



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ(NKÜBAP)
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU

NKUBAP.00.20.AR.15.08 nolu proje

**DIYABETİK PERİFERİK NÖROPATİSİ OLAN HASTALARDA ANJİOGENEZ İLE
ENDOTEL DİSFONKSİYONUN; ENDOCAN, APELİN VE ENDOGLİN ÜZERİNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yürütücü: Yrd. Doç. Dr. Bülent BİLİR

ÖNSÖZ

Geçen yıllar içinde diyabetes mellitüs gelişmekte olan dünyada, ciddi bir kamu sağlığı konusu oldu. 2010 yılında dünya genelinde tahminen 285 milyon yetişkin (20-79 yaş arası) diyabetes mellitüs bulunup bu sayı, 2030 yılına kadar 439 milyon yetişkine yükselecektir .DM ile ilgili komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılmakta olup önemli morbite ve mortalite nedeni ve ciddi bir ekonomik yük olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde araştırmalar diabetik periferal nöropati patogenezini sorgularken hipoksik ve metabolik teoriler üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu araştırmada tip-2 diyabetes mellitusa bağlı en yaygın komplikasyon olan diabetik periferal nöropatide endotel disfonksiyonu ve angiogenesis basamaklarında; endocan, apelin ve endoglin proteinlerine ait konsantrasyonu değerlendirerek “yeni tedavi modalitelerine ışık tutabilir mi?” sorusuna cevap arandı. Bu Proje Namık Kemal Üniversitesi tarafından Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenmiş, çalışma başarıyla tamamlanmıştır. Çalışmanın bilime katkısından dolayı bir SCIE dergi (**European Review for Medical and Pharmacological Sciences** dergisi, 2016; 20: 892-898) tarafından kabul edilerek basılmıştır.

Yrd. Doç. Dr. Bülent BİLİR

İçindekiler

ÖZET	5
ABSTRACT	6
Giriş:	7
GEREÇ ve YÖNTEM:	8
BULGULAR ve TARTIŞMA:.....	10

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Endocan, Apelin ve Endoglin Seviyeleri	12
Tablo 1: Demografik Data.....	11
Tablo 2: Endokan, Apelin ve Endoglin seviyeleri arasında korelasyonlar	12

DIYABETİK PERİFERİK NÖROPATİSİ OLAN HASTALARDA ANJİOGENEZ İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONUN; ENDOCAN, APELİN VE ENDOGLİN ÜZERİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Günümüzde araştırmalar diyabetik periferik nöropati patogenezi sorgularken hipoksik ve metabolik teoriler üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu araştırmada tip-2 diabetes mellitusu bağlı en yaygın komplikasyon olan diyabetik periferik nöropatide endotel disfonksiyonu ve angiogenesis basamaklarında; endocan, apelin ve endoglin proteinlerine ait konsantrasyonu değerlendirerek “yeni tedavi modalitelerine ışık tutabilir mi?” sorusuna cevap arandı.

Materyal ve Metod: Periferik diyabetik nöropatisi olan ve olmayan; tip2 diabetes mellitus tanılı olup, tedavisinde oral antidiyabetik veya insülin preparatları kullanan 99 olguda endocan, apelin ve endoglin proteinlerinin konsantrasyonları, yaşı, cinsiyet ve vücut kitle indeksi eşleşen sağlıklı gönüllülerden oluşturulan kontrol grubu karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda genel klinik ve laboratuvar incelemeleri kullanıldı.

Sonuçlar: Diyabetik periferik nöropatisi olan olgularda ki endocan, apelin ve endoglin seviyeleri yüksek derecede farklı bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Gluko-metabolik hastalıkların neden olduğu diyabete bağlı gelişen periferik nöropati patogenezi üç proteinin de rol aldığı raporlandı. Bu araştırma sonucunda elde edilen verilerin; yeterince aydınlatılmayan diyabetik periferik nöropati patogenezinin biraz daha anlaşılabilmesine ve yeni nesil reseptör hedefli gen tedavilerine ışık tutabileceği inancındayız.

Anahtar kelimeler: Apelin, diyabetik periferik nöropati, endocan, endoglin, diabetes mellitus.

APELIN ENDOGLIN AND ENDOCAN LEVELS ASSOCIATED WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT

Abstract. – OBJECTIVE: Diabetic peripheral neuropathy is a common complication of type- 2 diabetes mellitus. Endocan, apelin and endoglin are thought to be associated with endothelial dysfunction, angiogenesis and inflammation. In this study, we planned to evaluate these markers in diabetic peripheral neuropathy patients.

PATIENTS AND METHODS: This single-blind, controlled clinical study was conducted on 99 type 2 diabetic patients with or without diabetic peripheral neuropathy and 53 healthy volunteer controls. Physical and laboratory examinations were done in all groups. In these groups, Endoglin, apelin and endocan levels were measured with ELISA method.

RESULTS: Endoglin, apelin and endocan concentrations in diabetic peripheral neuropathy patients were higher than other diabetes mellitus patients and healthy controls. Similarly, diabetes mellitus patient's endoglin, apelin and endocan levels were higher than healthy controls. The differences were statistically significant. We detected a significant positive correlation between endoglin, apelin and endocan levels in all groups. Endoglin, apelin and endocan may reflect angiogenesis and endothelial dysfunction in diabetic peripheral neuropathy and they may be used as a marker in the future.

Keywords: Apelin, Endocan, Endoglin, Diabetic peripheral neuropathy, Type-2 diabetes mellitus.

Giriş:

Diyabetes mellitus (DM) zemininde gelişen diyabetik periferik nöropati (DPN) hastalığının etyopatogenezi; travma, cerrahi ve basınca sekonder hasar, ileri yaş, hipertansiyon, hipo/hiperinsülinemi,hiperglisemi, diyabetin süresi gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir. Bunların dışında sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (BMI), trigliserid (TG), kolesterol ve genetik faktörler gibi bağımsız risk faktörleri de etiyolojide suçlanmıştır. Bunlara ek olarak diyabete neden olan hipergliseminin, angiotensin-2 molekülünün konsantrasyonunu arttırdığı (1) ve bu artış sonucunda önce oksidatif stresin meydana gelerek endotelial hasarın tetiklendiği (1-3), sonra,sinir hücresi tarafından glikozun aşırı uptakei sonucu direk nöral hasarın olduğu nöral iskeminin meydana geldiği raporlanmıştır (4).

Bahsi geçen mekanizmaların dışında literatürde; insan vücudunda endothelialcell-specific molecule-1 geni tarafından kodlanan ve endocan olarak adlandırılan proteinin, sitokinler tarafından düzenlenen genin ekspresyonunda ve endotele bağımlı hasarda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (5). Hücre yüzeyleri üzerinde yer alan, transforming growth factor beta kompleksinin parçası ve tip-1 membranglikoproteini olan endoglin'in ise anjiyogenezde önemli role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Endoglin'nin, glikozilasyon ve membran alanı yakınında O-glikan etkiesahip olduğu vurgulanmıştır (6). Bu proteinlere ek olarak üçüncü diğer bir protein olan apelin'in insülinle ilişkili olduğundan bahsedilmiştir (7). Geçen yıllar içinde DM gelişmekte olan dünyada, ciddi bir kamu sağlığı konusu oldu. (8). 2010 yılında dünya genelinde tahminen 285 milyon yetişkin (20-79 yaş arası) DM bulunup bu sayı,2030 yılına kadar 439 milyon yetişkine yükselecektir (9).

Buna rağmen butür patolojilere neden olan diyabetin, mikrovasküler komplikasyonu olan, periferik sinir sisteminin somatik ve/veya otonomik kısımlarına ait bölgelerde hasar oluşturan DPN hastalığı literatürde halen aydınlatılamamıştır. Birçok DPN tanısı alan insan; dahiliye kliniği dışında, el ve ayaklarda uyuşma veya ağrı şikâyeti ile nöroloji veya ortopedi kliniklerine müracaat etmektedir. Bu olgularda ekstremitenin fiziksel muayenesi dışında ek tetkikler istenmekte buna rağmen DPN'nin klinik prezentasyonlarda görülen farklılıklar nedeniyle tanı konulmakta zorlanılmaktadır. DPN hastalığındaki eldiven ve çorap bölgesindeki hipoestezi nedeniyle hastalarda travma ve özellikle sıcak su nedenli yanıklar sık görülmektedir.

Dahası somatosensoryal sistemin anormal uyarılması nedeni ile spontan oluşan ağrının hissedilmemesi nedeniyle travmanın etkilerinin maskelenmesi sık karşılaşılan durumlardan biridir. Tüm bunlar beraberinde var olan mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle yara ve yanıkların iyileşmesinde gecikme ve/veya enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Bu komplikasyonların giderilebilmesi için klinisyenler tarafından sağlık ekonomisine yük getiren ve yan etki profili yüksek, etkin olduğu tartışmalı ve etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmeyen trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar, antiaritmikler, opiatlar ve topikal lokal anestezipler gibi ilaçlar reçete edilmektedir (10, 11).

Bu bilimsel araştırma projesi; görülme sıklığının artış gösterdiği ve tip2 DM'nin en yaygın komplikasyonu olan DPN patogeneğinde ,endocan, apelin ve endoglin proteinlerine ait *"konsantrasyonun ne olabileceği? ve yeni tedavi modalitelerine ışık tutabilir mi"* sorularına yanıt aranması amacı ile gerçekleştirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Analizler ve fiziksel muayene sırasında hataları minimize etmek maksadı ile benzer biyokimyasal analizler veya fiziksel muayene aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi. Araştırmacılar enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) analizini gerçekleştirirken hangi olguya ait örnekleri test ettiklerini bilmiyordu ve araştırmaya karşı kördü.

Glikolize hemoglobin (HbA1c)'i ölçen oto analizörü, Primus Premier Trinity Biotech-Hb9210 marka (Cat#09-00-0001/200855) ve USA; Erythrocyte sedimentation rate cihazı True Line 200 (cat# 20140410) marka ve Güney Kore menşelidir. A BioTek Microplate Readers (USA) brand ELISA device was used. Biokimya cihazları (≠Cobas e6000- e501) ve hormon cihazları (≠Cobas e6000- e601) Roche Diagnostics (Japan) menşeyliydi. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (Cat#04399803), total cholesterol (Cat#03039773), trigliserid(TG) (Cat#29767107-322), C-Reactive protein (CRP) (Cat#20764930), and fasting blood glucose (FBG) (Cat#04404483) kitleri

Roche markalıydı. Low-density lipoprotein (LDL-C) Friedewald formülü ile manuel olarak hesaplandı(12).

Sunred human endothelial cell-specific-molecule-1/endocan(Cat#201-12-1978), apelin (Cat#201-12-2015), and endoglin (Cat# 201-12-3704) ELISA ticari kitleri Çin menşeyliydi.

Etik Onay:

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi(26.02.2015/09-23.02.11) yerel etik kurulunca onanmış olup, hastalardan Helsinki Bildirgesi doğrultusunda bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Çalışma Dizaynı:

Tüm diyabetik hastaların diyabetik komplikasyonları araştırıldı ve tüm tıbbi veriler belgelenmiştir. Klinik olarak kardiyovasküler hastalıklı (koroner, periferik, karotis) vakalar, diğer önemli hastalıklar (hepatik veya renal yetmezlik, malinite, otoimmün hastalıklar, akut veya kronik enfeksiyonlar), yakın tarihli travma öyküsü veya polikistik over sendromlular ve gebeler çalışmadan dışlanmıştır.

Gruplarda yer alan olgu ve sağlıklı kontrollerin serum; kolesterol, glisemik index (levels of FBG, random kan glukozu ve Hb1Ac), seviyeleri ölçülerek, oluşturulan standart forma kaydedildi. Bu forma arteriyel kan basıncı, kullanılan farmakolojik tedavi ajanları ile olgu ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri ilave edildi.

DPN varlığının saptanmasında klinik semptomlar, nörolojik muayene, elektrofizyolojik testler, kantitatif duyu testleri ve otonomik fonksiyon testlerinin her birinden en az bir ölçüm gerçekleştirildi (8,13-18). Olguda klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcut olanlara nöropati var denildi (19).

Çalışmaya dahil edilen; yaş , cinsiyet ve BMI değerleri açısından study grup ile matched, sağlıklı kontrollerden oluşturulan grup, Grup I (n=53) olarak adlandırıldı. DPN'li olgulardan oluşturulan gruba, Grup II (n=46) denildi. Grup III (n=53) ise DPN tanısı almayan tip2 DM olgularından ibaret idi. Non-DPN ve DPN grubunda yer alan

olgular oral anti-diyabetik ilaç ya da insülin kullanıyordu. Ardından endocan, apelin ve endoglin ölçümlerine ait veriler standart form içerisinde kaydedildi.

Bunun için; kan örnekleri, antekübital venden saat 08.00-09.00 arası hasta 30 dakika dinlendirildikten sonra elde edildi. Serum, + 4 ° C'de 2000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edildi. Plazma numuneleri analiz edilinceye kadar -80 ° C'de saklandı.

Örnekler çözündürüldü. Antikor aranacak olgulara ait örnek serumlar kuyucuklara aktarıldı. Kit içeriğinde yer alan insan globülini antiserumu, uygun bir kromojen substrat eklenerek otomatik bir şekilde uygun absorbandsda (450 nm) ölçümler gerçekleştirildi.

Endocan, apelin ve endoglin'in tahlil aralığı; sırasıyla 8-2000 ng / L, 1 ng / L-200 ng / L, 0.25 ng / mL- 70 ng / mL'dir.

İstatistiksel Analizler:

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizlerinde sürüm 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlara (Ortalama, Standart sapma) ek olarak normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Student t testi; anormal dağılan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık ise $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR ve TARTIŞMA:

Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun (Grup I: 24 erkek; 29 kadın), nöropatili olan diyabetik olguların oluşturduğu grubun (Grup II: 23 Erkek; 23 Kadın) ve nöropatisi olmayan tip2DM'li olgulardan oluşan grubun (Grup III: 24 erkek; 29 kadın) 20.98%'si sigara kullanım öyküsüne sahip idi. Bunun dışında gruplara ait diğer demografik veriler de değerlendirilerek kayıt altına alındı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Demografik Data

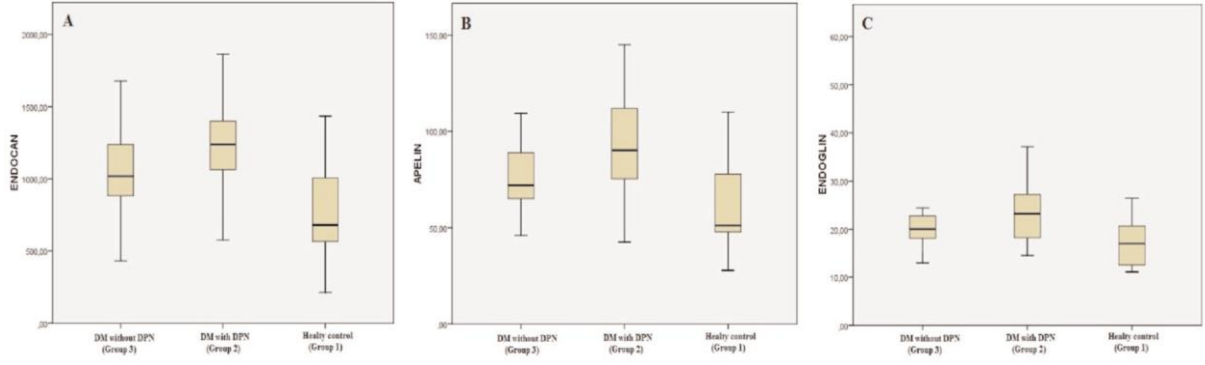
		Group I (healthy controls; n = 53)	Group II (patients with DPN; n = 46)	Grup III (patients with non-DPN; n = 53)
Age	(Year)	57.31 ± 8.41	56.91 ± 7.44	58.85 ± 9.04
BMI	(kg/m ²)	28.04 ± 3.28	31.99 ± 6.14	33.07 ± 5.33
SBP	(mm-Hg)	120 ± 3.71	131.62 ± 14.25	128.97 ± 11.73
DBP	(mm-Hg)	80 ± 1.18	76.62 ± 9.84	76.56 ± 6.86
FBG	(mg/dL)	90.09 ± 4.16	210.87 ± 89.15	163.08 ± 59.11
HbA1c	(%)	4.5 ± 1.18	9.16 ± 2.25	7.95 ± 1.62
TC*	(mg/dL)	192.00 (127-240)	205.62 (130-310)	223.85 (125-415)
TG*	(mg/dL)	135.00 (52-160)	186.00 (47-623)	185.28 (36-423)
HDL	(mg/dL)	51.19 ± 17.38	44.02 ± 15.24	47.69 ± 12.50
LDL	(mg/dL)	119.00 ± 36.65	122.18 ± 38.52	138.84 ± 54.15
CRP	(mg/L)	1.09 ± 3.17	3.95 ± 5.89	4.55 ± 10.43
Endocan*	(ng/L)	781.8 (213.3-1433.1)	1227.1 (575.9-1862.3)	1043.0 (429.9-1678)
Apelin*	(ng/L)	55.8 (27.7-106.0)	93.3 (42.6-145.4)	76.2 (46.0-76.2)
Endoglin*	(ng/mL)	20.6 (11.1-58.9)	25.2 (14.5-53.1)	20.7 (10.0-40.6)

Yaş, cinsiyet ve BKİ gruplararası açısından hiçbir anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Biyokimyasal test sonuçlarından Grup II'deki açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri; Grup III'e göre daha yüksek bulundu ($p = 0.005$ ve $p = 0.004$).

Grup II ve Grup III'ün endokan düzeyleri; Grup I'den yüksek bulundu ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup II Endokan Seviyeleri, Grup III'ünkinden anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.001$).

Grup II ve Grup III'ün endoglin düzeyleri; Grup I'e göre daha yüksek bulundu ($p = 0.001$ ve $p = 0.014$). Grup II nin Endoglin Düzeyleri, Grup III 'ünkinden anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.028$).

Grup II ve III gruplarının Apelin düzeyleri; Grup I'den yüksek bulundu ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grup II'de Apelin düzeyleri grup III'dekinden anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Biyokimyasal test sonuçları Tablo I ve Şekil I'de açıklandı.



Şekil 1: Endocan, Apelin ve Endoglin Seviyeleri

Her iki grupta yer alan olgulardan insülin kullananların, oral antidiyabetik ilaç kullananlardan daha yüksek seviyelerde endocan ve apelin düzeyleri saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (sırasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.004$)

Bu iki grup arasında endoglin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p = 0.146$). Endocan, Apelin ve Endoglin seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi. (**Tablo 2**).

Tablo 2: Endocan, Apelin ve Endoglin seviyeleri arasında korelasyonlar

		Endocan	Apelin	Endoglin
Endocan	r	1	0.502	0.337
	p		0.000	0.000
Apelin	r	0.502	1	0.381
	p	0.000		0.000
Endoglin	r	0.337	0.381	1
	p	0.000	0.000	

Kanser veya diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklardan her yıl milyonlarca insan ölmekte olduğu için, bunlar büyük sosyal ve sağlık yüküne yolaçmaktadır (20). Bunların dışında, DM dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir (21).

Diyabet seyrinde; retinopati, nefropati, kalp damar veya ayak damar hastalıkları, nontravmatik düşme ve trafik kazası gibi nedenlere bağlı olmayan ayak ampütasyonlarının sebebi gibi, birçok komplikasyonun gelişebileceği bilinmektedir (19).

Bu tür olgularda diyabete bağlı polinöropati tabloları olabildiği gibi, farklı patogenez ile gelişen nöropatlere de rastlanabilmektedir. Diyabetik nöropatili

olgularda en sık rastlanan periferik nöropatide, sinir disfonksiyonunun patogeneğinde metabolik faktörlerin ve hipergliseminin rolü saptanmış fakat hangi basamakta etkili olduğu tam olarak anlaşılammıştır. Metabolik faktörlere bağı aksonal disfonksiyon $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesinde artma, anaerobik glikolizde azalma, poliollerin birikmesi, protein glikasyonunda azalma, myoinositol miktarındaki artma ve mikroanjiopatiye bağı sinir iskemisi gibi nedenlere bağlanmaktadır (22).

Genetik ve çevresel faktörlerden dolayı farklı toplumlarda prevalansı değişiklik göstermektedir. Diyabetik insanlarda bu prevalansın ortalama olarak, hastalığın süresi ve şiddeti ile orantılı olduğu, buna bağı olarak görülen nöropatinin ise; 10 yıllık diyabetiklerde 40% oranında iken, 25 yıldan fazla süredir diyabeti olanlarda 70%'lere çıktığı raporlanmıştır.

Mortalite ve morbiditeye ek olarak diyabete bağı olarak gelişebilen akut (ketotik/non-ketotik hiperglisemi, hipoglisemi gibi) ve kronik (makro/mikro-anjiopatiler gibi) komplikasyonlar ve DPN'de gerek klinik değerlendirme ve tanısal testler gerek ise konservatif ve/veya cerrahi tedavisi ülke ekonomilerine oldukça yük getiren bir hastalıktır (23, 24).

Tüm bunlara engel olabilmek için dünyada araştırmalar gerçekleştirilmeye devam etmekte ve endonöral mikrovasküler dolaşım bozukluğu, kapiller bazal membran kalınlaşması ile kapiller trombozunun nöropatinin ana nedenleri olduğu bildirilmiştir. Son 10 yıldır araştırmalar; DPN patogeneğini sorgularken hipoksik ve metabolik teoriler üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır (23,24).

Biz bu yüzden tip2 DM'a bağı en yaygın komplikasyon olan DPN patogeneğinde; endocan, apelin ve endoglin proteinlerine ait konsantrasyonları değerlendirerek, "*yeni tedavi modalitelerine ışık tutabilir mi?*" sorusuna cevap aradık.

Literatür incelendiğinde DPN'li olgularda bu üç proteinin karşılaştırmalı olarak birlikte değerlendirildiği herhangi başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Rodrigues KF ve ark.'ları; 39 Tip2diyabetik hasta ve 39 kontrolde endocan seviyesini incelemişlerdir. Endocan konsantrasyonlarını T2DM hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (0.78 ng / mL \pm 1.75). Buna ek olarak T2DM hastalarında BMI ile endocan düzeyleri arasında bir ilişki saptamamışlardır (25).

Ancak Arman ve arkadaşları, 77 DM'li bir çalışma grubunda ve 3 aylık bir yaşam tarzı değişikliği anti-hiperglisemik tedavi sonrasında serum endokan düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Buna dayanarak endokan düzeyleri ile DM nin evresi arasında korelasyon olabileceği ve Endokan'ın Tip 2 DM'li hastalarda prognostik belirteç olabileceğini belirtmektedirler (26). Arman ve ark. gibi 99 DM içeren bizim çalışmamızda diyabetik hastaların endokan düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Bizim bulgularımız diyabetik hastalarda yüksek endokan seviyelerinin, endotel disfonksiyonuyla ve artmış anjiyogenez ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Abu El-Asrar ve ark. 44 proliferatif diyabetik retinopati hastasının vitreus sıvılarında Endocan düzeylerini değerlendirmiş ve aktif proliferatif retinopatisi olanlarda inaktif olanlara göre daha yüksek endocan seviyeleri saptamışlar ve endocan ekspresyonunun anjiogenez ve endotel hücre aktivasyonu ile ilintili olabileceğini öne sürmüşlerdir(27). Bu sonuç Endocan seviyesiyle diyabetin komplikasyonlarının ilerlemesi arasında bir ilişki olabileceğini ve ileride Endocan'ın diyabetin komplikasyon gelişiminde bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışma apelin'in hipertansiyon, kalp yetmezliği,kardiyovasküler hastalık, DM ve obezite gibi bazı hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamakta olduğunu göstermişlerdir. Anjiyogenez apelin etkisinin sonucu endotel hücrelerinin göçü ve çoğalması ile meydana gelmektedir (28-29).

Ma ve arkadaşları, ve gelecekte DM gelişimi ile plazma apelin düzeylerinin ilişkisini değerlendirdiler. Plazma apelin düzeyinin bağımsız olarak erkeklerdeki diyabeti tahmin etmeye yardımcı olurken, kadınlarda olmadığını saptamışlardır (30).

Du ve ark. diyabetik retinopati hastalarda, proliferatif retinopatide Serum Apelin'inin proliferasyon olmayana göre daha yüksek saptamışlardır (31). Bizim çalışmamızda, apelin seviyeleri DM hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulundu. Diyabetik hastalar değerlendirildiğinde, DPN grubunun apelin düzeyleri DPN olmayan DM hastalarından anlamlı olarak daha yüksekti. Yüksek apelin düzeylerinin, diyabetik komplikasyonlara neden olan metabolik durumu indükleyebileceği ve Apelinin diyabetiklerde mikroanjiyopatik değişiklikler ile endotel disfonksiyonunu yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Endoglin homodimerik bir transmembran glikoproteini olup daha çok proliferen olan endotel hücrelerinde ifade edilip TGF-beta sinyali düzenlemede rol almaktadır. Endoglin ekspresyonu hipoksi ve vasküler hasarda artmaktadır (32).

DM ve komplikasyonlarında endoglin ile ilgili birçok çalışma vardır. Blázquez-Medela ve ark. endoglin-plazma seviyeleri ile endotel disfonksiyonu, hipertansif retinopati ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi 288 hastada (64 tip 2 diyabet, 159 hipertansiyonlu ve 65 sağlıklı kontrol) değerlendirdi. Endoglin'in DM ve hipertansiyonu endotel disfonksiyon ve kardiyovasküler hasar ilgili vasküler patolojilerin bir göstergesi olduğunu raporladılar(33).

Bizim çalışmamızda DM hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek Endoglin seviyelerinin bulunduğu gözlemlendi. Diyabetik grup içinde DPN hastalarının endoglin düzeyleri DPN olmayan gruptan anlamlı olarak yüksekti. Sonuçlarımız endoglin ile endotel disfonksiyon ve anjiyogenez arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Dolayısıyla Endoglin'in DM hastalarında DPN gelişimi öngörücüsü olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Apelin, endoglin ve endokan DPN patogenezinde rol oynayan endotel disfonksiyonu, anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkili olabilir. Buna rağmen bu sonuçları teyit etmek için, endokan, endoglin ve apelin DPN belirteçleri olarak kullanılabilir diyebilmek için daha büyük sayıda örneklem ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Limitasyon:

Çalışmamızdaki bazı sınırlamaları dikkate alınmalıdır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı nispeten küçük olup çalışma dizaynı kesitsel ve tek merkezli bir çalışmadır. Daha büyük örneklem ile çok merkezli tasarıma sahip yeni çalışmalara bu sonuçları doğrulamak için ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Nickenig G. Central role of the AT1-receptor in atherosclerosis. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 26–33
2. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin– angiotensin– aldosteronesystem, glucosemetabolism anddiabetes. *TrendsEndocrinolMetab.* 2005; 16: 120– 6.
3. Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyama Y, Griendling KK. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidaseactivity. *CircRes.* 2002; 91: 406–13.
4. Sheetz MJ, King GL. Molecularunderstanding of hyperglycemia'sadverseeffectsfordiabeticcomplications. *JAMA.* 2002; 288: 2579–88.
5. Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascularendocan is preferentiallyexpressed in tumorendothelium. *MicrovascRes.* 2006;72(3):136-45.
6. Gougos A, Letarte M. Primarystructure of endoglin, an RGD-containingglycoprotein of humanendothelialcells. *J BiolChem.* 1990;265(15):8361-4.
7. Fan Y, Zhang Y, Li X, Zheng H, Song Y, Zhang N, et al. Treatmentwithmetforminand a dipeptidyl peptidase-4 inhibitorrelevates apelin levels in patientswithtype 2diabetes mellitus. *DrugDesDevelTher.* 2015;9:4679-83.
8. Nisar MU, Asad A, Wagas A, Ali N, Nisar A, Qayyum MA, et al. Association of diabeticneuropathywithduration of type 2 diabetesandglcemiccontrol. *Cureus.* 2015;7(8):e302.
9. Wukich DK. Diabetes and its negative impact on outcomes in orthopaedic surgery. *World J Orthop.* 2015;6(3):331-9.
10. Sindurp SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-20.

11. Porte D, Schwartz MW. Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic? *Science* 1996;272:699-705.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499–502.
13. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol*. 2015;1-10.
14. Khan FF, Numan A, Khawaja KI, Atif A, Fatima A, Masud F. Performance of two different scoring systems in diagnosing distal sensory polyneuropathy in patients with type-2 diabetes. *J Avub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):187-91.
15. Watson JC, Litin S, Bundrick JB. Clinical pearls in neurology. *Dis Mon*. 2015;61(8):329-45.
16. Yang CJ, Hsu HY, Lu CH, Chao YL, Chiu HY, Kuo LC. The associations among hand dexterity, functional performance, and quality of life in diabetic patients with neuropathic hand from objective- and patient-perceived measurements. *Qual Life Res*. 2015;24(1):213-21.
17. Moeller-Bertram T, Schilling JM, Bačkonja MM, Nemenov MI. Sensory small fiber function differentially assessed with diode laser (DL) quantitative sensory testing (QST) in painful neuropathy (PN). *Pain Med*. 2013;14(3):417-21.
18. Hartwig MS, Cardoso SS, Hathaway DK, Gaber AO. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1433-40.
19. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *J Neurol*. 1996;243(6):431-40.
20. Jamkhande PG, Chandak PG, Dhawale SC, Barde SR, Tidke PS, Sakhare RS. Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis. *Saudi Pharm J*. 2014;22(3):179-90.
21. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases

and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Aug 27. pii: S0140-6736(15)61340-X.

22. Gries FA, Cameron NE, Low PA. Diabetes Mellitus, *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 2003:1-16.

23. Knopp M, Srikantha M, Rajabally YA. Insulin neuritis and diabetic cachectic neuropathy: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(3):267-74.

24. Davis GE, Norden PR, Bowers SL. Molecular control of capillary morphogenesis and maturation by recognition and remodeling of the extracellular matrix: functional roles of endothelial cells and pericytes in health and disease. *Connect Tissue Res*. 2015;56(5):392-402.

25. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Sousa LP, Ferreira CN, Sandrim VC, Gomes KB. Endocan: a new biomarker associated with inflammation in type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(5):479-80.

26. Arman Y, Akpınar Ts, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, Ozcan M, Yegit O, Cakmak R, Altun O, Aydın S, Alibeyo Lu A, Ugurlu B, Akcan T, Tukek T. Effect Of Glycemic Regulation On Endocan Levels İn Patients With Diabetes: A Preliminary Study. *Angiology* 2016; 67: 239-244.

27) Abu El-Asrar Am, Nawaz Mı, De Hertogh G, Alkharashi As, Van Den Eynde K, Mohammad G, Geboes K. The Angiogenic Biomarker Endocan Is Upregulated İn Proliferative Diabetic Retinopathy and Correlates With Vascular Endothelial Growth Factor. *Curr Eye Res* 2015; 40: 321-331.

28) Habchi M, Duvillard L, Cottet V, Brindisi Mc, Bouillet B, Beacco M, Crevisy E, Buffier P, Baillot-Rudoni S, Verges B, Petit Jm. Circulating Apelin Is Increased İn Patients With Type 1 Or Type 2 Diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 696-701.

29) Fan Y, Zhang Y, Li X, Zheng H, Song Y, Zhang N, Shen C, Fan X, Ren F, Shen J, Ren G, Yang J. Treatment With Metformin And A Dipeptidyl Peptidase-4 İnhibitor Elevates Apelin Levels İn Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4679-4683.

- 30) Ma Wy, Yu Ty, Wei Jn, Hung Cs, Lin Ms, Liao Yj, Pei D, Su Cc, Lu Kc, Liu Ph, Lin Ch, Chuang Lm, Kao Hl, Lin Jw, Chuang Yj, Li Hy. Plasma Apelin: A Novel Biomarker For Predicting Diabetes. *Clin Chim Acta* 2014; 435: 18-23.
- 31) Du Jh, Li X, Li R, Xu L, Ma Rr, Liu Sf, Zhang Z, Sun Hz. Elevation Of Serum Apelin-13 Associated With Proliferative Diabetic Retinopathy In Type 2 Diabetic Patients. *Int J Ophthalmol* 2014; 18:968-973.
- 32) Jamkhande Pg, Chandak Pg, Dhawale Sc, Barde Sr, Tidke Ps, Sakhare Rs. Therapeutic Approaches To Drug Targets In Atherosclerosis. *Saudi Pharm J* 2014; 22: 179-190.
- 33) Blázquez-Medela Am¹, García-Ortiz L, Gómez-Marcos Ma, Recio-Rodríguez JI, Sánchez-Rodríguez A, López-Novoa Jm, Martínez-Salgado C. Increased Plasma Soluble Endoglin Levels As An Indicator Of Cardiovascular Alterations In Hypertensive And Diabetic Patients. *Bmc Med* 2010; 8: 86.