluşmasına bağladık.

Ayrıca biz çalışmamızda PDGF serum seviyelerini değerlendirdik. Fakat büyüme faktörlerinin vücutta etkisi daha çok lokal olup gruplar arasında serum PDGF seviyeleri arasında fark saptanmamış olsaydı bile PDGF' nin özellikle komplikasyon olan göz, böbrek gibi organlarda lokal olarak artmış aktivite gösterebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle diyabetik komplikasyon görülen organlarda lokal PDGF seviyesinin değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar verebileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak PDGF' nin rolü olduğu düşünülen ateroskleroz, mezengial proliferasyona bağlı glomerulоskleroz ve yara iyileşmesinde anormallikler gibi patolojik koşulların özellikle diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenleri olduğu bilinmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında diyabetik komplikasyonların gelişiminde PDGF ve yolaklarının da rolü olabileceği düşünülebilir.

Bu konu üzerinde daha fazla çalışma yapılmasının uygun olacağını öngörmekteyiz. Belki de PDGF düzeylerinin erken dönemde yüksek saptanması ileri dönemde komplikasyon gelişimini göstermede marker olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Bu nedenle diyabet başlangıcında PDGF düzeyi değerlendirilen kişilerin uzun dönemde komplikasyon gelişimi yönüyle de incelenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Bu konuda ileri araştırmalar yapılması bu konuya ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 1. Baskı, İstanbul, Portakal Basım ve Matbaacılık, 2011, s:1-24
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL et al. The Principles of Internal Medicine. Sağlıker Y. İç Hastalıkları Prensipleri, 15.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, s: 2109-2124.
3. Evans JL, Goldfine ID, Maddux AB, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Reviews, 2002, 23(5) :599-622.
4. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. International Scholarly Research Network Ophthalmology, 2013, 2013 : 1-13.
5. Chiarelli F, Santilli F, Mohn A. Role of growth factors in the development of diabetic complications. Hormone Research, 2000, 53(2) : 53-67.
6. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiological reviews, 1999, 79(4) : 1283-1316.
7. Pu Q, Chang Y, Zhang C, Cai Y et al. Chronic Insulin treatment suppresses PTP1B function, induces increased PDGF signaling, and amplifies neointima formation in the balloon injured rat artery. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2009, 296(1) :132-139.
8. Fraser D, Brunskill N, Ito T, Phillips A. Long term exposure of proximal tubuler epithelial cells to glucose induces transforming growth factor-beta1 synthesis via an autocrine PDGF loop. The American Journal of Pathology, 2003, 163(3) :2565-2647.
9. Suzuki H, Usui I, Kato I, Oya T et al. Deletion of platelet-derived growth factor receptor-β improves diabetic nephropathy in Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase IIα (Thr286Asp) transgenic mice. Diabetologia, 2011, 54(11) : 2953-2962.
10. Paolo SD, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G et al. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta

through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. The American Journal of Pathology, 1996, 149(6) : 2095-2106.

11. Bessa SS, Hussein TA, Morad MA, Amer AM. Platelet-derived growth factor-BB as an early marker of nephropathy in patients with type 2 diabetes an Egyptian study. Renal Failure, 2012, 34(6) :670-675.
12. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes. Diabetes Care, 2012, 35(1) :11-63.
13. Satman İ, TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care, 2002, 25 : 1551-1556.
14. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose a review of diagnosis, clinical implications and management. Diabetes & Vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease, 2005, 2(1) : 9-15.
15. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Diabetes care, 2003, 26(10) : 2910-2914.
16. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC medicine, 2011, 9:48 : 1-13.
17. Ramos-Nino ME, Blumen SE. Benefits of ACE inhibitors in diabetes. Clinical Medicine: Therapeutics, 2009, 1 : 1041-1051.
18. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji, 2001,10.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri s: 884-887.
19. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, 86(3) :972-979.
20. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. The American Journal of Medicine, 2006, 119(5 suppl.1) : 10-16.
21. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. The Journal of Endocrinology, 2010, 204(1) :1-11.
22. Hoogwerf BJ. complications of diabetes mellitus. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2005, 25 :63-68.

23. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler, 2011, 1. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri s:101-123.
24. Peppa M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: What is new and what works. Clinical Diabetes, 2003, 21(4) : 186-187.
25. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes, 2008, 26(2) :116-122.
26. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes, 1998, 47(6) :859-866.
27. Praidou A, Androudi S, Brazitikos P, Karakiulakis G et al. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy. Current Diabetes Reviews, 2010, 6(5) : 304-312.
28. Zhuang D, Pu Q, Ceacareanu B, Chang Y et al. Chronic insulin treatment amplifies PDGF-induced motility in differentiated aortic smooth muscle cells by suppressing the expression and function of PTP1B. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2008, 295(1) :163-173.
29. Sano H, Sudo T, Yokode M, Murayama T et al. Functional blockade of Platelet-derived growth factor receptor-β but not of receptor-α prevents vascular smooth muscle cell accumulation in fibrous cap lesions in apolipoprotein E–deficient mice. Circulation, 2001, 103 : 2955-2960.
30. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes & Development, 2008, 15;22(10) : 1276-1312.
31. Demoulin JB, Almendras-Montano C. Platelet-derived growth factors and their receptors in normal and malignant hematopoiesis. American Journal of Blood Research, 2012, 2(1) :44-56.
32. Figg W, Folkman J. Angiogenesis: an integrative approach from science to medicine. The Lancet Oncology, 2008, 9(11) : 1035-1036.
33. Ostman A, Andersson M, Bäckström G, and Heldin C. Assignment of intrachain disulfide bonds in platelet-derived growth factor B-chain. Journal Biological Chemistry, 1993, 268 : 13372-13377.
34. Ostman A, Rall L, Hammacher A, Wormstead MA et al. Synthesis and assembly of a functionally active recombinant platelet-derived growth factor AB

heterodimer. The Journal of Biological Chemistry,1988, 5;263(31) :16202-16208.

35. Khachigian LM, Anderson KR, Halnon NJ, Gimbrone MA, et al. Egr-1 is activated in endothelial cells exposed to fluid shear stress and interacts with a novel shear-stress-response element in the PDGF A-chain promoter. Arteriosclerosis,Thrombosis and Vascular Biology, 1997, 17 : 2280-2286.
36. Dirks RP, Jansen HJ, Onnekink C, De-Jonge RJ et al. DNase-I-hypersensitive sites located far upstream of the human c-sis/PDGF-B gene comap with transcriptional enhancers and a silencer and are preceded by (part of) a new transcription unit. Europan Journal of Chemistry, 1993, 1;216(2) : 487-495.
37. Westermark B, Siegbahn A, Heldin CH and Welsh L. B-type receptor for platelet-derived growth factor mediates a chemotactic response by means of ligand-induced activation of the receptor protein-tyrosine kinase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A, 1990, 87(1) : 128-132.
38. Spritz RA, Strunk KM, Lee ST, Lu-Kuo JM et al. A YAC contig spanning a cluster of human type III receptor protein tyrosine kinase genes (PDGFRA-KIT-KDR) in chromosome segment 4q12. Genomics, 1994, 15;22(2) : 431-436.
39. Kim Y, Kim E, Wu Q, Guryanova O et al. Platelet-derived growth factor receptors differentially inform intertumoral and intratumoral heterogeneity. Genes Development, 2012, 1;26(11) : 1247-1262.
40. Koyama H, Nishizawa Y, Hosoi M, Fukumoto S et al. The fumagillin analogue TNP-470 inhibits DNA synthesis of vascular smooth muscle cells stimulated by platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor-I: possible involvement of cyclin-dependent kinase. Circulation Research, 1996, 79 : 757-764.
41. Diliberto PA, Gordon GW, Yu CL, Earp HS et al. Platelet-derived growth factor(PDGF) alpha receptor activation modulates the calcium mobilizing activity of the PDGF beta receptor in Balb/c3T3 fibroblasts. Journal Biological Chemistry, 1992, 267: 11888-11897.
42. Rubin K, Tingström A, Hansson GK, Larsson E et al. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: possible

implications for development of vascular proliferative lesions. Lancet, 1988, 1 : 1353-1356.

43. Lokker NA, O'Hare JP, Barsomıan A, Tomlinson J.E et al. Functional importance of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor extracellular immunoglobulin-like domains, identification of PDGF binding site and neutralizing monoclonal antibodies. The Journal of Bilological Chemistry, 1997, 272 : 33037–33044.
44. Guiton M, Gunn-Moore FJ, Stitt TN, Yancopoulos GD et al. Identification of in vivo brain-derived neurotrophic factor-stimulated autophosphorylation sites on the TrkB receptor tyrosine kinase by site-directed mutagenesis. The Journal of Biological Chemistry, 1994, 2;269(48) : 30370-30377.
45. Heldin CH, Östman A and Rönnstrand L. Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1378 : 79–113.
46. Dahlfors G, Chen Y, Wasteson M and Arnqvist HJ. PDGF-BB-induced DNA synthesis is delayed by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. American Journal Physiology Heart Circulation Physiology, 1998, 274(5 Pt 2) : 1742-1748.
47. Berti A, Rigacci S, Raugei G, Degl'Innocenti D et al. Inhibition of cellular response to platelet-derived growth factor by low M(r) phosphotyrosine protein phosphatase overexpression. FEBS letters, 1994, 25;349(1) : 7-12.
48. Morris GF anD Brody AR. Stressing fibrogenesis in cell culture. American Journal Respiratory Cell Molecular Biology, 1999, 21 : 447–448.
49. Mori S, Heldin CH and Claesson-Welsh L. Ligand induced polyubiquitination of the platelet derived growth factor beta receptor, The Journal of Biological Chemistry, 1992, 25;267(9) : 6429-6434.
50. Levéen P, Pekny M, Gebre-Medhin S et al. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. Genes Development, 1994, 8 : 1875-1887.
51. Barres BA, Hart IK, Coles HS, Burne JF et al. Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage. Cell, 1992, 10;70(1) : 31-46.

52. Weinmaster G. and Lemke G. Cell-specific cyclic AMP-mediated induction of the PDGF receptor. The EMBO Journal, 1990, 9(3) : 915–920.
53. Othberg A, Odin P, Ballagi A, Ahgren A et al. Specific effects of platelet derived growth factor (PDGF) on fetal rat and human dopaminergic neurons in vitro. Experimantal Brain Research, 1995, 105(1) : 111-122.
54. Sato N, Beitz JG, Kato J, Yamamoto M et al. Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis in vitro. American Journal of Pathology, 1993, 142(4) : 1119–1130.
55. Edelberg JM, Aird WC, Wu W, Rayburn H et al. PDGF mediates cardiac microvascular communication. Journal of Clinic Investigations, 1998, 15; 102(4) : 837–843.
56. Yang M, Khachigian LM, Hicks C, Chesterman CN et al. Identification of PDGF receptors on human megakaryocytes and megakaryocytic cell lines. Thrombosis and Haemostasis, 1997, 78(2) :892-896.
57. Vassbotn FS, Havnen OK, Heldin CH, Holmsen H. Negative feedback regulation of human platelets via autocrine activation of the platelet-derived growth factor alpha-receptor. Journal of Biological Chemistry, 1994, 13;269(19) :13874-13879.
58. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(5) : 2-4.
59. Ohta K, Nakano J, Nishizawa M, Kaneta M et al. Suppressive effect of antisense DNA of platelet-derived growth factor on murine pulmonary fibrosis with silica particles. Chest, 1997, 111(6) :105.
60. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2008, 19(1) :12-23.
61. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiological Reviews, 2003, 83(3) :835-870.
62. Heldin P, Laurent TC , and Heldin CH. Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. Biochemical Journal, 1989, 15; 258(3) : 919–922.

63. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group, Vascular Surgery, 1995, 21(1) :71-81.
64. Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, Yang ZY et al. Direct transfer of transforming growth factor beta 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993, 15; 90(22) : 10759–10763.
65. Rutherford C, Martin W, Salame M, Carrier M et al. Substantial inhibition of neo-intimal response to balloon injury in the rat carotid artery using a combination of antibodies to platelet-derived growth factor-BB and basic fibroblast growth factor. Atherosclerosis, 1997, 130;(1–2), : 45–51.
66. Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Yokose T et al. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. Experimental and Clinical Endocrinologic Diabetes, 2005,113(6) : 334-339.
67. Khardori R, Griffing GT. Type 2 Diabetes Mellitus. Medscape Review. 2013, http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview. Mart 2013.
68. Burchfiel CM, Hamman RF, Marshall JA, Baxter J et al. Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: the San Luis Valley Diabetes Study. American Journal of Epidemiology, 1990, 131(1) : 57-70.
69. Hoogwerf JY, Hussain A, Hydrie MZI, Claussen B et al. The journal of the diabetes in Asia Study Group type 2 diabetes and obesity: A review. Journal of Diabetelogy, 2010; 2:1 : 1-7.
70. American Diabetes Association. Screening for Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2000, 23 (1-1) : 20-23.
71. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes care, 1999, 22(2) : 233-240.
72. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National

Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. American Journal of Preventive Mediçine, 2011, 40(1) : 11-17.

73. Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, Deborah W et al. Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: A mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? The Journal of Clinical Endocrinology, Metabolism Endocrine Care, 2010, 95 : 3763-3767.

74. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, Mandelli F et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. Journal of Clinical Oncology, 2004, :4653-4655.

75. Dino V, Massimo F, Bonora E. Correspondence imatinib and regression of type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 2005, 352 : 1049-1050.

76. Umahara M, Okada S, Yamada E, Saito T et al. Tyrosine phosphorylation of Munc18c regulates platelet-derived growth factor-stimulated glucose transporter 4 translocation in 3T3L1 adipocytes. Endocrinology, 2008, 149(1) : 40-49.

77. Kumar A, Hou X, Lee C , Li Y et al. Platelet-derived growth factor-DD targeting arrests pathological angiogenesis by modulating glycogen synthase kinase-3β phosphorylation. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(20) : 15500–15510.

78. Ghosh SS, Gehr TWB, Fakhry I, Sica DA et al. PPAR ligand attenuates PDGF-induced mesangial cell proliferation: Role of MAP kinase. Kidney International, 2003, 64 : 52–62.

79. Lee BJ, Lee HS, Kim CD, Jung SW et al. The effects of combined treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor and PPARγ agonist on the activation of rat pancreatic stellate cells. Gut Liver, 2012, 6(2) : 262–269.

80. Akiyama N, Naruse K, Kobayashi Y, Nakamura N et al. High glucose-induced upregulation of Rho/Rho-kinase via platelet-derived growth factor receptor-beta increases migration of aortic smooth muscle cells. Journal of Molecular and Cellular Cardiology,2008, 45(2) : 326-332.

81. Cirri P, Taddei M.L, Chiarugi P, Buricchi F et al. Insulin inhibits platelet-derived growth factor-induced cell proliferation. Molecular Biology of the Cell, 2005, 16 : 73–83.
82. Levy-Toledano R, Blaettler DH, LaRochelle WJ, Taylor SI. Insulin-induced activation of phosphatidylinositol (PI) 3-kinase, insulin-induced phosphorylation of insulin receptors and insulin receptor substrate-1 displaces phosphorylated platelet-derived growth factor receptors from binding sites on PI 3-kinase. The Journal of Biological Chemistry, 1995, 15;270(50) :30018-30022.
83. Raines SM, Richards OC, Schneider LR, Schueler KL eet al. Loss of PDGF-B activity increases hepatic vascular permeability and enhances insulin sensitivity. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism, 2011, 301(3) : 517-526.
84. Özdil B, Karayaylalı B, Seyrek N, Akkız H et al. Platelet derived growth factor may be a diagnostic marker in Patients with Diabetic Nephropathy. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology, 2009, 4(2) : 56-61.
85. Langham RG, Kelly DJ, Maguire J, Dowling JP et al. Overexpression of Platelet- derived growth factor in human diabetic nephropathy. Nephrology, dialysis, transplantation, 2003, 18(7) :1392-1396.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Bozulmuş Glikoz Toleransı Olan ve Tip II Diyabet Tanılı Kişilerde Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Düzeyi Değerlendirilmesi

Dr. Hilal ALPCAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 09.01.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.01.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 10.07.2013
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri üyesi : Prof .Dr. Nihat OKÇU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK
Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ 2013
ERZURUM