

DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA ANJİOGENİK BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE ATEROSKLEROTİK PERİFERİK DAMAR HASTALIKLARININ İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANGIOGENIC GROWTH FACTORS AND ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Melihat ÇOBAN¹ Süleyman DOLU² Yıldız Kılar SÖZER³ Bekir EROL³
Emre ASİLTÜRK⁴ Hamit Yaşar ELLİDAĞ⁵ Abdi Metin SARIKAYA¹

¹S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, Antalya/Türkiye

²S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Antalya/Türkiye

³S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Antalya/Türkiye

⁴S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji, Antalya/Türkiye

⁵S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Antalya/Türkiye

Anahtar Sözcükler: Anjiogenik büyüme faktörleri, ateroskleroz, arteriyel sertlik, diyabetes mellitus

Keywords: Angiogenic growth factors, atherosclerosis, arterial stiffness, diabetes mellitus

Yazının alınma tarihi: 25.01.2019

Kabul tarihi: 23.10.2019

Online basım: 30.01.2020

ÖZ

Giriş: Diyabetes mellitus (DM) hastalarında periferik damar hastalıkları sık görülen komplikasyonlardandır. Çalışmamızın amacı tip 2 DM hastalarında anjiopietin-1 (Anj-1), anjiopietin (Anj-2) ile ateroskleroz, arteriyel sertlik (AS) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma 65 (%46.4) erkek ve 75 (%53.6) kadın toplam 140 DM hastası ile yapıldı. Karotis arter intima-mediakalınılığı (KA-IMK) ile ateroskleroz varlığı ve brakial-ayak bileği nabız dalga hızı (baNDH) aleti ile AS varlığı araştırıldı.

Bulgular: Hastalarda sağlıklı bireylere göre KA-IMK, baNDH ($p < 0.001$), \log_{10} Anj-1 ($p = 0.006$) ve \log_{10} Anj-2 ($p = 0.018$) yüksekti. \log_{10} Anj-1 ile kreatinin ($r = -0.241$, $p = 0.004$), spot idrar albumin-kreatinin oranı (SAKO) ($r = -0.289$, $p = 0.001$) ve \log_{10} Anj-2 ile kreatinin ($r = -0.208$, $p = 0.014$), SAKO ($r = -0.269$, $p = 0.001$) arasında ters ilişki gözlemlendi. \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 ile KA-IMK ve baNDH arasında ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: DM hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek serum Anj-1 ve Anj-2 düzeyleri gözlemlendi. Anj-1 ve Anj-2 ile kreatinin ve SAKO arasında ters ilişki gözlemlendi. Anj-1 ve Anj-2 ile ateroskleroz ve AS arasında ilişki gözlenmedi.

SUMMARY

Introduction: Peripheral vascular diseases are common complications in patients with diabetes mellitus (DM). The aim of our study was to investigate the relationship between angiotensin-1 (Ang-1) and angiotensin-2 (Ang-2) and atherosclerosis and arterial stiffness (AS) in type 2 DM patients.

Material and Methods: This cross-sectional study was conducted with 65 (46.4%) male and 75 (53.6%) female of total 140 DM patients. Presence of atherosclerosis was determined with carotid artery intima-media thickness (CA-IMT) and presence of AS was determined with brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV).

Results: CA-IMT, baPWV ($p < 0.001$), \log_{10} Ang-1 ($p = 0.006$) and \log_{10} Ang-2 ($p = 0.018$) were significantly higher in patients compared to healthy subjects. An inverse relationship was observed between \log_{10} Ang-1 and

creatinine ($r = -0.241$, $p = 0.004$), spot urine albumin-creatinine rate (UACR) ($r = -0.289$, $p = 0.001$) and between \log_{10} Ang-2 and creatinine ($r = -0.208$, $p = 0.014$), UACR ($r = -0.269$, $p = 0.001$). No relationship was found between \log_{10} Ang-1 and \log_{10} Ang-2 and CA-IMT and baPWV ($p > 0.05$).

Conclusion: DM patients had elevated serum Ang-1 and Ang-2 levels compared to healthy subjects. There was an inverse relationship between Ang-1 and Ang-2 and creatinine and UACR. There was no association between Ang-1 and Ang-2 and atherosclerosis and AS.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedeni mikro ve makrovasküler komplikasyonlardır. DM hastalarında hiperglisemiye bağlı ileri glikasyon son ürünleri (AGE) artmış üretimi diyabetik periferikdamar komplikasyonlarının oluşumunda rol oynar(1). Damarlarda artmış anjiogenezis ve endotel hasarı ile birlikte mikrovasküler komplikasyonların görülüyor olması, DM hastalarında periferik damar hastalıklarının mikrovasküler neovaskülarizasyona eşlik ettiğini düşündürmektedir(2).

Anjiopietin-1 (Anj-1) ve anjiopietin-2 (Anj-2); anjiogenesis ve inflamasyon durumunda yeni damar oluşumuna etki eden endotelial büyüme faktörleri ailesindedir(3). Anj-1 ve Anj-2'nin her ikisi de insan biyolojik sıvılarında bulunan endotel spesifik tirozin kinaz-2 (Tie-2) reseptörlerine bağlanarak etki gösterir(4). Anj-1; damar endotelinin yapı ve fonksiyonunun korunması ve stabilizasyonunu sağlar(5). Ang-2; damarların geçirgenliğini artırarak inflamatuvar yanıtı tetikler, endotelin dengesini bozar ve endoteli dış sitokinlere karşı duyarlı hale getirerek damarlarda devaskülarizasyona neden olur.

Serum anjiogenik büyüme faktörleri düzeylerindeki bozukluklar ile aterosklerotik periferik damar hastalıkları arasında ilişkinin olduğu düşünülmektedir (6). Post ve ark. yüksek serum Anj-2 ile karotis arterlerdeki plak gelişimi arasında ilişkinin olduğunu bildirdi(7). Lim ve ark. diyabetik hastalarda yüksek serum Anj-2 düzeyleri ile ateroskleroz arasında ilişkinin olduğunu bildirdi (8). Prediyaliz KBH hastalarında yapılan çalışmalarda serum Anj-2 ile brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı (baNDH) ile belirlenen arteriyel sertlik (AS) arasında ilişkinin olduğu bildirildi (9, 10).

DM hastalarında serum anjiogenik büyüme faktörleri ile aterosklerotik periferik damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı azdır ve sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle çalışmamızın amacı farklı proteinüri evresindeki

tip 2 DM hastalarında serum anjiogenik büyüme faktörleri olan Anj-1 ve Anj-2 ile aterosklerozve AS arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi, klinik değerlendirme ve laboratuvar ölçümleri

Bu kesitsel çalışma Nisan 2017 ve Haziran 2018 arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı ile takipli 65 (%46.4) erkek ve 75 (%53.6) kadın hasta ile yapıldı. 18 yaş üstü, açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL ve/veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak istemeyen, 1 yıldan az yaşam beklentisi, aktif enfeksiyon veya malignitesi olan, steroid veya glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan, bilinen kardiyovasküler (KV) girişim (koroner bypass, stent, kardiyak pacer, kapak replasmanı) veya kalp hastalığı (konjestif kalp hastalığı, kardiyomyopati), periferik damar hastalığı veya girişimi, önceki renal transplantasyon veya diyaliz öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onam alındı.

Tüm katılanların kan örnekleri 8-12 saatlik gece açlığı sonrasında alınarak, 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar -80 °C'de depolandı. Serum kreatinin, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), total kolesterol (T-K), trigliserit, yüksek densiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle belirlendi. Serum anjiopietin-1 (Anj-1) ve anjiopietin-2 (Anj-2) (Elabscience, Şangay, Çin) düzeyleri enzime bağlı immünosorban (ELISA) ile belirlendi. Tüm parametreler için, varyasyonların ara ve içi analiz katsayıları $< \%10$; analitik aralık ve analitik duyarlılık değerleri Ang-1 için sırasıyla 62.5–4000 pg/mL, 37.5 pg/mL ve Anj-2 için sırasıyla 46.88–3000 pg/mL, 28.13 pg/mL olarak belirlendi.

Çalışma grubunun boy, vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar ve komorbid hastalıkları kaydedildi. Bilinen DM öyküsü ve Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen kan glukozu değerleri veya antidiyabetik ilaç kullanımı olanlar diyabetik olarak kabul edildi(11). Hiperlipidemi varlığı; açlık T-K ≥ 200 mg/dL, düşük densiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ≥ 130 mg/dL veya trigliserit ≥ 200 mg/dL veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı öyküsü olarak kabul edildi. Sabah alınan ilk idrar döküldükten sonra ikinci idrardan spot idrar albumin/kreatinin oranı (SAKO) belirlendi. SAKO değerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı: Grup 1 (normoalbuminüri): SAKO < 30 mg/gr, grup 2 (mikroalbuminüri): SAKO 30-300 mg/gr, grup 3 (makroalbuminüri): SAKO > 300 mg/gr olarak belirlendi (12).

Karotis arter intima-media kalınlığının belirlenmesi

Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından ve 5–10 MHz lineer prob kullanılarak, yüksek çözünürlüklü B-Mod Ultrasonografi (USG) cihazı (Siemens, San Francisco, ABD) ile belirlendi. Ölçümler sağ ve sol common karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arterin ilk 2 cm'lik bölümü olmak üzere üç noktadan gerçekleştirildi. Damar lümen ekojenitesi ve media/adventisya ekojenitesi arasındaki mesafenin uzunlamasına incelenmesiyle karotis arter intima-media kalınlığı (KA-IMK) değeri belirlendi. Her ölçüm üçer kez tekrarlandı ve sol ve sağ ölçümlerin ortalamaları alındı (13).

Brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızının belirlenmesi

Arteriyel sertlik (AS) varlığının belirlenmesinde brakiyal-ayak bileği indeksi (ABI) cihazı (D-52222, 2007, Stolberg, Almanya) ile elde edilen brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı (baNDH) değeri kullanıldı. Brakiyal ve tibial arterlerden elde edilen dalgalar kullanılarak, brakiyal ve ayak bileği dalga formlarının başlangıç ve bitiş aralığı, geçiş zamanı (GZ) olarak belirlendi. Suprasternal çentik ve brakium (SB) arasındaki mesafe $0.2195 \times \text{boy (cm)} - 2.0734$ formülü ve suprasternal çentik ve ayak bileği (SA) arasındaki mesafe $0.8129 \times \text{boy (cm)} + 12.328$ formülü ile belirlendi. BaNDH değeri = $(SA - SB)/GZ$ formülü ile belirlendi. Augmentasyon indeksi (Aix) değeri, yansıyan dalgaya bağlı olarak yükselen arteriyel basınç dalgasının, nabız basıncına bölünmesiyle belirlendi (14).

İstatiksel analiz

Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve medyan (min-mak) ve kategorik değişkenler için yüzde (%) kullanıldı. Hasta özelliklerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ANOVA veya Kruskal Wallis test kullanıldı. Anjiyogenik büyüme faktörleri ilişkili faktörlerin belirlenmesinde Spearman rankve Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anjiyogenik büyüme faktörleriyle bağımsız ilişkili faktörlerin belirlenmesinde yaş ve cinsiyete göre kontrol edilmiş çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 51.66 ± 14.7 olan 65 (% 46.4) erkek ve 75 (53.6%) kadın toplam 140 DM hastası alındı. 104 (%74.3) hasta hipertan-sifti. Ortalama sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 129.79 ± 17.42 mmHg ve 85.61 ± 10.86 mmHg idi. SAKO değerine göre 36 (%25.7) hasta grup 1, 61 (%43.6) hasta grup 2 ve 43 (%30.7) hasta grup 3 idi. Ortalama kreatinin 1.52 ± 0.83 mg/dL idi. Ortalama hs-CRP 2.74 ± 2.59 mg/L idi. Ortalama T-K, HDL-K, LDL-K ve trigliserit sırasıyla 189.51 ± 39.67 mg/dL, 52.66 ± 15.13 mg/dL, 112.49 ± 34.68 mg/dL, 139.16 ± 58 mg/dL idi. Ortalama \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 sırasıyla 3.44 ± 0.11 pg/mL ve 3.29 ± 0.12 pg/mL idi. Ortalama KA-IMK ve baNDH sırasıyla 0.67 ± 0.18 mm ve 7.89 ± 1.67 m/sn idi. 15 (%10.7) hastada KA-IMK değeri ≥ 0.9 mm idi (Tablo 1).

Hastalarda sağlıklı bireylere göre hs-CRP, KA-IMK, baNDH ($p < 0.001$), \log_{10} Anj-1 ($p = 0.006$) ve \log_{10} Anj-2 ($p = 0.018$) anlamlı daha yüksekti. Grup 1'den grup 3'e ilerledikçe \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 düzeylerinde azalma gözlemlendi (Tablo 2).

\log_{10} Anj-1 ile kreatinin ($r = -0.241$, $p = 0.004$) ve SAKO ($r = -0.289$, $p = 0.001$) arasında anlamlı ters ilişki gözlemlendi. \log_{10} Anj-2 ile kreatinin ($r = -0.208$, $p = 0.014$) ve SAKO ($r = -0.269$, $p = 0.001$) arasında anlamlı ters ilişki gözlemlendi. \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 ile KA-IMK ve baNDH arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$). Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş çok değişkenli analizde \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 ile kreatinin ve SAKO arasında anlamlı bağımsız ters ilişki gözlemlendi. \log_{10} Anj-1 ve \log_{10} Anj-2 ile KA-IMK ve baNDH arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Hastalar (140) Ortalama ± S.S./(%)	Sağlıklı kontrol grubu (54) Ortalama ± S.S./(%)
Yaş (yıl)	51.66 ± 14.7	46.76 ± 7.38
Erkek /Kadın	65 (%46.4)/75 (%53.6)	27 (%50)/27 (%50)
SAKO (mg/dL) Grup 1: < 30 mg/gr Grup 2: 30-300 mg/gr Grup 3: > 300 mg/gr	36 (%25.7) 61 (%43.6) 43 (%30.7)	
Log ₁₀ Anj-1 (pg/mL)	3.44 ± 0.11	3.4 ± 0.12
Log ₁₀ Anj-2 (pg/mL)	3.29 ± 0.12	3.25 ± 0.1
KA-IMK (mm)	0.67 ± 0.18	0.55 ± 0.08
Alx (%)	26.1 ± 14.6	21 ± 11.7
baNDH (m/sn)	7.89 ± 1.67	6.69 ± 0.92

Veriler, yüzde (%) ve ortalama ± S.S olarak sunulmuştur. Kısaltmalar:SAKO, spot idrar albumin-kreatinin oranı, Anj-1, anjiopietin-1; Anj-2, anjiopietin-2; KA-IMK, karotisarterintima-mediakalınılığı; Alx, augmentasyonindeksi; baNDH, brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı

Tablo 2.SAKO değerlerine göre hasta ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Grup 1(36)	Grup 2 (61)	Grup 3 (43)	Sağlıklı kontrol grubu (54)	p
Log ₁₀ Anj-1(pg/mL)	3.48 ± 0.1	3.43 ± 0.11	3.42 ± 0.1	3.4 ± 0.12	0.006
Log ₁₀ Anj-2(pg/mL)	3.33 ± 0.11	3.29 ± 0.13	3.27 ± 0.09	3.25 ± 0.1	0.018
KA-IMK (mm)	0.63± 0.15	0.64 ± 0.17	0.73 ± 0.22	0.55 ± 0.08	< 0.001
baNDH (m/sn)	7.51 ± 1.58	7.67 ± 1.77	8.54 ± 1.41	6.69 ± 0.92	< 0.001

ANOVA, Kruskal Wallis test

Tablo3.Çok değişkenli analizde serum anjiogenik büyüme faktörleri ile ilişkili faktörler

	beta	Standart hata	p
Kreatinin (mg/dL)			
Log ₁₀ Anj-1 (pg/mL)	-0.353	0.001	0.003
Log ₁₀ Anj-2 (pg/mL)	-0.149	0.001	0.004
SAKO (mg/dL)			
Log ₁₀ Anj-1 (pg/mL)	-0.259	0.074	0.038
Log ₁₀ Anj-2 (pg/mL)	-0.138	0.097	0.027
KA-IMK (mm)			
Log ₁₀ Anj-1 (pg/mL)	0.162	0.001	0.226
Log ₁₀ Anj-2 (pg/mL)	-0.076	0.001	0.577
baNDH (m/sn)			
Log ₁₀ Anj-1 (pg/mL)	-0.069	0.001	0.612
Log ₁₀ Anj-2 (pg/mL)	0.107	0.048	0.439

Çok değişkenli regresyon analizi

TARTIŞMA

Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek serum Anj-1 ve Anj-2 düzeyleri saptandı. Lim ve ark. tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek serum Anj-2 düzeylerinin görüldüğünü, Anj-1 düzeyleri açısından farklılık görüldüğünü bildirdi (8). Lieb ve ark. DM hastalarında yüksek serum anjiogenik büyüme faktörü düzeylerinin görüldüğünü bildirdi (15). Tilton ve ark. DM hastalarında yükselmiş serum glukozunun hiperglisemik psödo-hipoksik durumu tetikleyerek serum anjiogenik büyüme faktörlerinin sentezini tetiklediğini bildirdi (16). Okamoto ve ark. DM hastalarında hızlanmış AGE oluşumunun mesangial hücrelerden anjiogenik büyüme faktör sentezinde artışa neden olduğunu bildirdi (17).

Ultrasonografik olarak KA-IMK ile periferik damar ateroskleroz gelişiminin belirlenmesi noninvaziv, basit bir yöntemdir (18). baNDH aleti ile AS varlığının belirlenmesi kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir bir yöntemdir ve gold standart olarak bilinen yöntemlerle iyi korelasyon gösterdiğinden (19), çalışmamızda ateroskleroz varlığının belirlenmesinde KA-IMK ve AS varlığının belirlenmesinde baNDH değerleri kullanıldı. Tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış ateroskleroz ve AS gelişimi olduğu gözlemlendi. Yamamoto ve ark. DM hastalarında yüksek serum glukoz düzeylerinin AGE üretimindeki artmaya bağlı endotel üzerinde toksik etki yaratarak damarlarda ateroskleroz ve AS gelişimine neden olduğunu bildirdi (20).

Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında, Anj-1 ve Anj-2 ile kreatinin ve SAKO (renal mikrovasküler hasar belirteci) arasında ters ilişkinin olduğu gözlemlendi. KBH hastalarında böbrek yetmezliği ilerledikçe glomerüllerde hasar gelişimi, interstisyel damarlarda gerileme ve kortikal kapiller ağ kaybının geliştiği gözlemlenir (21). DM hastalarında böbrek yetmezliği ilerledikçe gelişen inflamasyon serum anjiogenik büyüme faktörlerinin etkisini inhibe ederek neoanjiogenesisi bozuyor olabilir veya Shulman ve ark.'larının çalışmasında belirttiği gibi böbrek yetmezliği ilerledikçe sklerotik glomerüllerin artışına sekonder serum anjiogenik büyüme faktörlerinin sentezinde azalma görülmüyor olabilir (22).

KBH hastalarında yapılan çalışmalarda yüksek serum Anj-2 düzeylerinin tüm nedenli mortalite ve

olumsuz KV olaylarla ilişkili olduğunu bildirildi (23, 24). Marti ve ark. Anj-2'nin ateroskleroz gelişimi gibi damarsal ve inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde rolünün olduğunu bildirdi (25). Mayer ve ark. KBH hastalarında böbrek yetmezliği ilerledikçe artan serum anjiogenik büyüme faktörleri ile ateroskleroz arasında ilişkinin olduğunu bildirdi (26). Tuo ve ark. DM hastalarında AGE'lere bağlı artan serum Anj-2 düzeylerinin periferik damar komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu bildirdi (27). Aksine Lim ve ark. DM hastalarında Anj-2 ile KA-IMK ile belirlenen ateroskleroz arasında ilişkinin olmadığını bildirdi (8).

Anj-1, kan damarları üzerinde stabilizasyona neden olurken, Anj-2 antagonistik bir etki göstererek Anj-1'in Tie 2 reseptörlerine bağlanmasını kompetitif olarak inhibe eder. Anj-2'nin etkisiyle Anj-1 aracılı sinyalin kaybolması, endotelde destabilizasyona neden olur ve anjiogenezisi artırır (28). Cai ve ark. Anj-1 düzeyinde değişiklik olmadan, izole serum Anj-2 düzeylerindeki artışın neovaskülarizasyon ve DM hastalarında mikrovasküler ve aterosklerotik damar komplikasyonları ile seyreden endotelial anormalliklere neden olduğunu bildirdi (29). Stehouwer ve ark. tip 2 DM hastalarında serum Anj-2 düzeyindeki artışın mikrovasküler ve aterosklerotik damar komplikasyonlarının patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu bildirdi (30). Aksine Nykanen ve ark. Anj-1'in anti-inflamatuvar özellik gösterdiğini ve ateroprotektif etkili olduğunu bildirdi (31). Çalışmamızda tip 2 DM hastalarında Anj-1 ve Anj-2 düzeylerinin birlikte arttığı gözlemlendi. Anj-1 ve Anj-2 ile ateroskleroz ve AS arasında ilişkinin olmadığı gözlemlendi. Tip 2 DM hastalarında serum Anj-1 ve Anj-2 düzeyleri birlikte artıyor olabilir ve artan düzeyler birbirinin etkilerini nötralize ederek periferik damar anjiogenezisi üzerinde herhangi bir etkiye neden olmuyor olabilirler.

Çalışmanın sonuçlarını etkileyen kısıtlamalar vardır. Birincisi; çalışma tek merkezli ve az sayıda hasta ile yapıldı. İkincisi; kesitsel bir çalışma olduğundan DM hastalarında serum anjiogenik büyüme faktörleri ile ateroskleroz ve AS ilişkisinin uzun süreli etkileri ve neden-sonuç ilişkisi incelenmedi. Üçüncüsü; serum anjiogenik büyüme faktörlerinin bilinen diğer alt tipleri ve reseptörlerinin etkileri araştırılmadı. Dördüncüsü; inflamasyon belirteçlerinden sadece hs-CRP kullanıldı, fibrinojen, interlökin, tümör nekrozis faktör gibi diğer belirteçlerin etkilerine bakılmadı.

SONUÇ

Tip 2 DM hastalarında periferik damar hastalıkları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturduğundan ateroskleroz ve AS gelişimine etki eden faktörlerin bilinmesi önemlidir. Tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış ateroskleroz ve AS gelişimi ve artmış serum Anj-1 ve Anj-2 düzeylerinin olduğu gözlemlendi. Anj-1 ve Anj-2 ile kreatinin ve SAKO arasında ters ilişkinin

olduğu gözlemlendi. Anj-1 ve Anj-2 ile ateroskleroz ve AS arasında ilişkinin olmadığı gözlemlendi. Tip 2 DM hastalarında serum anjiyogenik büyüme faktörleri ile aterosklerotik periferik damar komplikasyonları arasında ilişki yoktur. Yine de bu konudaki eksiklikler nedeniyle çok merkezli ve daha fazla sayıdaki hasta ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003; 370(Pt 3): 1097-109.
2. Fuller JH, Stevens LH, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 2):S54-64.
3. Tsigkos S, Koutsilieris M, Papapetropoulos A. Angiopoietins in angiogenesis and beyond. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(6): 933-41.
4. Reusch P, Barleon B, Weindel K, Martiny-Baron G, Gödde A, Siemeister G, et al. Identification of a soluble form of the angiopoietin receptor TIE-2 released from endothelial cells and present in human blood. *Angiogenesis* 2001; 4(2): 123-31.
5. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(3): 165-77.
6. Nadar SK, Blann A, Beevers DG, Lip GY. Abnormal angiopoietins 1&2, angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in hypertension: relationship to target organ damage [a sub-study of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)]. *J Intern Med* 2005; 258(4): 336-43.
7. Post S, Peeters W, Busser E, Lamers D, Sluijter JP, Goumans MJ, et al. Balance between angiopoietin-1 and angiopoietin-2 is in favor of angiopoietin-2 in atherosclerotic plaques with high microvessel density. *J Vasc Res* 2008; 45(3): 244-50.
8. Lim HS, Lip GY, Blann AD. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in diabetes mellitus. Relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 113-8.
9. Chang FC, Chiang WC, Tsai MH, Chou YH, Pan SY, Chang YT, et al. Angiopoietin-2-induced arterial stiffness in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(6): 1198-209.
10. Tsai YC, Lee C, Chiu YW, Kuo HT, Lee SC, Hwang SJ, Kuo MC, Chen HC. Angiopoietin-2, Angiopoietin-1 and subclinical cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease. *Sci Rep* 2016; 6(6): 39400.
11. Geneva S. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation; 1999.
12. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-83.
13. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32(4): 830-5.
14. Yokoyama H, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Kanaka S, Koyama H, et al. Pulse wave velocity in lower-limb arteries among diabetic patients with peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(4): 253-8.
15. Lieb W, Zachariah JP, Xanthakis V, Safa R, Chen MH, Sullivan LM, et al. Clinical and genetic correlates of circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in the community. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3(3): 300-6.
16. Tilton RG, Kawamura T, Chang KC, Ido Y, Bjercke RJ, Stephan CC, et al. Vascular dysfunction induced by elevated glucose levels in rats is mediated by vascular endothelial growth factors. *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2192-202.
17. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J* 2002; 16(14): 1928-30.
18. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 18L-21L.
19. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(6): 658-65.

20. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, Yonekura H, Ohashi S, Takeuchi M, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest* 2001; 108(2): 261–8.
21. Long DA, Norman JT, Fine LG. Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(4): 244–50.
22. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K, Manseau E, Brown A. Expression of vascular permeability factor is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(5): 661–6.
23. David S, John SG, Jefferies HJ, Sigrist MK, Kumpers P, Kielstein JT, et al. Angiotensin-2 levels predict mortality in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1867–72.
24. Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, Kuo HT, Lee SC, Hwang SJ, et al. Angiotensin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015; 10:e0135181.
25. Marti HH, Risau W. Angiogenesis in ischemic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82(Suppl 1): 44–52.
26. Mayer G. Capillary rarefaction, hypoxia, VEGF and angiogenesis in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1132–7.
27. Tuo QH, Zeng H, Stinnett A, Yu H, Aschner JL, Liao DF, et al. Critical role of angiotensins/Tie-2 in hyperglycemic exacerbation of myocardial infarction and impaired angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(6): H2547–57.
28. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiotensin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12(2): 235–9.
29. Cai J, Kehoe O, Smith GM, Hykin P, Boulton ME. The angiotensin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 2163–71.
30. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34(1): 55–68.
31. Nykanen AI, Krebs R, Saaristo A, Turunen P, Alitalo K, Yla-Herttuala S, et al. Angiotensin-1 protects against the development of cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* 2003; 107(9): 1308–14.

Sorumlu yazar

Melahat ÇOBAN (Uzm. Dr.)
S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji,
E-Posta: melahatcoban@hotmail.com,
Phone:05065101449
ORCID: 0000-0001-5761-7675.

Suleyman DOLU (Uzm. Dr.) ORCID: 0000-0002-7496-9493
Emre ASILTURK (Uzm. Dr.) ORCID: 0000-0003-0392-6346
Yıldız Kılar SOZER (Uzm. Dr.) ORCID: 0000-0001-6406-7309
Bekir EROL (Doc. Dr.) ORCID: 0000-0002-9444-3405
Hamit Yasar ELLİDAG (Doc. Dr.) ORCID: 0000-0002-7511-2547
Abdi Metin SARIKAYA (Doc. Dr.) ORCID: 0000-0006-7398-6389

